

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аскерханов Г. Р., Голубев А. М., Гусейнов А. Г. // Хирургия. – 2000. – № 9. – С. 8–10.
2. Буянова С. Н., Щукина Н. А., Сенчакова Т. Н. Лечение гнойно-септических заболеваний в гинекологии и их профилактика: метод. рекомендации. – М., 2000. – 24 с.
3. Гостищев В. К., Сажин П. В., Авдовенко А. Л. Перитонит. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 240 с.
4. Краснопольский В. И., Буянова С. Н., Щукина Н. А. Гнойная гинекология (практическое руководство). – М.: Медпресс, 2001. – 282 с.
5. Пятаев Л. А., Комлов И. С., Бояринов Г. А. и др. // Эфферент. тер. – 2002. – № 2. – С. 49–53.
6. Федоров Б. Д. Оценка эффективности внутрибрюшного применения перфторана при этапных лапаросанациях у больных перитонитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2005. – 24 с.
7. Щукина Н. А. Современные аспекты клиники, диагностики и лечебной тактики у гинекологических больных с осложненными формами гнойного воспаления: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001.
8. Balbi G., Piscitelli V., Di Grazia F. // Minerva ginec. – 1996. – Vol. 48. – P. 19–23.
9. Guerra-Infante F. M., Flores-Medina S., Lopez-Hurtado M., et al. // Ginecol. Obstet. Mex. – 1999. – Vol. 67, № 2. – P. 221–226.
10. Richter H. E., Holley R. L., Andrews W. W., et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 181, № 4. – P. 940–944.

УДК 616.36–002–085.244:578.891

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВУХ РЕЖИМОВ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

М. В. Абрамова, П. А. Бакумов, В. Е. Веровский

Кафедра общей врачебной практики и профессиональных заболеваний ВолГМУ,  
МУЗ "Городская клиническая больница № 25"

В статье проанализирована эпидемиология вирусных гепатитов в регионе, проведена оценка эффективности двух режимов противовирусной терапии, включающих "Пегасис" или "Роферон" в комбинации с "Рибавирином". Показана большая эффективность "Пегасиса" в комбинации с "Рибавирином", чем "Роферона" с "Рибавирином" в лечении HCV-инфекции 1-го генотипа в регионе, что сопоставимо с данными, полученными в многоцентровых клинических исследованиях. Частично определены предикторы эффективности противовирусной терапии.

**Ключевые слова:** противовирусная терапия, хронический вирусный гепатит С.

## CLINICAL EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPIES IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS TYPE C

M. V. Abramova, P. A. Bakumov, V. E. Verovsky

**Abstract.** in this study we analyzed the CVH infection epidemiology and efficacy of CVH therapy with "Peginterferon-Alpha 2a" and "Ribavirin". "Pegasys" and "Ribavirin" therapy was more effective than "Roferon" and "Ribavirin" therapy in patients with CHV type 1 in our region. Predictors of efficacy endpoint (CVH RNA reduction) were determined partially.

**Key words:** antiviral therapy, chronic viral hepatitis type C.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые современной гепатологией, хроническая HCV-инфекция – инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), – остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения. В этиологической структуре хронических заболеваний печени около 60 % принадлежит HCV-ассоциированным заболеваниям: хроническому гепатиту, циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме.

Количество зарегистрированных случаев гепатита С в г. Волгограде и Волгоградской области в 2005 г. несколько снизилось: с 55 случаев в 2004 г. (показатель – 2,05 на 100 тыс. населения) до 53 случаев в 2005 г. (показатель заболеваемости – 1,98 на 100 тыс. населения). Носительство HCV в 2005 г. снизилось значительно: 207,1 на 100 тыс. населения в 2005 г. против 256,1 в 2004 г. [1], в то время как мировые дан-

ные свидетельствуют о значительном росте заболеваемости данной инфекцией – около 4,5 млн инфицированных [4, 5, 9, 12]. Возможно, это снижение связано с недостаточно эффективной скрининговой диагностикой РНК HCV.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность двух режимов комбинированной противовирусной терапии "Роферон® + Рибавирин®" и "Пегасис® + Рибавирин®" у первичных больных хроническим гепатитом С.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование на базе МУЗ "ГКБ № 25" включены 56 больных (33 мужчины, 23 женщины) хроническим гепатитом С. Основную группу составили пациенты до 50 лет – все больные с индексом массы тела (ИМТ) не более 30 кг/м<sup>2</sup> (рис. 1).

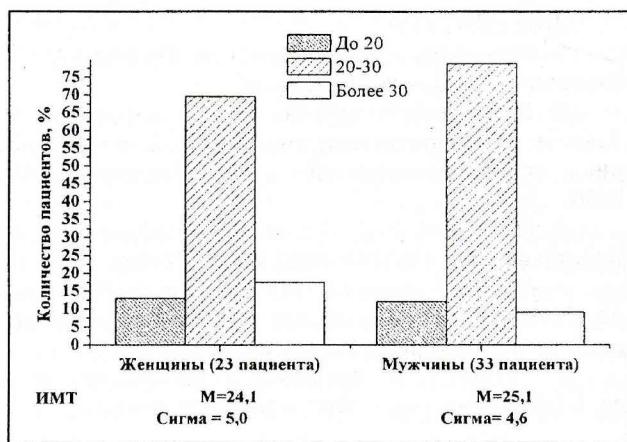
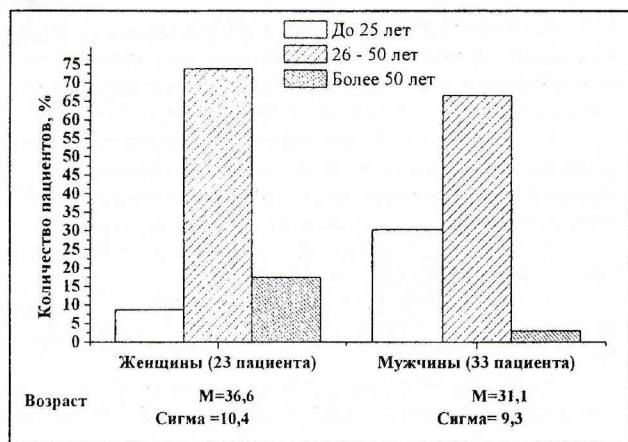


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту и ИМТ

Астенический синдром до начала противовирусного лечения наблюдался у половины больных. Гепатомегалия обращала на себя внимание у 8 (14,2 %) пациентов. Данные анамнеза свидетельствуют о длительности инфицирования на момент обследования (от 2 до 14 лет, в среднем – 7,5 лет).

При вирусологическом обследовании распределение по генотипам выглядело следующим образом: 1-й генотип HCV выявлен у 30 (53 %) пациентов, 2-й генотип – у 8 (14,3 %) пациентов, 3-й генотип – у 18 (32,14 %) пациентов. Таким образом, в нашем исследовании преобладали пациенты с 1-м генотипом (рис. 2).

Уровень виреемии  $HCV < 2 \cdot 10^6$  копий/мл выявлен у 19 (33,91 %) пациентов, высокая вирусная нагрузка  $> 2 \cdot 10^6$  копий/мл выявлена у 37 (33,91 %) пациентов. Среди пациентов с 1-м генотипом также преобладал высокий уровень виреемии (табл. 1).

При градации пациентов по уровню активности аланин-аминотрансферазы (АлАТ) ориентировались на верхний предел референтного интервала – 0,45 мккат/л. Активность АлАТ ниже верхнего предела доверительного интервала встречалась более чем у половины пациентов (58,93 %) (рис. 3).

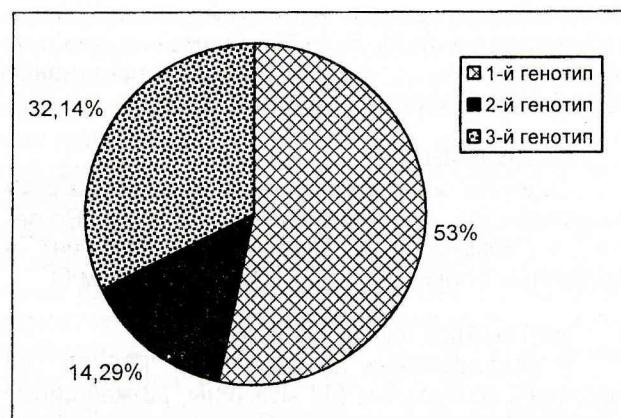


Рис. 2. Распределение пациентов по генотипам вирусного гепатита С

Критериями исключения из исследования были: ожирение ( $ИМТ > 40 \text{ кг}/\text{м}^2$ ), сопутствующая HBV- и HIV-инфекции, патология щитовидной железы, психические расстройства, употребление психоактивных веществ и/или наркологическая ремиссия менее 6 месяцев.

Первой группе пациентов (26 человек – 46,43 %; группа А) назначали препараты по схеме: "Роферон" – 3 млн Ед · 3 раза в неделю + "Рибавирин" – 800 мг ежедневно. Пациентам второй группы (30 человек – 53,57 %; группа Б) – "Пегасис" – 180 мкг 1 раз в неделю + "Рибавирин" – 1000–1200 мг ежедневно.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, длительность терапии определяется генотипом вируса гепатита С: при 1-м генотипе она составила 48 недель, при 2-м и 3-м – 24 недели.

Таблица 1

Распределение пациентов по уровню вирусной нагрузки до начала лечения, %

HCV РНК в сыворотке крови, копий/мл	Частота	
	для всех гено- типов (n = 56)	для 1-го генотипа (n = 30)
Низкая ( $< 2 \cdot 10^6$ )	33,91 (19)	30 (9)
Высокая ( $> 2 \cdot 10^6$ )	66,1 (37)	70 (21)

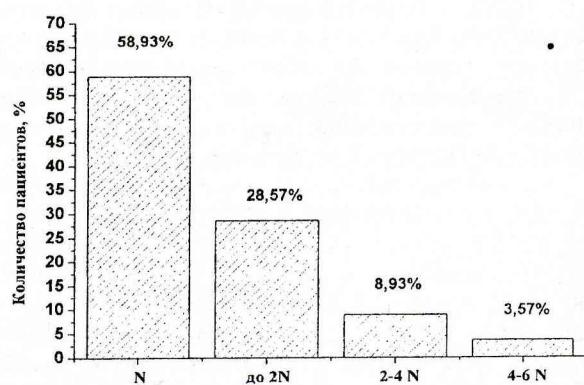


Рис. 3. Частота выявления различных уровней АлАТ

Таблица 2

## Распределение больных хроническим гепатитом С в зависимости от длительности лечения

Длительность лечения, нед.	Генотип HCV		
	1-й	2-й	3-й
	Количество больных, закончивших лечение		
48	17	1	8
24–47	8	7	10
< 24	5*	–	–

\* – в нашем исследовании комплаентность была неполной, так как часть больных покупала препараты самостоятельно.

Однако на продолжительность курса лечения могут оказывать влияние такие факторы, как: индивидуальная непереносимость пациентами компонентов терапии, возникновение серьезных нежелательных явлений, ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>, финансовые возможности пациента [3, 10, 11, 15]. Распределение больных в зависимости от длительности лечения представлено в табл. 2.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения данных групп пациентов приведены в табл. 3. Вне зависимости от генотипа вируса в группе пациентов, принимающих Роферон и Рибавирин, эффективность элиминации вируса (HCV РНК отрицательно) на момент окончания терапии (длительность терапии от 24 до 48 недель) составляла 65,4 %, т. е. доля успешных исходов с вероятностью 95 % составляла не менее 44 %.

В группе пациентов, принимающих Пегасис и Рибавирин, доля успешного исхода лечения (на момент окончания терапии) была более высокой и составляла – 73,3 %; ДИ (доверительный интервал) – 54,1–87,7.

У пациентов с 1-м генотипом на момент окончания лечения отсутствие положительной

реакции HCV РНК наблюдалось у 70,6 % пациентов, принимавших пегасис (ДИ = 44–89,7), в то время как в группе роферона – у 46,2 % (ДИ = 19,2–74,9). Таким образом, прослеживается тенденция большей эффективности терапевтического режима, включающего пегасис при лечении пациентов с 1-м генотипом.

Показатели устойчивого вирусологического ответа, т. е. сохранения отрицательного значения РНК HCV через 6 месяцев после окончания лечения, в группе Б составили 47,1 % (ДИ = 23–72,2), в группе А – 38,5 % (ДИ = 13–68,4). При этом тенденции к увеличению доли рецидивов через 6 месяцев после окончания лечения наблюдаются как в группе Пегасиса, так и в группе Роферона, снижая эффективность проведенной терапии до 47,1 и 38,5 % соответственно.

Данные, полученные в нашем клиническом исследовании, сопоставимы с результатами большинства международных клинических исследований по эффективности режимов противовирусной терапии [3, 9–12, 15].

При анализе эффективности комбинированной противовирусной терапии у пациентов с 1-м генотипом и уровнем АлАТ ниже верхнего предела референтного интервала (0,45 мккат/л) выявлены следующие тенденции: при длительности терапии менее 48 недель у пациентов, окончивших терапию, эффективность лечения составила 60 % (ДИ = 14–94), при этом УВО через 6 месяцев наблюдения составил 33,3 % (ДИ = 4,3–77,7). У пациентов, длительность терапии которых составила 48 недель, наблюдалось повышение эффективности лечения до 66,7 % (ДИ = 34,9–90), при этом УВО через 6 месяцев наблюдения возрос до 54,5 % (ДИ = 23,45–83,3). То есть наблюдается тенденция к повышению эффективности терапии, достижение большим процентом пациентов УВО при увеличении длительности терапии [10, 11, 14]. Данные тенденции также совпадают с результатами многоцентровых исследований [6, 7, 8, 13].

Таблица 3

## Эффективность противовирусной терапии на момент окончания и через 6 месяцев после окончания терапии

Схемы лечения	Эффективность лечения, %*** (n = 56)					
	Все генотипы		1-й генотип		2-й, 3-й генотипы	
	По окончании*	Через 6 месяцев (УВО)*	По окончании*	Через 6 месяцев (УВО)**	По окончании*	Через 6 месяцев (УВО)*
Группа А (роферон)	65,4 (44,3–82,8)	57,7 (40,6–79,8)	46,2 (19,2–74,9)	38,5 (13–68,4)	84,6 (54,6–98,1)	76,9 (46–94)
Группа В (пегасис)	73,3 (54,1–87,7)	56,7 (37,4–74,5)	70,6 (44–89,7)	47,1 (23–72,2)	79,6 (46,2–95,0)	69,2 (38,6–90,9)

\* – эффективность лечения на момент окончания терапии вне зависимости от ее длительности (24, 48 недель);

\*\* – устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 6 месяцев от момента окончания терапии;

\*\*\* – эффективность лечения оценивалась по отрицательным результатам HCV РНК (чувствительность 1000 копий/мл).

Выявлены тенденции к снижению эффективности противовирусной терапии в возрастной категории от 50 лет и старше с 56 % (39,6–72,2) до 40 % (14,7–94,7).

Дальнейший поиск факторов, влияющих на успех лечения, показал, что для исследованных двух групп пациентов слабая, но статистически достоверная связь существует только между УВО и генотипом ( $R_{\text{Спирмена}} = 0,34$ ;  $p = 0,01$ ). Анализ возможного влияния сочетания индивидуальных характеристик больного на успех лечения (УВО) с помощью дискриминантного анализа показал, что статистически значимая модель  $p = 0,04$  может быть построена с привлечением таких показателей, как генотип, категория возраста (см. рис. 1), препарат, ИМТ. Знаки стандартизованных коэффициентов ( $-0,88$ ;  $-0,54$ ;  $0,26$ ;  $-0,22$  соответственно) показывают, что направленность влияния этих факторов на УВО соответствует результатам аналогичных клинических исследований.

Статистически значимой корреляционной связи между вирусной нагрузкой и УВО не выявлено.

Необходимы дальнейшие клинические исследования, направленные на изучение влияния индивидуальных особенностей пациента и характера его заболевания, особенно нежелательных явлений на ход противовирусной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. По результатам фармакоэпидемиологического исследования в регионе отмечается тенденция к снижению числа пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, что отличается от данных международных и российских фармакоэпидемиологических исследований.

2. Выявлено преобладание пациентов с 1-м генотипом, высокой вирусной нагрузкой и низким уровнем АлАТ.

3. При 1-м генотипе наиболее эффективной по элиминации вируса оказалась комбинированная противовирусная терапия "Пегасис®" + "Рибавирин®".

4. У пациентов с 1-м генотипом и нормальным уровнем АлАТ выявлена тенденция к повышению эффективности терапии и достижение большим процентом пациентов УВО при увеличении длительности терапии (с 24 до 48 недель).

5. Эффективность лечения при 1-м генотипе составила в группе А по окончании лечения 46,2 %; УВО (через 6 месяцев наблюдения) – 38,5 %. В группе Б – 70,6 и 47,1 % соответственно.

6. Установлены предикторы эффективности противовирусной терапии – генотип, возраст, препарат, ИМТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами на территории Волгоградской области в 2005 г. // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Территориальное Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области (ТУ Роспотребнадзора по Волгоградской области).
2. Гепатит С: Консенсус 2002. Национальный институт здоровья (США), 10–12 июня 2002 г.
3. Пегасис. Монография по препарату. Представительство "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Базель, Швейцария).
4. Шахгильдян И. В. // Вирусные гепатиты: информ. бюлл. – 2000. – № 2 (9). – С. 3–4.
5. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М., 2003.
6. Alberti, et al. // Ann. Intern. Med. – 2002.
7. Foster, et al. // Hepatology. – 1998.
8. French Consensus Conference Treatment Hepatitis C. – 2002.
9. Fried M. W., et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 975–982.
10. Hadziyannis, et al. // Ann. Intern. Med. – 2004.
11. Hadziyannis, et al. // EASL Annual Meeting. – 2002.
12. Manns M. P., et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.
13. NIH Consensus Guidelines – Management of Hepatitis C. – 2002.
14. Zeuzem, et al. // AASLD. – 2003.
15. Zeuzem, et al. // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1666–1672.