

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Е. А. Иоанниди, М. С. Тимонова, Е. А. Беликова, Т. И. Иванова

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной ВолгГМУ

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) – одна из самых актуальных и сложных проблем для здравоохранения в целом и гепатологии в частности. При этом изучение данного вопроса носит не только медицинский, но и социально-экономический характер. В настоящее время в мире общее число инфицированных вирусом гепатита С составляет около 500 млн человек, т. е. около 3–5 % населения Земли [3]. В Российской Федерации насчитывается более 5 млн больных хроническим гепатитом С (ХГС). Известно, что примерно у 80 % лиц, перенесших острую форму болезни, формируется хронический гепатит, который, в свою очередь, является одной из основных причин смерти больных с циррозом печени и наиболее частым показанием для трансплантации печени [2, 4–8]. Экономический ущерб от всех вирусных гепатитов в структуре суммарных потерь от наиболее распространенных инфекционных болезней ежегодно составляет около 63 %. На территории РФ в настоящее время регистрируется увеличение впервые выявленных хронических форм вирусных гепатитов. Неуклонный рост заболеваемости, значительный процент хронизации, высокая стоимость противовирусных препаратов определяют необходимость поиска путей оптимизации терапии ХГС. Целью проведения этиотропной терапии ХГС является подавление вирусной репликации, эрадикация вируса из организма [10]. Противовирусная терапия приводит к замедлению прогрессирования заболевания, стабилизации или регрессии морфологических изменений в печени, предупреждению развития осложнений и повышению качества жизни [9].

Протоколы фармакотерапии больных с ХВГС предусматривают применение рекомбинантных α -интерферонов в комбинации с аналогами нуклеозидов. Данная схема является основным принятым во всем мире стандартом этиотропного лечения ХГС с доказанной эффективностью. В последние

10 лет (с 2001 г.) в мире и в России используются пегилированные интерфероны, которые более удобны в применении, а по противовирусной активности превосходят короткоживущие аналоги. Применение этих препаратов сопряжено с большим количеством нежелательных последствий и побочных реакций, а в ряде случаев использование даже дорогих препаратов не приводит к вирусологической и биохимической ремиссии. К тому же высокая стоимость такого лечения в нашей стране делает его труднодоступным для многих пациентов. Генетическая неоднородность вируса оказывает значительное влияние на длительность и эффективность противовирусной терапии, в связи с чем определение распространенности генотипов в регионе играет важную роль как для эпидемиологического контроля, так и для планирования затрат на лечение. Известно, что 1-й генотип вируса характеризуется более частой трансформацией в цирроз, а ПВТ у пациентов с данным генотипом проводится не менее 12 месяцев, поэтому в лечении больных с 1-м генотипом вируса эффективно использование пегилированных форм интерферонов, а также ингибиторов протеазы и полимеразы вируса, что связано с большими затратами на лечение [1, 11]. В последние годы в практической медицине широко используется метод оценки экономической целесообразности применения различных препаратов в лечении. Выбор эффективных и менее затратных схем противовирусной терапии позволяет наиболее рационально использовать финансовые ресурсы.

В клиническое исследование были включены 89 пациентов (53 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 18 до 56 лет, страдающие ХГС. Диагноз был подтвержден обнаружением антител к вирусу гепатита С методом ИФА, наличием HCV-RNA методом ПЦР с определением генотипа и вирусной нагрузки. Оценку активности процесса проводили с помощью биохимических тестов и УЗИ. Критерии

включения в исследование – наличие у больного хронической HCV-инфекции; возраст не моложе 18 лет и не старше 60 лет; ранее не проводимая противовирусная терапия; 2, 3, 1-й генотипы вируса; умеренная и выраженная степень биохимической активности гепатита. Все пациенты были разделены на две группы. Пациенты первой группы (3а генотип – 36 человек, 2-й генотип – 28 человек)

получали альтевир по 3 млн МЕ в сутки три раза в неделю совместно с рибавирином 800–1200 мг/сут. в зависимости от массы тела. Пациентам второй группы (1b генотип – 25 человек) назначали альгерон в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю подкожно в комбинации с ежедневным приемом рибавирина перорально в той же дозе. Распределение пациентов по генотипам вируса представлено в табл. 1.

Таблица 1

Структура по полу и возрасту больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Показатель	Генотип 3а (n = 36)		Генотип 2 (n = 28)		Генотип 1b (n = 25)		Всего (n = 89)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	22	61	17	60,7	19	76	58	65,2
Женщины	14	39	11	39,3	6	24	31	34,8
Средний возраст больных	32,0 ± 3,85	100	29,1 ± 8,2	100	29,60 ± 4,03	100	30,6 ± 6,03	100

Клинические обследования проводили до начала терапии, а также в ходе лечения, по его окончании и спустя 6 месяцев после завершения курса ПВТ.

Общий анализ крови выполняли по общепризнанной методике; он включал в себя определение количества эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов (с подсчетом лейкоцитарной формулы), СОЭ, тромбоцитов; из биохимических исследований крови – определение билирубина, АлАТ, тимоловой пробы, общего белка и белковых фракций.

Выявление генома HCV(РНК) и генотипирование проводили методом обратной транскрипции и ПЦР. Инструментальное обследование внутренних органов пациентов

для оценки размеров и структуры печени, селезенки, поджелудочной железы, желчевыделительной системы включало в себя ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Эффективность терапии оценивали по динамике клинико-лабораторных показателей, а также развитию быстрого вирусологического ответа (БВО), раннего вирусологического ответа (РВО) и устойчивого вирусологического ответа (УВО); определяли частоту развития и характер нежелательных явлений в ходе терапии.

Биохимические показатели пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 2.

Таблица 2

Биохимические показатели крови до начала терапии

Группа пациентов	Лабораторные показатели (M ± m)			
	Билирубин общий, мкмоль/л	АлАТ, ммоль/лч	Тимоловая проба, Ед	Общий белок, г/л
Альтевир + рибавирин (n = 64)	22,4 ± 3,96	1,93 ± 0,14	4,40 ± 1,32	72,5 ± 10,8
Альгерон + рибавирин (n = 25)	22,8 ± 4,30	1,46 ± 0,76	4,80 ± 1,71	77,4 ± 9,4

В группе больных ХГС, получавших альтевир в сочетании с рибавирином, БВО достигнут у 47,6 % от всех обследованных. РВО регистрировали в 59,8 % случаев. УВО получен у 87,6 % человек. На фоне терапии альтевиром в комбинации с рибавирином нормализацию показателей АлАТ спустя

4 недели от начала терапии зафиксировали у 45,9 % пациентов. После 12 недель лечения у половины больных этой же группы была достигнута нормализация показателей АлАТ. Анализ частоты развития нежелательных явлений противовирусной терапии у больных 1-й группы показал, что преобладающим

побочным действием был гриппоподобный синдром (91,5 %). Нейтропению отмечали у больных в 52,1 % случаев, количество лейкоцитов периферической крови у пациентов не снижалось $< 1,5 \times 10^9$ в ходе лечения; данные изменения не требовали снижения доз интерферона или отмены препарата. Анемию легкой степени (до 100 г/л) наблюдали у 46,3 % больных 1-й группы. Незначительная тромбоцитопения отмечена у 27,1 % больных.

При анализе эффективности лечения больных с применением комбинированной терапии альгероном и рибавирином (2-я группа) БВО был зарегистрирован у 51,3 % пациентов. РВО наблюдали у 62,3 %. УВО спустя 6 месяцев после окончания курса лечения регистрировали у 93,4 % больных. Нормализация показателей АлАТ после первого месяца комбинированной противовирусной терапии была зафиксирована у 50,6 % пациентов. После 12 недель лечения нормальные значения трансаминаз были зарегистрированы у 57,4 % больных. Выявлена частота развития нежелательных явлений на фоне данной схемы лечения. Гриппоподобный синдром наблюдали в первые недели терапии

и регистрировали с частотой 88,5 %. Нейтропению на фоне комбинированной терапии отмечали в 48,1 % случаев. Количество лейкоцитов периферической крови у пациентов не снижалось $< 1,5 \times 10^9$ в ходе лечения; изменения не требовали снижения доз интерферона или отмены препарата. Анемию легкой степени наблюдали у 43,9 % пациентов. Тромбоцитопению легкой степени регистрировали с частотой 24,6 %.

В ходе проведенной работы выявлена высокая эффективность комбинированных схем противовирусной терапии короткоживущим α -интерфероном с аналогами нуклеозидов у пациентов хроническим гепатитом С с генотипами 2 и 3 в течение 24 недель (УВО – у 87,6 % пролеченных). При лечении пациентов с 1-м генотипом вируса в течение 48 недель с применением пегилированного α -интерферона с аналогами нуклеозидов достигнут УВО у 93,4 % больных.

Таким образом, применение препаратов интерферонового ряда отечественного производства в лечении пациентов ХГС с учетом генотипа вируса оправдано в связи с высокой противовирусной активностью этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амбалов Ю. М. Вирусные гепатиты: невыдуманные истории. – Ростов н/Д: ЗАО «Книга», 2014. – 272 с.
2. Белозеров Е. С., Иоанниди Е. А. Вирусные гепатиты. – 2-е изд., перераб. – М., 2004. – 157 с.
3. Жданов К. В., Лобзин Ю. В., Гусев Д. А. и др. Вирусные гепатиты. – СПб.: Фолиант, 2012. – 304 с.
4. Ивашкин В. Т., Маевская М. В. Лечение осложнений цирроза печени. Методические рекомендации для врачей: практическое руководство. – М.: Литтерра, 2011. – 64 с.
5. Маевская М. В. // Фарматека. – 2010. – № 2. – С. 72–78.
6. Серов В. В., Апросина З. Г. Хронический вирусный гепатит. – М.: Медицина, 2004. – 384 с.
7. Зуева Л. П., Яфаев Р. Х. Эпидемиология. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005. – 752 с.
8. Lauer G., et al. // J. Invest. Dermatol. – 2000. – Vol. 115, № 1. – P. 12–18.
9. Инфекционные болезни. Национальное руководство / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 1049 с.
10. Трухан Д. И., Викторова И. А., Сафонов А. Д. Болезни печени. – СПб.: Фолиант, 2010. – 264 с.
11. Ющук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О. и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2014. – 160 с.