

Результаты комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С в зависимости от генотипа вируса

Вереvщиков В.К., Егоров А.Г., Борзунов В.М., Чуйков А.Ю.

Кафедра инфекционных болезней ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия Росздрави"
Инфекционное отделение МУ "Городская клиническая больница №40", г. Екатеринбург

Резюме. Изучена эффективность комбинированной противовирусной терапии препаратами интерферона альфа-2а (короткого действия и пегилированными) и рибавирином у 36 больных ХВГС старше 20 лет в зависимости от генотипа вируса С и показателей активности цитолитического синдрома. Показано, что устойчивый вирусологический ответ через 24 недели наблюдался в группе больных с 3 и 2 генотипами HCV (75% и 61% соответственно) не зависимо от пролонгированности действия интерферона.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, противовирусная терапия, интерферон, рибавирин

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) всегда считался заболеванием, которое с трудом поддается этиотропному лечению. Первичной целью терапии является элиминация вируса гепатита С (HCV) - то есть устойчивый вирусологический ответ, который характеризуется отсутствием HCV RNA в сыворотке крови (по данным методов молекулярной гибридизации) через 24 недели после завершения лечения. Частота устойчивого вирусологического ответа значительно возросла за последнее десятилетие благодаря разработке новых схем лечения, включая переход от монотерапии интерфероном к комбинированной терапии препаратами интерферона и рибавирином. [1, 2]. Появление пегилированной формы интерферона позволило добиться дальнейшего улучшения результатов лечения [3, 4]. Его применение в комбинации с рибавирином обеспечивает вирусологический

ответ более чем у половины больных [5-7]. Вместе с тем, немаловажную роль в успешном исходе подобной терапии играет генотип вируса гепатита С, а так же степень вирусной нагрузки, выраженность морфологических проявлений (портальный фиброз, цирроз), возраст и пол больного, сопутствующие заболевания (особенно ожирение, почечная недостаточность и др.) [8]. На определяющем значении признаков гистологической активности и фиброза печени как фактора, диктующего необходимость проведения противовирусной терапии, настаивает ряд отечественных специалистов [9]. Алгоритм действий врача практического звена при определении показаний к назначению этиотропной терапии установлен территориальным стандартом Свердловской области [10].

Целью нашего исследования стала предварительная оценка результатов 6-месячного курса терапии 36 больных хроническим вирусным гепатитом С, принявших участие в многоцентровом исследовании эффективности препаратов интерферона при лечении данного заболевания.

Материалы и методы

Открытое рандомизированное исследование проведено в клинике инфекционных болезней с участием 36 взрослых больных хронической HCV-моноинфекцией. Критериями включения в группы наблюдения определены отсутствие в

Вереvщиков В. К. - канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО "УГМА Росздрави";

Егоров А.Г., зав. инфекционным отделением МУ "ГКБ № 40";

Борзунов В.М., докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО "УГМА Росздрави";

Чуйков А.Ю. - врач-интерн кафедры инфекционных болезней

анамнезе ВИЧ-инфекции, отказ от дальнейшего употребления наркотических веществ, соблюдение принципа приверженности терапии. Диагноз вирусного гепатита С верифицирован результатами ИФА на анти-НСV, ПЦР на РНК НCV. Выполнялись общеклинические и биохимические методы лабораторной диагностики, ультразвуковое исследование органов брюшной полости в динамическом наблюдении.

По половому признаку больные распределились на 30 мужчин и 6 женщин. Возраст пациентов был в интервале от 20 до 62 лет, причём 16 (44%) из них составили возрастную группу от 20 до 29 лет, 14 (39%) человек группы 30-39 лет и 6 (17%) больных были старше 40 (стоит отметить, что 30 человек были не старше 40 лет, что является благоприятным фактором). По данным анамнеза заболевания хронический вирусный гепатит С у 11 больных был диагностирован в течение 1 года, предшествующего лечению, у 17 в течение от 1 до 5 лет, у 8 - более 5 лет.

Методом генотипирования у 15 (42%) человек был обнаружен генотип 1в НCV, у 6 - генотип 2, и у 12 человек был выявлен генотип 3а. Согласно лабораторным данным в комплексе с клиническими признаками минимальная степень активности хронического гепатита С была определена 16 (44%) больным, умеренная степень - 17 (47%) больным и высокая степень активности - 3 (9%) пациентам.

В качестве лечебных схем этиотропной терапии хронического вирусного гепатита С были выбраны 2 варианта:

· Рибавирин (в дозах 800 мг, 1000 мг, 1200 мг в день в зависимости от веса больного) + роферон А в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю на протяжении 6 месяцев - данная схема использовалась у 26 больных.

· Рибавирин (в тех же дозах) + пэг-интерферон альфа-2а (пегасис) в дозе 180 мкг (1,5 мкг/кг веса) в неделю на протяжении 6 месяцев - наблюдалось 9 человек.

Результаты и их обсуждение

На момент госпитализации в стационар большинство больных 30 (83%) человек предъявляли субъективные жалобы на состояние здоровья различного характера. Чувство тяжести в правом подреберье беспокоило 20 (56%) человек; на общую слабость, утомляемость и снижение работоспособности жаловались 27 (75%) пациентов; тошнота, а также снижение аппетита наблюдались у 6 (17%) больных. Один наблюдаемый отмечал наличие кожного зуда, периодическое изменение цвета мочи (потемнение) наблюдалось у 2 (5,6%) человек, также 2 (5,6%) больных

предъявляли жалобы на боли в крупных суставах и костях, и 1 (2,8%) больной отмечал горечь во рту.

У части пациентов имелись сопутствующие заболевания: у 2 - гипертоническая болезнь II стадии, у 3 - хронический холецистит, по 1 больному - хронический описторхоз и хронический гастрит.

По данным клинического обследования на момент поступления у 22 (61%) больных была выявлена гепатомегалия.

Критериями выраженности цитолитического синдрома определены уровень активности аминотрансфераз (АсАТ, и в большей мере АлАТ) и степень билирубинемии. Так, при поступлении повышение активности обеих трансаминаз в 2-3 раза наблюдалось у 23 (63,9%) больных, повышение только уровня АлАТ у 10 (27,8%) человек; в 3 (8,3%) случаях показатели ферментемии были в пределах нормы. На момент окончания лечения у 29 (80,6%) человек уровень обеих трансаминаз находился в пределах нормы, у 2 (5,6%) больных наблюдалось снижение уровня одной из трансаминаз до нормы, у 3 пациентов (8,2%) активность показателей цитолиза снизились значительно, но на момент завершения 24-недельной терапии еще находилась выше нормы до 1,5-2 раз. У 2 пациентов (причём один из них на 5 месяце лечения злоупотребил алкогольными напитками) к окончанию лечения наблюдалось повышение степени гиперферментемии по сравнению с аналогичным показателем на момент начала терапии.

Исходная гипербилирубинемия была зарегистрирована в 3 случаях (причём максимальные показатели составили 24,3 и 37 ммоль/л), по истечении 6 месяцев концентрация общего билирубина нормализовалась у 2 из них. Обращает на себя внимание то, что у 1 больного уровень общего билирубина к окончанию лечения возрос с 13 до 70 ммоль/л.

При использовании первой схемы лечения цитолитическая активность по данным биохимического анализа крови снизилась у всех пациентов, причём у 24 больных уровень трансаминаз снизился до нормы. Вирусологический ответ в этой группе пациентов наблюдался у 17 (65%) случаев.

При использовании второй схемы цитолитическая активность значительно снизилась у 7 человек, у 1 больного к концу лечения повысилось содержание общего билирубина, и ещё у одного активность трансаминаз к концу лечения возросла. Вирусологический ответ отмечен у 5 (56%) больных.

При анализе результативности лечения в зависимости от генотипа наименьший показатель

вирусологического ответа наблюдался у пациентов с генотипом 1в - из 15 человек к концу лечения отрицательный результат на РНК HCV получен у 6 (40%) больных. Из 6 человек, инфицированных 2 генотипом вируса гепатита С, 4 человека (61%) ответили на лечение вирусологически и из 12 пациентов с генотипом 3а вируса - 9 (75%).

Выводы

1. Устойчивый вирусологический ответ на комбинированную терапию препаратами интерферона и рибавирином в течение 24 недель получен у больных хроническим вирусным гепатитом С, имеющих 2 и 3 генотипы вируса.

2. Больным хронической HCV-инфекцией с 1-генотипом вируса рекомендуется продолжить комбинированную терапию до 48 недель.

3. Достоверных различий при выборе препаратов интерферона альфа-2а по длительности периода полувыведения на результативность лечения не отмечено. Преимущество пролонгированных форм интерферона может заключаться в сокращении количества приемов препарата в течение всего срока терапии.

4. Требуется проведение последующих более детальных и масштабных исследований по оценке эффективности различных схем этиотропной терапии больным с хроническими вирусными гепатитами.

Литература

1. McHutchison J., Gordon S., Schiff E et al. Interferon alfa-2a alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.*; 1998; 339: 1485-92.
2. Poynard T., Marcellin P., Lee S. et al. Randomized trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*; 1998; 352: 1426-32.
3. Zeuzem S., Feinman S., Rasenack J. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.*; 2000; 343: 1666-72.
4. Lindsay K., Treppe C., Heintges T. et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*; 2001; 34: 395-403.
5. Fried M., Shiffman M., Reddy K. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*; 2002; 347: 975-82.
6. Hadziyannis S., Sette H., Morgan T. et al. Peginterferon-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.*; 2004; 140: 346-55.
7. Manns M., McHutchison J., Gordon S. et al. Peginterferon-alfa2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2a plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C, a randomized trial. *Lancet*; 2001; 358: 958-65.
8. Zeuzem S. Различия частоты вирусологического ответа на интерферонотерапию у больных хроническим гепатитом С: кто хуже отвечает на лечение? *Клиническая гепатология*; 2005; 2: 29-38.
9. Хронические вирусные гепатиты (этиология, патогенез, подходы к терапии). Учебно-методическое пособие для врачей. Под ред. Лобзина Ю.В.; СПб; 2004; 43 с.
10. Бессонова Е.Н., Бобылева З.Д., Борзунов В.М. и соавт. Клинико-организационное руководство по оказанию медицинской помощи больным хроническими вирусными гепатитами. Екатеринбург; 2004; 48 с.