

**МАТЕРИАЛЫ ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
«ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ БАМа: ПЕРСПЕКТИВЫ  
РАЗВИТИЯ СОТРУДНИЧЕСТВА С ТЕРРИТОРИАЛЬНЫМ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ И  
АКАДЕМИЧЕСКОЙ НАУКОЙ»  
3-4 июля 2014. Тында**

УДК 615.281.8: 616.36 – 002.2

**С.С. Колтунов,<sup>1</sup> А.С. Колтунов,<sup>1</sup>  
С.А. Алексеенко<sup>2</sup>**

НУЗ «Дорожная клиническая  
больница на станции Хабаровск-1  
ОАО «РЖД»<sup>1</sup>  
г. Хабаровск  
ГБОУ ВПО «Дальневосточный ГМУ»  
Минздрава России<sup>2</sup>  
г. Хабаровск

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ  
КОМБИНИРОВАННОЙ  
ПРОТИВОВИРУСНОЙ  
ТЕРАПИИ У РАБОТАЮЩИХ  
ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНИКОВ,  
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

Гепатит С является важной проблемой здравоохранения в связи с ростом заболеваемости в последние 10 лет. По данным литературы, в настоящее время в мире вирусом гепатита С (HCV) инфицировано 130–200 миллионов человек [4, 5]. Инфицирование вирусом и развитие хронического гепатита при отсутствии адекватного

лечения у части пациентов приводит к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака, что в конечном итоге становится причиной смерти больного [6, 8]. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения больных хроническим вирусным гепатитом С является комбинированная терапия пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином [3]. Данный вид терапии быстро приводит к купированию цитолитического синдрома, обеспечивая профессиональную пригодность работающего населения.

Цель исследования: изучить эффективность, безопасность и переносимость комбинированной терапии пегилированным интерфероном-альфа-2а и рибавирином у работающих железнодорожников, больных хроническим вирусным гепатитом С.

**Материалы и методы исследования**

В исследование были включены 127 (79 мужчин и 48 женщин) больных хроническим гепатитом С (ХГС), ранее не получавших противовирусного лечения, в возрасте от 22 до 58 лет (средний возраст 35,8±3,1 года). Диагноз ХГС был установлен на основании результатов серологического и вирусологического исследований (позитивные тесты на антитела к HCV посредством иммуноферментного анализа и определение РНК вируса гепатита С (HCV RNA) с помощью полимеразной цепной реакции крови на этапе скрининга и

**РЕЗЮМЕ**

У 127 работающих железнодорожников, больных хроническим гепатитом С, проведена комбинированная противовирусная терапия пегилированным интерфероном-альфа-2а и рибавирином. У 91,3% больных с 2-м и 3-м генотипами и у 69,7% больных с 1-м генотипом получен стойкий полный ответ на лечение. Противовирусная терапия хронического гепатита С у работающих железнодорожников высокоэффективна, сохраняет их профессиональную пригодность и обеспечивает увеличение продолжительности жизни.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, пегилированный интерферон-альфа-2а, рибавирин.

**EXPERIENCE OF COMBINED ANTIVIRAL THERAPY APPLICATION IN RAILWAY WORKERS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C**

S.S. Koltunov, A.S. Koltunov, S.A. Alekseenko

**ABSTRACT**

127 patients (railway workers) with chronic hepatitis C were treated by combined antiviral preporotios suchas pegylated interferon-alpha 2a and ribavirin. Full sustained response was achieved in 91,3% of patients infected with 2nd and 3rd genotypes HCV and in 69,7% of patients infected with 1st genotype HCV. Antiviral therapy for chronic hepatitis C in railway workers is highly effective, it saves their professional suitability and increases lifespan.

**Key words:** chronic hepatitis C, pegylated interferon-alfa-2a, ribavirin.

за 3 месяца до включения в исследование), инструментальных исследований (ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и селезенки, эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), эластометрии печени, гистологического исследования ткани печени, изменений биохимических показателей (повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) более чем в 1,5 раза от верхнего предела нормы при скрининге и в течение последнего месяца до включения в исследование).

В исследование не включали больных циррозом печени с сопутствующей инфекцией вирусами гепатитов А, В, D или ВИЧ, поражениями печени другой этиологии, тяжелыми поражениями сердечно-сосудистой системы, почек, других органов и систем; пациентов с тяжелыми расстройствами психики и нервной системы; больных с анемией, тромбоцитопенией, нейтропенией.

Больные получали пегилированный интерферон-альфа-2а (Пегасис, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) 180 мкг/0,5 мл подкожно один раз в неделю и рибавирин (Ребетол, Шеринг-Плау, США) 800–1200 мг/сут. в зависимости от массы тела. С учетом рекомендаций по лечению больных гепатитом С Европейской ассоциации по изучению печени длительность курса лечения определяли следующим образом: генотип 1–48 недель, генотипы 2 и 3 – 24 недели [2]. В последнем пересмотре рекомендаций по лечению больных гепатитом С большое значение придается раннему вирусологическому ответу (через 12 недель от начала лечения) как важному прогностическому критерию эффективности лечения, поэтому на данном сроке анализировали биохимический и вирусологический ответы на проводимое лечение [2]. В зависимости от генотипа HCV пациенты были распределены следующим образом: группа А – 89 больных с генотипом 1в, период лечения – 48 недель, период наблюдения после лечения – 24 недели; группа В – 29 больных с генотипом 3а и 9 больных с генотипом 2а, период лечения – 24 недели, период наблюдения после лечения – 24 недели.

Обследование больных перед лечением включало физикальный осмотр, лабораторные исследования (клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, ретикулоцитов; биохимический анализ крови; определение протромбинового индекса, маркеров вирусов гепатитов А, В, С; уровня тиреотропного гормона; анализ мочи), инструментальные исследования (УЗИ печени и других органов брюшной полости, ЭГДС, эластометрия печени), гистологическое исследование ткани печени. В процессе лечения клинический и

биохимический анализы крови проводили на 2-й, 4-й, 12-й, 24-й и 48-й неделях исследования. Вирусологический контроль HCV проводили на 12-й, 24-й, 48-й неделях лечения и через 6 месяцев последующего наблюдения.

Критерии оценки эффективности лечения: 1) биохимический ответ – нормализация уровня АлАТ; 2) стойкий биохимический ответ – сохранение нормального уровня АлАТ к концу периода наблюдения; 3) ранний вирусологический ответ – отрицательный тест на HCV RNA на 12 неделе лечения; 4) непосредственный вирусологический ответ – отрицательный тест на HCV RNA на момент окончания лечения; 5) стойкий вирусологический ответ – отрицательный тест на HCV RNA к концу периода наблюдения; 6) полный ответ – нормализация уровня АлАТ и отрицательный тест на HCV RNA на момент окончания лечения; 7) стойкий полный ответ – нормализация уровня АлАТ и отрицательный тест на HCV RNA к концу периода наблюдения [2].

Статистическая обработка и анализ полученных результатов были выполнены с помощью программного пакета Microsoft Office Excel, 2007 в соответствии с руководством В.А. Медик «Математическая статистика в медицине» (2007). Для определения значимости различий между непараметрическими показателями использовали критерий Манна-Уитни. Различия считались значимыми при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Через 12 недель лечения у всех 127 больных отмечалась положительная динамика: у 95 (74,8%) человек полностью нормализовался уровень АлАТ, у 32 (25,2%) пациентов отмечено его снижение. При анализе раннего биохимического ответа в зависимости от генотипа HCV установлено, что в группе А уровень АлАТ нормализовался у 73 (82,02%) больных, а в группе В – у всех 38 (100%) пациентов. При оценке раннего вирусологического ответа выявлено, что элиминация HCV RNA произошла у 70 (78,7%) больных с 1-м генотипом и у 38 (100%) пациентов со 2-м и 3-м генотипами. При анализе биохимического ответа на момент окончания лечения в зависимости от генотипа HCV установлено, что в группе А нормализация уровня АлАТ произошла у 77 (86,5%) больных, а в группе В – у всех 38 (100%) пациентов. При оценке вирусологического ответа на момент окончания лечения выявлено, что элиминация HCV RNA произошла у 68 (76,4%) больных из группы А и у 37 (97,4%) человек из группы В. Полный ответ отмечен у 68 (76,4%) больных с 1-м генотипом, у 37 (97,4%)

пациентов со 2-м и 3-м генотипами. Стойкий биохимический ответ наблюдался у 79 (88,7%) больных, инфицированных 1-м генотипом HCV, и у 37 (97,4%) пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами HCV. Стойкий вирусологический ответ при 1-м генотипе наблюдался у 62 (69,7%) больных, а при 2-м и 3-м генотипах – у 35 (92,1%) больных. Стойкий полный ответ отмечен у 62 (69,7%) больных с 1-м генотипом, со 2-м и 3-м генотипами – у 35 (92,1%) пациентов. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Больные хорошо переносили лечение. Гриппоподобный синдром различной степени выраженности с повышением температуры тела до фебрильных цифр отмечался у всех пациентов после первых инъекций интерферона. У 42 (33,1%) человек отмечалось снижение настроения. При оценке гематологических показателей на фоне лечения наиболее часто выявлялось развитие клинически незначимой нормохромной анемии – 12 (9,4%) больных, у 9 (7,1%) больных дозу рибавирина снижали до 800 мг в сутки, после нормализации уровня гемоглобина возобновляли лечение в исходном режиме. У 8 (6,3%) пациентов на фоне проводимой комбинированной терапии наблюдалось развитие тромбоцитопении и лейкопении в связи с чем дозу пегинтерферона-альфа-2а пришлось снизить до 90 мкг в неделю, периодически приходилось пропускать еженедельные инъекции (пропуски составили не более 20% от общего числа запланированных введений препарата).

Полученные нами результаты оценки эффективности, частоты развития побочных явлений комбинированной терапии пегилированным интерфероном-альфа-2а и рибавирином у больных хроническим вирусным гепатитом С в оцениваемых временных интервалах сопоставимы с результатами отечественных [1] и международных [2, 7] исследований.

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, получали лечение без отрыва от производства. Противовирусная терапия приводила к быстрому снижению уровня трансаминаз. В результате все работающие железнодорожники сохранили свою профессиональную пригодность.

### **Заключение**

1. Комбинированная терапия пегилированным интерфероном-альфа-2а и рибавирином позволяет получить устойчивый вирусологический ответ у 92,1% больных, инфицированных 2-м и 3-м генотипами, и у 69,7% больных, инфицированных 1-м генотипом HCV.

2. Комбинированная терапия пегинтерфероном-альфа-2а и рибавирином

удовлетворительно переносится больными и относительно безопасна при соблюдении стандарта динамического наблюдения.

3. Комбинированная терапия пегинтерфероном-альфа-2а и рибавирином обеспечивает сохранение профессиональной пригодности и продление жизни работающих железнодорожников.

### **Литература**

1. Громова Н.И. Сравнительная эффективность противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С пегилированными интерферонами альфа-2а и альфа-2в в сочетании с рибавирином [Текст] / Н.И. Громова // Доказательная гастроэнтерология. 2012. №2. С. 3–8.
2. Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection [Text] / A. Craxi, J.-M. Pawlotsky, H. Wedemeyer, K. Bjoro, R. Flisiak, X. Forns, M. Mondelli, M. Peck-Radosavljevic, W. Rosenberg, C. Sarrazin // Journal of Hepatology. 2011. Vol. 55. № 5. P. 245–264.
3. Ghany M.G. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update [Text] / M.G. Ghany, D.B. Strader, D.L. Thomas, L.B. Seeff // Hepatology. 2009. Vol. 49. P. 1335–1374.
4. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C [Text] / D. Lavanchy // Liver International. 2009. Vol. 29. P. 74–81.
5. Shepard C.W. Global epidemiology of hepatitis C virus infection [Text] / C.W. Shepard, L. Finelli, M.J. Alter // The Lancet Infectious Diseases. 2005. Vol. 5. P. 558–567.
6. Thompson C.J. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis [Text] / C.J. Thompson, G. Rogers, P. Hewson, D. Wright, R. Anderson, M. Cramp, et. al. // Health Technology Assessment. 2007. Vol. 11. P. 1–206.
7. Witthoef T. Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany: The PRACTICE Study [Text] / T. Witthoef, D. Hueppe, C. John, J. Goelz et. al. // Journal of Viral Hepatitis. 2010. Vol. 17. P. 459–468.
8. Yang J.D. Hepatocellular carcinoma: a global view [Text] / J.D. Yang, L.R. Roberts // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2010. Vol. 7. P. 448–458.

### **Координаты для связи**

Колтунов Сергей Семенович, заведующий терапевтическим отделением НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД».

Колтунов Андрей Сергеевич, врач приемного отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД». E-mail: andreykoltunov@gmail.com Почтовый адрес больницы: 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49.

Алексеенко Сергей Алексеевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО ДВГМУ МР. 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.