

Анемия как осложнение противовирусной терапии хронического гепатита С: клиническое значение и факторы риска

Д.м.н., проф. И.О. ИВАНИКОВ^{1*}, Е.А. ГРАЧЕВА¹, Е.А. ЕМЕЛЬЯНОВА¹, к.м.н. С.В. ПЕТУХОВА¹, М.А. ЗАЙЦЕВА², М.В. ШАПИНА³, к.м.н. А.А. ИЛ'ЯНКОВА⁴

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; ²Поликлиника Федерации независимых профсоюзов России; ³ФГУ «Государственный научный центр колопроктологии»; ⁴Городская клиническая больница №71, Москва

Anemia as a complication of antiviral therapy of chronic hepatitis C: clinical significance and risk factors

I.O. IVANIKOV¹, E.A. GRACHEVA¹, E.A. EMEL'YANOVA¹, S.V. PETUKHOVA¹, M.A. ZAITSEVA², M.V. SHAPINA³, A.A. IL'YANKOVA⁴

¹Federal state budgetary facility «Central Clinical Hospital with Polyclinic», General Management Department of Presidential Administration; ²Polyclinic of the Federation of Independent Trade Unions of Russia; ³Federal state institution «State Coloproctological Research Centre»; ⁴City Clinical Hospital No 71, Moscow

Обследованы 48 больных хроническим вирусным гепатитом С, которым проводилось лечение пегилированным интерфероном и рибавирином. Целью исследования явилось выявление зависимости развития анемии как осложнения противовирусной терапии хронического гепатита С от индивидуальных особенностей пациентов и течения заболевания. На фоне противовирусного лечения анемия была выявлена в 75% случаев, эритропения — в 46%. Снижение концентрации гемоглобина и уменьшение числа эритроцитов в крови в процессе лечения явились следствием проводимой терапии, так как были связаны с началом применения препаратов, после отмены которых значения данных показателей восстанавливались. Установлено, что развитие анемии и эритропении зависит от пола: женский пол соотносится с большей вероятностью их развития. Наряду с этим, выраженность анемии имела прямую зависимость от вирусемии, что, по-видимому, связано с истощением компенсаторных функций организма на фоне высокой вирусной нагрузки.

Ключевые слова: анемия, хронический вирусный гепатит С, лечение, осложнения.

The present study included a total of 46 patients presenting with chronic viral hepatitis C treated with pegylated interferon. The objective of the work was to elucidate the relationship between anemia as a complication of therapy of chronic hepatitis C and the individual characteristics of the patients in the course of the disease. Anemia and erythropenia were diagnosed in 75% and 46% of the patients given antiviral treatment respectively. The reduction in the hemoglobin level and the number of erythrocytes in blood was believed to be a consequence of therapy because these changes coincided with the onset of the treatment. Moreover, both parameters returned to the respective initial values after the discontinuation of therapy. The development of anemia and erythropenia was shown to depend on gender: these conditions were more frequently diagnosed in women than in men. The severity of anemia was directly dependent on the level of viremia, probably because of the strong viral load on the organism exhausted its compensatory reserves.

Key words: anemia, chronic viral hepatitis C, treatment, complications.

Профилактика и лечение вирусных гепатитов остается серьезной проблемой здравоохранения в России и за рубежом. Несмотря на успехи, достигнутые в предотвращении инфицирования, в настоящее время в мире насчитывается 150—170 млн больных хроническим гепатитом С (ХГС), многие из них погибают от рака печени и цирроза [17, 29, 50]. В связи с этим лечение ХГС с целью предотвращения развития указанных тяжелых осложнений представляется актуальной проблемой.

На данном этапе наиболее эффективным является лечение ХГС препаратами пегилированного интерферона (ИФН) α_{2a} или α_{2b} в комбинации с рибавирином. Однако такое лечение имеет много осложнений.

Общая частота побочных эффектов, по поводу которых лечение должно быть прекращено, составляет 10—14%. Наиболее распространены гриппоподобные симптомы (слабость, головная боль, подъем температуры тела) и психические нарушения (депрессия, раздражительность, бессонница), которые отмечаются у 22—31% пациентов. Среди лабораторных изменений наиболее часто обнаруживается нейтропения (18—20%) [51]. При выраженном снижении количества нейтрофилов инфекционные осложнения крайне редки, поэтому применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов показано лишь в отдельных случаях. Пегилирован-

*e-mail: ivanikov51@mail.ru

ные ИФН могут индуцировать аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит) или ухудшать течение предсуществовавших аутоиммунных расстройств.

Наиболее частым побочным эффектом рибавирина является гемолитическая анемия. Модификация дозы препарата требуется у 9—15% пациентов [2]. Эритроцитарные факторы роста (эритропоэтин) несколько улучшают самочувствие больных и уменьшают необходимость снижения дозы, но их благотворное влияние на частоту достижения стойкого вирусологического ответа (СВО) не доказано и безопасность не установлена [15, 25, 26]. В настоящее время применение факторов роста на фоне комбинированной противовирусной терапии гепатита С не может быть рекомендовано к широкому практическому использованию. Предпочтительным методом коррекции цитопений остается модификация дозы соответствующих препаратов [51].

Новизна предпринятого исследования обусловлена тем, что в России распространенность осложнений комбинированной терапии существенно отличается от описанных в мировой литературе. Кроме того, недостаточно данных о том, какие параметры нужно оценивать перед началом лечения, чтобы избежать тяжелых осложнений. Нами была предпринята попытка найти такие параметры, предварительная оценка которых может позволить заранее, до начала лечения, предсказать развитие анемии, что в дальнейшем позволит назначать факторы роста только группам риска.

Цель нашего исследования заключалась в том, чтобы выявить, существует ли зависимость риска развития анемии как осложнения комбинированной терапии ХГС от индивидуальных особенностей пациентов и течения заболевания.

Для реализации поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- сформировать выборку пациентов с ХГС;
- выявить и охарактеризовать изменения крови (гемоглобин, число эритроцитов, средняя концентрация гемоглобина в эритроците) у данных пациентов во время лечения;
- выявить и оценить зависимость этих изменений от индивидуальных особенностей пациентов (пол, возраст), течения болезни (длительность, активность процесса, виремия и др.), особенностей вируса (генотип);
- сопоставить полученные результаты с данными литературы и определить, какие из них могут быть расценены как факторы риска развития анемии.

Вирус гепатита С (ВГС, HCV) является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом, принадлежащим к семейству *Flaviviridae* и роду флавивирусов [28]. Острая HCV-инфекция развивается редко. В большинстве случаев время инфицирования неизвестно и заболевание выявляют только при развитии хро-

нического поражения печени. Существуют 6 основных генотипов вируса, распространенных по всему миру [46]. Генотип HCV не оказывает влияния на прогрессирование поражения печени, но от него зависит эффективность противовирусной терапии. В Северной Европе и России наиболее распространен генотип 1; эффективность доступного в настоящее время лечения HCV-инфекции, вызванная данным генотипом, низкая [1].

ВГС обладает прямым цитолитическим действием, однако в патогенезе имеет место и участие иммунной системы. Хроническая инфекция развивается приблизительно у 80% инфицированных, последующее выздоровление наблюдают редко [43].

В настоящее время ХГС чаще диагностируют при обследовании в связи со случайно обнаруженными изменениями аминотрансфераз [16]. У большинства пациентов инфекция протекает бессимптомно вплоть до развития цирроза печени, после первичного инфицирования, вирус сохраняется примерно в 50—80% случаев [17, 29, 49].

ВГС содержит несколько антигенов, на которые у инфицированного вырабатываются антитела, обнаружение которых используют в диагностике HCV-инфекции [8]. Период от момента инфицирования до появления антител в крови может составлять 6—12 нед. В таких случаях для диагностики используют HCV RNA, которая появляется в крови через 2—4 нед после инфицирования.

Показатели ферментов печени могут быть в пределах нормы, возможно повышение активности аминотрансфераз [38]. При гистологическом исследовании можно количественно оценить выраженность воспалительного процесса и фиброза. С этой целью при ХГС часто используют систему Metavir, согласно которой степень фиброза оценивают в баллах — от 1 до 4 (4 балла приравнивают к циррозу) [14, 24].

Целью терапии является элиминация инфекции, профилактика неблагоприятных исходов ХГС (цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы). На практике эрадикация вируса характеризуется СВО, определяемым как отсутствие HCV RNA в сыворотке крови, что определяется чувствительным тестом в конце лечения и через 6 мес [28]. Уровень СВО, равный 42—46%, наблюдается у HCV-инфицированных пациентов с генотипом 1, в то время как у пациентов с генотипами 2 и 3 отмечается уровень 76—82% СВО [17, 19, 29].

В настоящее время для лечения ХГС используют сочетание пегилированного ИФН- α_{2a} или - α_{2b} с рибавирином, которые зарегистрированы в России. Ключевые факторы успеха терапии — оптимальная доза препаратов и достаточная продолжительность лечения.

Доза пегилированного ИФН- α_{2b} определяется из расчета 1,5 мг на 1 кг массы тела в неделю. Доза

рибавирина также зависит от массы тела (менее 65 кг — 800 мг/сут, 65—85 кг — 1000 мг/сут, 86—105 кг — 1200 мг/сут, более 105 кг — 1400 мг/сут): 1000 мг/сут для пациентов с массой тела до 75 кг и 1200 мг/сут при ее величине более 75 кг. Доза пегилированного ИФН- α_{2a} является фиксированной — 180 мкг/нед [51].

Оптимальная продолжительность лечения зависит от генотипа HCV: при инфицировании генотипом 1 она составляет 48 нед, генотипом 2 и 3 — 24 нед. При генотипах 4 и 6 рекомендуется 48-недельный курс лечения, при генотипе 5 для формулировки лечебных рекомендаций информации недостаточно.

Предикторами ответа на противовирусное лечение ХГС являются: не первый генотип вируса; вирусная нагрузка менее 600 000 МЕ/мл, женский пол, возраст менее 40 лет, европейская раса, масса тела менее 75 кг, отсутствие резистентности к инсулину, повышенная активность аминотрансфераз, отсутствие выраженного фиброза или цирроза по данным морфологического исследования печени [30].

К сожалению, несмотря на значительные достижения в области лечения ХГС, сочетание ИФН и рибавирина приводит к побочным эффектам, требующим снижения дозы или прекращения лечения (до 32% случаев) [17].

Среди гематологических нарушений, связанных с применением комбинированной терапии, существенное значение имеет анемия, так как она может снижать качество жизни и является определяющим фактором повышенной утомляемости, недомогания и хронической усталости [41].

Рибавирин вызывает дозозависимую гемолитическую анемию, однако лежащие в ее основе механизмы изучены мало. Рибавирин концентрируется в эритроцитах [22], вызывая ингибирование внутриклеточного метаболизма энергии и окислительного повреждения мембраны, что приводит к ускоренному внесосудистому гемолизу в ретикуло-эндотелиальной системе [42]. Рибавирининдуцированный гемолиз превышает ретикулоцитоз, в результате чего развивается анемия [13]. Кроме того, ретикулоцитоз в ответ на рибавирининдуцированный гемолиз также нарушен пегилированным ИФН, вызывающим супрессию костного мозга, что усугубляет снижение уровня гемоглобина за счет снижения числа эритроцитов [35].

Тем не менее в большинстве случаев снижение гемоглобина является вторичным и вызвано рибавирином, который активно накапливается в эритроцитах и достигает крайне высоких внутриклеточных концентраций, превышающих 1000 мкМ [23]. Вместе с высокой частотой анемии комбинированная терапия предполагает зависимый от концентрации прямой токсический эффект. Данные о том, что внутриклеточное фосфорилирование рибавирина

приводит к дефициту аденозинтрифосфата (АТФ), который может привести к нарушению функции митохондрий [34], позволили выдвинуть гипотезу, согласно которой рибавирин может оказывать внутреннюю токсичность посредством увеличения внутриклеточного окислительного стресса [48]. Для того чтобы проверить эту гипотезу, L. De Franceschi и соавт. оценивали *in vivo* и *in vitro* эффекты рибавирина на нескольких маркерах окислительного стресса. После 12-часовой инкубации эритроцитов с рибавирином они обнаружили статистически значимое снижение уровня АТФ вместе с сопутствующим увеличением гексозомонофосфатного шунта, который повышается при возросшем окислительном стрессе. *In vivo* рибавирин снижал активность Na-K-помпы эритроцитов, и увеличивал K-Cl-котранспорт и связывание малонового диальдегида (маркера перекисного окисления липидов) с агрегированными мембранами [13]. В другом исследовании также обнаружили указания на увеличение окислительного стресса во время комбинированной терапии: снижение сульфгидрильных групп мембранного белка, АТФ и глутатиона и повышение реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты [42]. Кроме того, было продемонстрировано, что антиоксидант глутатион предотвращает рибавирининдуцированные окислительные изменения *in vitro* [20]. Также в мембранных липидах эритроцитов у пациентов, получавших ИФН с рибавирином, были обнаружены вызванные рибавирином изменения, которые интерпретировали как окислительное повреждение [47]. Все эти результаты свидетельствуют о том, что рибавирин увеличивает окислительный стресс в эритроцитах с последующими мембранными повреждениями и эти поврежденные «устаревшие» эритроциты затем подвергаются физиологическому внесосудистому уничтожению ретикулоэндотелиальной системой с более высокой частотой. Хотя этот механизм не противоречит данным о том, что рибавирининдуцированная анемия сопровождается повышением эритропоэтина и ретикулоцитов, тем не менее компенсаторный эритропоэз оказывается ниже, чем ожидалось, по сравнению с другими формами периферической анемии [4]. Именно поэтому было высказано предположение о том, что анемии во время лечения рибавирином с ИФН являются анемиями «смешанной» формы — обусловленными внесосудистым гемолизом и сопутствующим подавлением костного мозга. Хотя данные исследований на животных свидетельствуют о некотором подавляющем эффекте рибавирина на синтез эритроцитов, они не были подтверждены в клинических исследованиях при использовании в соответствующих терапевтических дозах [6, 10]. Тем не менее даже во время монотерапии ИФН при HCV-инфекции наблюдается умеренная анемия, не сопровождающаяся компенсаторным ретикулоцито-

зом [12, 32, 37]. Именно поэтому считается, что угнетение костного мозга при лечении ВГС прежде всего связано с ИФН.

Анемия диагностируется по специфическим лабораторным показателям в зависимости от пола и возраста. Всемирная организация здравоохранения определяет анемию как уровень гемоглобин менее 13 г/дл у мужчин и менее 12 г/дл у женщин. Анемия развивается у больных (до 36%), получавших комбинированную терапию пегилированным ИФН и рибавирином [17, 18].

Уровень гемоглобина менее 10 г/дл и 8,5 г/дл встречается примерно у 20 и 5% пациентов соответственно. Максимальное снижение гемоглобина происходит в течение первых 4 нед лечения и более выражено при назначении рибавирина в дозе не менее 800 мг. Хотя анемия зависит от дозы, расхождение между концентрацией рибавирина в плазме и эритроцитах и развитием анемии указывает на дополнительные факторы [42].

Женский пол, возраст более 60 лет, применение рибавирина в большей дозе из расчета на массу тела (12 мг/кг или более), снижение гемоглобина на 2-й неделе, азиатская раса и уменьшение клиренса креатинина являются предикторами развития анемии во время противовирусной терапии [33, 39]. У больных с хроническими заболеваниями печени анемия хронического заболевания была выявлена в 30–70% случаев; дефицит железа также должен быть выявлен и восполнен до начала лечения [45]. Выявление пациентов с существующими анемиями и лиц с высоким риском их развития во время лечения способствует индивидуализации анти-НСV-терапии с более низкой дозировкой рибавирина или более ранней поддержкой факторами роста. Например, схемы лечения гепатита С с использованием рибавирина противопоказаны пациентам с почечной недостаточностью, но есть данные небольших исследований, в которых при использовании пегилированного ИФН и низких доз рибавирина (200 мг) у диализных пациентов был достигнут уровень СВО, равный 28,6% [7].

Анемия может оказывать негативное воздействие как на мозговые функции, так и на качество жизни, и при многих хронических заболеваниях связана с повышенной заболеваемостью и смертностью. Уровень гемоглобина менее 8,0 г/дл у пациентов, находящихся на диализе, позволяет прогнозировать двукратное увеличение смертности по сравнению с лицами, у которых уровень гемоглобина составляет 10,0–11,0 г/дл [27]. У больных с застойной сердечной недостаточностью анемия является независимым предиктором последующей смерти, с каждым 1% снижением гематокрита смертность увеличивается на 1,6% [31]. Лечение анемии у пациентов этих групп может снизить смертность. Низкий уровень гемоглобина также отрицательно отражает-

ся на показателях заболеваемости и качества жизни таких больных [5, 9].

Анемия во время комбинированной терапии является независимым фактором снижения качества жизни, связанного со здоровьем [11]. Средний уровень HRQL анемичных пациентов, получавших комбинированную терапию, значительно ниже, чем у пациентов с другими хроническими состояниями и населения в целом; лечение анемии эпоэтином- α может значительно улучшить эти показатели [36].

Анемия является наиболее частой (до 36% пациентов) причиной прекращения комбинированного лечения [18].

Текущие рекомендации для лечения анемии у пациентов с ХГС заключаются в снижении дозы рибавирина до 600 мг/сут, когда гемоглобин ниже 10 г/дл, и отмене приема препарата, если уровень гемоглобина менее 8,5 г/дл [21].

Эти рекомендации основаны на доказательствах, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях, однако необходимо учитывать, что существуют значительные различия в индивидуальной переносимости анемии. Такие факторы, как быстрота падения уровня гемоглобина, наличие сопутствующих заболеваний и возраст пациента важны при определении необходимости снижения дозы рибавирина. Положительная корреляция между высокими, рано назначенными дозами рибавирина и достижением СВО не способствует снижению дозы, в частности у пациентов с бессимптомной анемией. У пациентов, получавших комбинированную терапию (более 80% рибавирина и ИФН за 24–48 нед), уровень СВО был значительно выше, чем у получавших менее 80% рибавирина [32]. При этом не ясно, эти 80% представлены снижением дозы в течение курса лечения или временным прекращением терапии. СВО был наиболее подвержен влиянию изменения режима в течение первых 12 нед [44].

Снижение дозы этих препаратов после 20-й недели, когда НCV RNA не обнаруживается, не влияет на СВО. В другом исследовании изучали влияние снижения дозы пегилированного ИФН- α_{2a} и рибавирина у пациентов, инфицированных ВГС с генотипом 1 [40]. Снижение дозы рибавирина не влияло на EVR и СВО, тогда как кумулятивное воздействие рибавирина составило более 60%. Тем не менее у пациентов, получивших менее 60% кумулятивной дозы рибавирина, наблюдались более длительные периоды снижения дозы рибавирина, временные перерывы и преждевременное прекращение приема, что значительно снизило СВО. Также было показано, что у пациентов с генотипом 1 кумулятивная доза рибавирина к 12-й неделе статистически значимо коррелирует с ранним вирусологическим ответом и СВО [3].

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения гастроэнтерологии ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ. В исследование были включены пациенты с диагнозом ХГС, проходившие лечение с 2001 по 2011 г.

Из полученной выборки были исключены пациенты с сочетанной ВИЧ-инфекцией, с коинфекцией с другими вирусами гепатита, другими болезнями печени, аутоиммунными и системными заболеваниями, патологией системы крови.

Все пациенты получали комбинированную терапию пегилированными ИФН и рибавирином в дозировках из расчета 1,5 мг на 1 кг массы тела в неделю. Доза рибавирина также зависит от массы тела: менее 65 кг — 800 мг/сут, 65—85 кг — 1000 мг/сут, 86—105 кг — 1200 мг/сут.

Длительность лечения составляла 12 мес у пациентов с генотипом вируса 1 и 6 мес — у пациентов с генотипом 2 и 3. При возникновении тяжелых побочных эффектов препараты отменялись. Общий анализ крови больным проводили еженедельно.

Основным методом данного исследования был метод выкопировки данных из историй болезней. Для оценки динамики показателей крови были выбраны анализы до начала лечения, на 8-й неделе терапии и через 1 мес после отмены препаратов.

Кроме того, для проверки гипотезы были выбраны следующие параметры: пол, возраст, длительность течения заболевания с момента диагностики до начала лечения, наличие или отсутствие предыдущей противовирусной терапии в анамнезе, активность процесса, генотип вируса, виремия, вирусологический ответ.

Анализ полученных данных проводился с помощью программы Statistica 8.0.

Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро—Уилка, оценку зависимости качественных признаков — с помощью таблиц сопряженности, использовали критерий Фишера (для таблиц 2×2) и критерий Спирмена (для таблиц 2×3). Сравнение двух групп при нормальном распределении проведено с помощью *t*-критерия Стьюдента, статистически значимым отличием считали $p < 0,05$. Корреляции между рядами данных с ненормальным распределением оценивали с помощью критерия Спирмена. Для оценки динамики показателей крови (концентрации гемоглобина, количества эритроцитов) использовали Repeated measures ANOVA (критерий Фишера LSD).

Результаты и обсуждение

В выборку вошли 48 пациентов с диагнозом ХГС, подтвержденным иммунологически. Все пациенты были разделены на группы по полу, возра-

Характеристика обследованных больных

Параметр	Число больных	
	абс.	%
Мужчины	22	45,8
Женщины	26	54,2
Возраст, годы	37,3	14,2
Активность гепатита:		
низкая	30	62,5
умеренная	10	20,8
высокая	8	16,7
Виремия:		
менее 10 ⁶	12	25
10 ⁶ —10 ⁷	20	41,7
более 10 ⁷	16	33,3
Генотип:		
1	22	45,8
3	26	54,2
Ответ на лечение:		
стойкий	40	83,4
нет ответа	4	8,3
лечение прекращено	4	8,3

сту, активности гепатита, длительности течения заболевания с момента выявления вируса в крови до начала лечения, концентрации HCV RNA, генотипу вируса, ответу на лечение, наличию предыдущего лечения в анамнезе. Характеристика выборки представлена в **таблице**.

Частота осложнений

Данные литературы свидетельствуют о том, что распространенность анемии в качестве осложнения комбинированной терапии ХГС составляет около 40%. По нашим данным, анемия зафиксирована у 75% пациентов, эритропения — у 46%. При этом анемией считалось снижение гемоглобина ниже 11,0 г/дл у женщин и 12,0 г/дл у мужчин, а эритропенией — число эритроцитов менее 4,3 млн/мкл. Частота развития гематологических осложнений на фоне применения комбинированной терапии представлена на **рис. 1**.

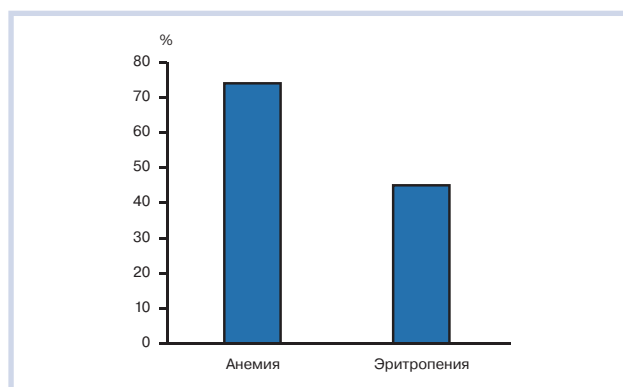


Рис. 1. Частота развития анемии и эритропении на фоне лечения ХГС.

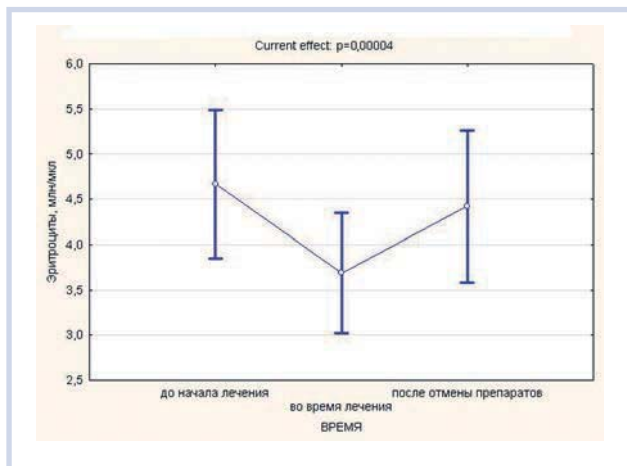


Рис. 2. Динамика изменения количества эритроцитов в ответ на комбинированную терапию.

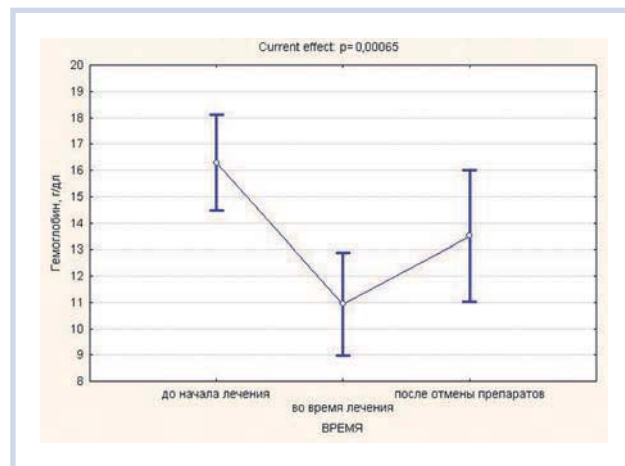


Рис. 3. Динамика изменения концентрации гемоглобина в ответ на комбинированную терапию.

Динамика показателей крови

В нашем исследовании для дальнейшего анализа было необходимо выявить динамику анемии на фоне применения комбинированной терапии как индикатора связи между назначением препаратов и развитием анемии, т.е. удостовериться в том, что анемия является осложнением проводимого лечения, а не следствием заболевания. Для этого были выбраны 3 временных этапа ведения пациентов: непосредственно перед началом лечения (с целью выявления отсутствия предшествующих анемий и других патологий системы крови), через 8 нед после начала применения препаратов (для выявления характера и степени анемии, т.е. на момент ее максимальной выраженности, по данным литературы) и через 1 мес после окончания лечения (для оценки полноценности восстановления пациентов).

В связи с тем, что были выбраны 3 временные точки, для анализа мы использовали множественное сравнение (анализ ANOVA), критерий Фишера. Показатели концентрации гемоглобина и числа эритроцитов являются нормальным распределением.

Концентрация эритроцитов через 8 нед лечения статистически значимо отличалась от аналогичных результатов до начала комбинированной терапии ($p=0,00001$), т.е. концентрация эритроцитов после начала лечения снижалась. Было отмечено статистически значимое ($p=0,00043$) различие между состоянием во время и после терапии, что свидетельствует о существенном восстановлении после лечения. Однако, по нашим данным, результаты после окончания терапии значительно не отличались от исходного уровня ($p=0,1829$). Динамика изменения количества эритроцитов на фоне лечения ХГС представлена на рис. 2.

Изменения концентрации гемоглобина (рис. 3) были аналогичны таковым, наблюдавшимся при измерении числа эритроцитов. Уровень гемоглобина через 8 нед статистически значимо ($p=0,00015$) сни-

жался по сравнению с исходными значениями, а после окончания лечения восстанавливался до исходной величины, т.е. статистически значимо отличался от показателей во время лечения ($p=0,0408$). Уровень эритроцитов до начала лечения был выше, чем после, и это отличие было также статистически значимым ($p=0,02815$), следовательно, восстановление этого показателя через 1 мес происходило не в полной мере. Следует также отметить более высокие темпы восстановления числа эритроцитов по сравнению с концентрацией гемоглобина, динамика изменения которой на фоне лечения ХГС представлена на рис. 3.

Корреляции

Для выявления зависимости между качественными параметрами использовали таблицы сопряженности. В качестве основных критериев оценки применяли критерии Фишера (для таблиц 2×2) и Спирмена (для таблиц 2×3). Было установлено, что женский пол коррелирует с высокой вероятностью развития анемии (снижением уровня гемоглобина крови и числа эритроцитов; $p < 0,05$).

Кроме того, мы выявили статистически значимую корреляцию между уровнем вирусемии и снижением гемоглобина крови ($p=0,017$). Концентрация HCV RNA была предварительно разделена на 3 уровня: менее 10^6 , 10^6-10^7 и более 10^7 . Установлено, что увеличение вирусной нагрузки повышает риск развития анемии.

Между анемией, эритропенией и другими параметрами (возрастом пациентов, длительностью течения заболевания, генотипом вируса, активностью гепатита, наличием или отсутствием лечения в анамнезе, ответом на проводимую терапию) корреляции не найдено.

Таким образом, в данном исследовании изучено самое распространенное осложнение комбинированной терапии ХГС препаратами пегилированного

ИФН и рибавирин — анемия. Найдены некоторые отличия от данных литературы, в частности — по частоте встречаемости данного осложнения и частоте отмены препарата в связи с ним. Полученные нами данные о корреляции между вероятностью развития анемии и индивидуальными особенностями организма, течения заболевания и вируса могут быть расценены как факторы риска развития данного осложнения. Тем не менее требуются дальнейшие исследования для оценки достоверности описанных факторов риска, а также более тщательное исследование других факторов для оптимизации лечения пациентов с ХГС.

Выводы

Частота встречаемости анемии как осложнения комбинированной терапии в исследуемой группе была существенно выше описанной в литературе.

Снижение уровня концентрации гемоглобина и уменьшение числа эритроцитов в крови в процессе лечения являются следствием проводимой терапии, так как связаны с началом применения препаратов и после их отмены восстанавливаются.

Восстановление числа эритроцитов происходит быстрее, чем концентрации гемоглобина.

Развитие анемии и эритропении зависит от пола (женский пол соотносится с большей вероятностью их развития).

Анемия имеет прямую зависимость от виремии, что, скорее всего, может быть связано с истощением компенсаторных функций организма на фоне высокой вирусной нагрузки.

Развитие анемии не зависит от генотипа вируса, длительности течения заболевания, активности гепатита, ответа на лечение, а также предшествующего лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55 (2): 245—264.
2. *Afdhal N.H. et al.* Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126 (5): 1302—1311.
3. *Bain V.G. et al.* Clinical trial: exposure to ribavirin predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection treated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(1): 43—50.
4. *Balan V. et al.* Erythropoietic response to anemia in chronic hepatitis C patients receiving combination pegylated interferon/ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (2): 299—307.
5. *Besarab A. et al.* The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339 (9): 584—590.
6. *Canonico P.G. et al.* Effects of ribavirin on red blood cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 74 (2): 155—162.
7. *Carriero D. et al.* Treatment of dialysis patients with chronic hepatitis C using pegylated interferon and low-dose ribavirin. *Int J Artif Organs* 2008; 31 (4): 295—302.
8. *Chevaliez S., Pawlotsky J.M.* Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22 (6): 1031—1048.
9. *Collins A.J. et al.* Impact of hematocrit on morbidity and mortality. *Semin Nephrol* 2000; 20 (4): 345—349.
10. *Cosgriff T.M. et al.* Morphological alterations in blood and bone marrow of ribavirin-treated monkeys. *Acta Haematol* 1984; 72 (3): 195—200.
11. *Dan A.A. et al.* Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44 (3): 491—498.
12. *Davis G.L. et al.* Early virologic response to treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38 (3): 645—652.
13. *De Franceschi L. et al.* Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31 (4): 997—1004.
14. *Desmet V.J. et al.* Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19 (6): 1513—1520.
15. *Dieterich D.T. et al.* Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (11): 2491—2499.
16. *Esteban J.I. et al.* The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48 (1): 148—162.
17. *Fried M.W. et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 975—982.
18. *Gaeta G.B. et al.* Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in «real world» patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (9): 1633—1639.
19. *Ghany M.G. et al.* Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49 (4): 1335—1374.
20. *Grattagliano I. et al.* Low membrane protein sulfhydryls but not G6PD deficiency predict ribavirin-induced hemolysis in hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39 (5): 1248—1255.
21. *Hadziyannis S.J. et al.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140 (5): 346—355.
22. *Homma M. et al.* Marked elevation of erythrocyte ribavirin levels in interferon and ribavirin-induced anemia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (4): 337—339.
23. *Inoue Y. et al.* Erythrocyte ribavirin concentration for assessing hemoglobin reduction in interferon and ribavirin combination therapy. *Hepatol Res* 2006; 34 (1): 23—27.
24. *Ishak K. et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22 (6): 696—699.
25. *Lebray P. et al.* The impact of haematopoietic growth factors on the management and efficacy of antiviral treatment in patients with hepatitis C virus. *Antivir Ther* 2005; 10 (6): 769—776.
26. *Leyland-Jones B. et al.* Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (25): 5960—5972.
27. *Ma J.Z. et al.* Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (3): 610—619.
28. *Mac Nicholas R., Norris S.* Review article: optimizing SVR and management of the haematological side effects of peginterferon/ribavirin antiviral therapy for HCV — the role of epoetin, G-CSF and novel agents. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (9): 929—937.
29. *Manns M.P. et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358 (9286): 958—965.
30. *McCaughan G.W. et al.* Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 (5): 615—633.
31. *McClellan W.M. et al.* Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to

- community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (7): 1928—1936.
32. *McHutchison J.G. et al.* Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123 (4): 1061—1069.
 33. *Nomura H. et al.* Factors contributing to ribavirin-induced anemia. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (11): 1312—1317.
 34. *Page T., Connor J.D.* The metabolism of ribavirin in erythrocytes and nucleated cells. *Int J Biochem* 1990; 22 (4): 379—383.
 35. *Peck-Radosavljevic M. et al.* Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha. *Gastroenterology* 2002; 123 (1): 141—151.
 36. *Pockros P.J. et al.* Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004; 40 (6): 1450—1458.
 37. *Poynard T. et al.* Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352 (9138): 1426—1432.
 38. *Poynard T. et al.* Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antivir Ther* 2010; 15 (4): 617—631.
 39. *Reau N. et al.* Early predictors of anemia in patients with hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (8): 1981—1988.
 40. *Reddy K.R. et al.* Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (1): 124—129.
 41. *Reimus C.R. et al.* Safe handling of drinking water, ice, and dispensers. *J Environ Health* 2004; 67 (2): 27—28.
 42. *Russmann S. et al.* Ribavirin-induced anemia: mechanisms, risk factors and related targets for future research. *Curr Med Chem* 2006; 13 (27): 3351—3357.
 43. *Shepard C.W. et al.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5 (9): 558—567.
 44. *Shiffman M.L. et al.* Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126 (4): 1015—1023.
 45. *Siciliano M. et al.* Reduced serum levels of immunoreactive erythropoietin in patients with cirrhosis and chronic anemia. *Hepatology* 1995; 22 (4 Pt 1): 1132—1135.
 46. *Simmonds P. et al.* Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42 (4): 962—973.
 47. *Tanaka H. et al.* Changes in serum and red blood cell membrane lipids in patients treated with interferon ribavirin for chronic hepatitis C. *Clin Exp Med* 2005; 5 (4): 190—195.
 48. *Wang W. et al.* Inactivation of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase by the antiviral agent 5-ethynyl-1-beta-D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide 5'-monophosphate. *Biochemistry* 1996; 35 (1): 95—101.
 49. *Богомолов Б.П.* Инфекционные болезни. М: Издательство МГУ 2006; 431—432.
 50. *Иваников И.О., Сюткин В.Е.* Общая гепатология. М: Медпрактика-М 2003; 159.
 51. *Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Шухов В.С., Дудина К.Р., Маев И.В., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Буевров А.О., Федосына Е.А., Мальшев Н.А., Блохина Н.П., Никитин И.Г., Чжао А.В., Андрейцева О.И., Богомолов П.О.* Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2010; 6 (4): 4—60.