

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ОТЕЧЕСТВЕННЫМИ ПРОТИВОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Серебряков М.Ю.<sup>1</sup>, Воронов А.В.<sup>1</sup>, Тищенко М.С.<sup>2</sup>, Нелюбов М.В.<sup>3</sup>, Платонова Т.К.<sup>1</sup>, Паршина Л.В.<sup>1</sup>, Салимов Р.А.<sup>1</sup>, Шкалев М.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет (МЦ РГМУ),  
Медицинский Центр, Лаборатория медико-генетических технологий, г. Москва

<sup>2</sup>Карельская ассоциация врачей инфекционистов, г. Петрозаводск

<sup>3</sup>Центр Современной Медицины, г. Москва

Терапия больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в настоящее время является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения России [1, 3, 4, 8, 9, 10]. За последние годы во многих странах, включая Россию, разработаны схемы лечения вирусного гепатита С рекомбинантными интерферонами альфа-2b (пегасис, пегинтрон, ирон-А и др.) в комбинации с синтетическими нуклеозидами (рибавирин и его аналоги) [1, 3, 13, 14]. Такие схемы лечения считаются «золотым стандартом» лечения ХВГС. Необходимо отметить, что указанные выше препараты являются дорогостоящими и имеют побочные действия в виде повышения температуры, головной боли, депрессивного синдрома, лейкопении, лимфопении, тромбоцитопении и пр.

В этой связи в отечественной практике разработаны новые препараты из группы альфа-2b рекомбинантных интерферонов, - Лайфферон, Реаферон, Интераль. Эти препараты являются менее дорогостоящими и дают меньше побочных эффектов в процессе лечения [2, 6, 7, 8, 11]. Особый интерес представляет не содержащий альбумин препарат из группы альфа-2b интерферонов - Лайфферон производства ЗАО «Вектор-Медика» [7, 8].

**Целью** работы является: изучение эффективности лечения больных ХВГС отечественными противовирусными препаратами: безальбуминным препаратом интерферона – Лайфферон в комбинации с синтетическим нуклеозидным аналогом рибавирина Рибавегом в комплексе с иммуномодулятором Глимурид и препаратами Фосфоглив и Бетулогепат, обладающими гепатопротекторным и антиоксидантным действием.

**Материалы и методы:** На базе Медицинского центра Российского Государственного Медицинского Университета в лаборатории медико-генетических технологий было обследовано 50 пациентов с диагнозом ХВГС (31 мужчина, 19 женщин в возрасте от 18 до 55 лет). У всех больных по анамнестическим данным длительность заболевания составляла от 2 до 5 лет. Всем больным до начала лечения проводились биохимические и клинические исследования крови, а также исследования на маркеры вирусного гепатита С методами ИФА и ПЦР. В сыворотке крови больных методом ИФА определяли антитела к вирусу гепатита С, спектр антител класса IgM и класса IgG к структурным (coreAg) и неструктурным (NS3-Ag, NS4-Ag и NS5-Ag) белкам вируса гепатита С (наборы производства НПО «Диагностические Системы», г. Нижний Новгород). Для количественной оценки степени позитивности получаемых в ИФА результатов и проведения сопоставления их в динамике использовали коэффициент позитивности (КП). Для определения вирусной нагрузки и генотипов вируса гепатита С использовали ПЦР-наборы производства ООО НПФ «ГЕНТЕХ» и ЗАО «Интерлабсервис».

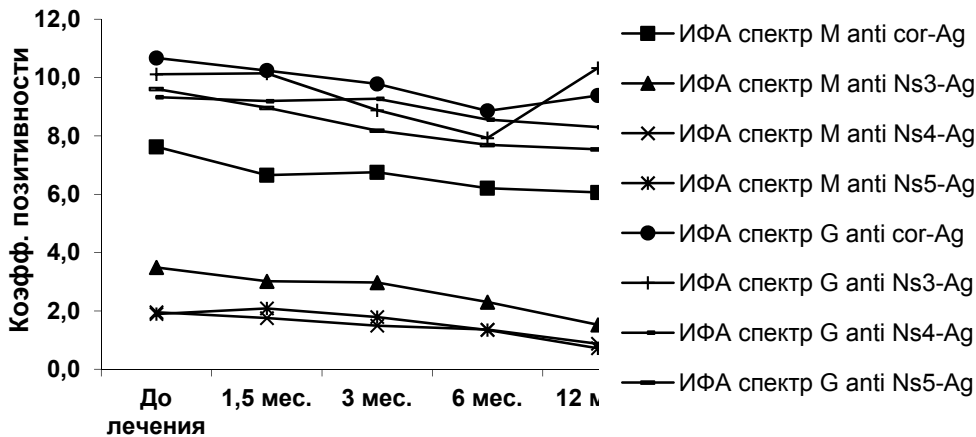
Всем пациентам назначалось лечение Лайффероном [12] по 3 млн. ЕД три раза в неделю в/м в комбинации с отечественным аналогом рибавирина - Рибавегом производства ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА», группа компаний STADA [1] по 1000-1200 мг/сут и гепатопротекторами: Фосфогливым, содержащим фосфатидилхолин и глицерризиновую кислоту, Бетулогепатом, обладающий метаболическим, антиоксидантным, гепатопротекторным действием. Курс лечения для всех пациентов составлял 12 месяцев.

Также с целью иммунокоррекции применялся иммуностимулирующий препарат - глимурид (по 2 капс. через день) [12].

**Результаты и обсуждение:** Через 1,5 месяца от начала рекомендованного лечения у 12 больных с высокой и средней вирусной нагрузкой (50 тысяч - 1 миллион копий РНК к HCV) и через 3 месяца от начала лечения у 11 пациентов отмечалась нормализация биохимических показателей. У всех больных за период 1,5 - 3 месяца методом ПЦР было выявлено заметное уменьшение РНК к HCV, с последующей элиминацией вируса к 6-12 месяцам терапии. А также на фоне рекомендованной комбинированной терапии в течении 3 - 12 месяцев, у больных с ХГС методом ИФА выявлено снижение коэффициента позитивности в ИФА в спектре IgM anti HCV по NS3- NS4- NS5 с 7,2 до 3,4 вплоть до 0. Тогда как в спектре IgG по NS3- NS4- NS5 сохранялись средние значения коэффициента позитивности от 6,8 до 2,5. Наибольшая эффективность отмечалась у больных с генотипами 2 и 3а.

(Рисунок 1).

**Рис. 1. Динамика КП в ИФА на фоне лечения у больных со средней и высокой вирусной нагрузкой**

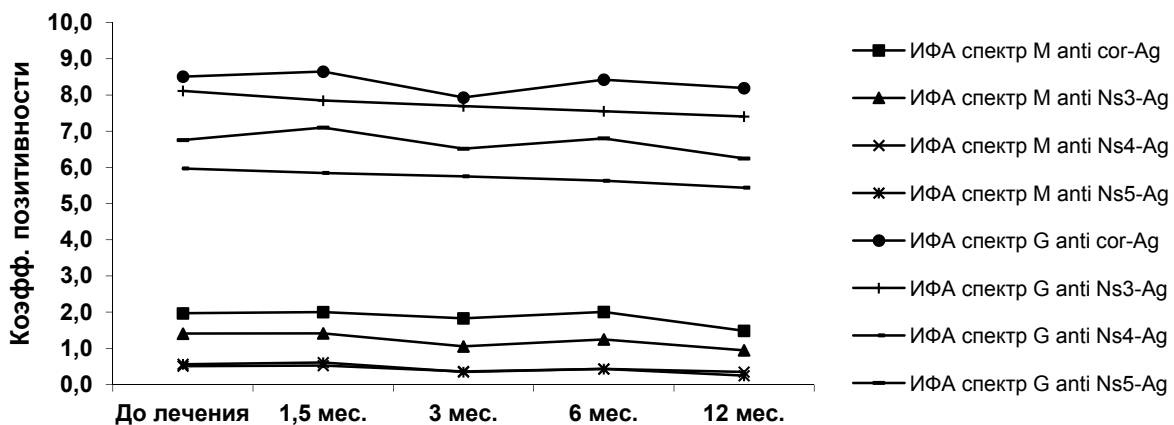


У пациентов с низкой вирусной нагрузкой (до начала терапии 1 тысяча- 45 тысяч копий РНК к ВГС) на фоне 12-месячной комбинированной противовирусной терапии, отмеченной выше, с генотипами 3а и 2, РНК ВГС методом ПЦР не определялась. В ИФА в спектре IgM anti HCV по NS3- NS4- NS5 отмечалось снижение коэффициента позитивности у 13 пациентов с 2,8; 3,4; 2,7 до 2,6; 2,2; 1,2 соответственно и у 7 пациентов исчезновение до 0. А в спектре IgG по NS с 9,5; 8,4; 7,6 до 6,6; 5,8; 4,2 соответственно. Нормализовались биохимические исследования крови. Но у 5 больных с генотипом 1в на фоне терапии сохранялась минимальная вирусная репликация HCV - от 2000 до 4000 копий в течении всего курса терапии, с определением в ИФА по спектру NS3 -3,4 и NS5- 2,2 как в IgM, так и высокой в IgG- NS3-8,2; NS5-8,6 при нормальных биохимических показателях и относительно удовлетворительном общем состоянии.

У двоих из 5 пациентов с низкой вирусной нагрузкой после 1,5- месячного курса терапии препаратами: Лайфферон + Рибавег, а также фосфоглив и бетулогепат по схеме РНК к HCV методом ПЦР вначале не определялся, а затем через 4 месяца терапии вновь было обнаружено, но в самых минимальных количествах: 2000 копий РНК при нормальных показателях биохимического анализа крови, а также данных объективного исследования и данных ИФА по спектру NS в IgM - 0, а в спектре NS IgG показатели как в группе с минимальной вирусной нагрузкой.

Рисунок 2.

**Рис. 2. Динамика КП в ИФА на фоне лечения у больных с низкой вирусной нагрузкой**

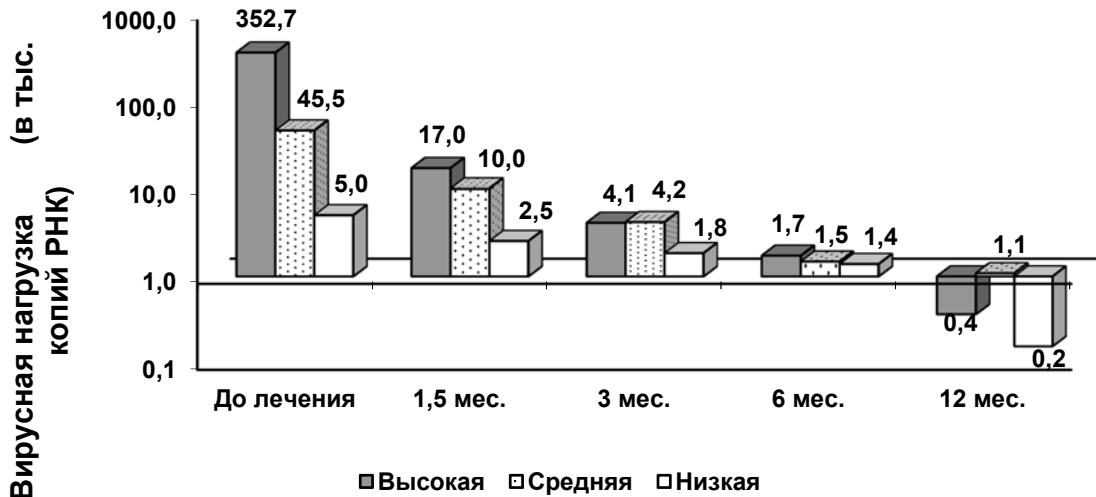


Исходя из вышеизложенного практически все пациенты переносили рекомендованную терапию удовлетворительно. У 10 больных с изначально высокой вирусной нагрузкой на фоне инъекций Лайфферона отмечалось кратковременное повышение температуры до 38°C. После приема парацетамола температура

нормализовалась. У 7 пациентов после 6-месячного курса лечения было отмечено умеренное снижение уровня лейкоцитов до  $2,2-3,3 \times 10^9/\text{л}$ , при нормальных показателях лимфоцитов, тромбоцитов и незначительного повышения гранулоцитов  $6,8-7,2 \times 10^9/\text{л}$  у 5 пациентов, через 9-11 месяцев терапии данные показатели нормализовались.

Рисунок 3

**Рис. 3. Динамика вирусной нагрузки на фоне противовирусного лечения**



#### Выводы:

1. Предложенная нами комбинированная противовирусная терапия препаратами: Лайфферон, Рибавег и Глимурид позволяла получить значительное снижение вирусной нагрузки у 70 – 100 % больных хроническим вирусным гепатитом С.
2. На фоне комплексной терапии препаратами Лайфферон, Рибавег, Глимурид и Фосфоглив с Бетулогепатом была выявлена не только быстрая элиминация HCV с генотипами 2, 3a, но и нормализация аминотрансфераз.
3. У больных с высокой и средней вирусной нагрузкой РНК к HCV наблюдалась положительная корреляция между снижением вирусной нагрузки на фоне лечения и КП anti-NS<sub>5</sub>-IgM и anti-NS<sub>3</sub>-IgG, что позволяет рекомендовать метод ПЦР и ИФА для мониторинга эффективности терапии у больных с исходно высокой и средне вирусной нагрузкой.
4. При применении противовирусной терапии отечественными препаратами Лайфферон в комбинации с Рибавег у пациентов с генотипом HCV 1b и 1b+3a в течение 3-6 месяцев положительный эффект был отмечен в 80 % случаев.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Плюснин С.В. Ранний биохимический и вирусологический ответ на комбинированную терапию больных хроническим гепатитом С отечественными противовирусными препаратами «Интераль» и «Рибавег» // Журн. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 1, 2006 с.23-26.
2. Методическое указание для Врачей «Лайфферон» ЗАО «Вектор- Медика» г. Новосибирск 2007г.
3. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Воложанин В.М., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика и лечение. – С\_Пб.: Фолиант.- 2003.
4. Ивашкин В.Т., Золоторевский Б.В., Маевская М.В., Надинская М.Ю. Болезни печени и желчевыводящих путей. // Руководство для врачей. Москва 2002.
5. Есауленко И.Э.. Отчет по договору № 47. « Эффективность применения «Бетулогепат» в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С». 2006 г. Воронежская Медицинская Академия.
6. Яков Л.Е.. Применение Лайфферона в терапии Хронического вирусного гепатита С. Отчет ГКУЗ, ДЦАК Г. Барнаул 2007.
7. Иониди Е.А., Кувшинова Т.Д., Беликов Е.А. Применение Лайфферона в лечении больных хроническим гепатитом С. Отчет ГОУВП Волгоградского Медицинского Университета. Кафедры инфекционных Болезней.
8. Молостова В.В., Юргель В.В. Опыт применения Лайфферона в комбинированной терапии хронического гепатита С. Отчет Омской Государственной Медицинской Академии 2007г.

9. И.Г. Никитин. Продлить жизнь улучшая ее качество. Журнал Мед. Вестник. Раздел школа клинициста №31 (416) с.1 - 4. 2007г.
10. Маевская И.В. Новые возможности в борьбе с хронической болезнью. Журнал Мед. Вестник. Раздел школа клинициста №42 (427) с.14. 2007г.
11. Кулигина Ю.Г. Фосфоглив-новое решение в терапии хронических заболеваний печени. Газета российского врача №31 /458/ с.13 2008г.
12. Нелюбов М.В., Шкалев М.В., Калюжин О.В. Новые аспекты терапии гепатита С. Сборник материалов XV Российского национального конгресса "Человек и лекарство" (тезисы докладов). 14-18 апреля 2008 г. - Москва, 2008. - Стр.243.
13. Alter HJ, Seefelt L.B. Recovery, persistence, and sequelae hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20:17-35.
14. Fried M.W., Shiffmon M.L., Reddy K. R. et al. Pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase 111, randomized, actively- controlled, multicenter study// *Gastroenterology*.- 2001.-Vol. 20, suppl.1/-P. A 55.
15. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2009. Т. 11. № 4.
16. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2008. Т. 10. № 4.
17. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2007. Т. 9. № 4.
18. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2006. Т. 8. № 4.
19. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2005. Т. 7. № 4.
20. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2004. Т. 6. № 4.
21. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2003. Т. 5. № 4.
22. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2002. Т. 4. № 4.
23. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2001. Т. 3. № 4.
24. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2000. Т. 2. № 1.
25. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2009. Т. 11. № 12.
26. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2008. Т. 10. № 12.
27. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2007. Т. 9. № 12.
28. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2006. Т. 8. № 12.
29. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2005. Т. 7. № 12.
30. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2004. Т. 6. № 12.
31. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2003. Т. 5. № 12.
32. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2002. Т. 4. № 2.
33. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2001. Т. 3. № 2.
34. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2000. Т. 2. № 1.