УДК 616.36 - 002 - 036.12 - 06

А.В. Кузнецова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СОЧЕТАННЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» министерства здравоохранения Хабаровского края;
Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Резюме

Прогнозирование достижения устойчивого вирусологического ответа на стадии выбора схемы терапии хронического гепатита С является чрезвычайно актуальной проблемой современной медицины. Особенно это касается так называемых сложных больных, к числу которых, безусловно, относятся пациенты ко-инфицированные ВИЧ. Использование в схеме терапии пегелированных интерферонов, по сравнению с лечением стандартными рекомбинантными интерферонами, обеспечивало больший и равный успех терапии в группе «сложных» больных, в том числе и с сочетанными формами хронического гепатита С.

Ключевые слова: **терапия хронического гепатита С, ВИЧ-инфекция, наркомания.**

A.V. Kuznetsova

EFFECTIVENESS OF COMBINED THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

AIDS-centre Khabarovsk;
Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

It is very important today to foresee a stable viral response in patients with HCV infection when the regime of treatment is chosen. Of course, it particularly concerns such «complicated» patients as the co-infected with HIV/HCV ones. In comparison a-interferon added pegylated interferon to the regime of treatment leads to the better or at least the same positive effect in the co-infected HIV/HCV patients.

Key words: **chronic hepatitis C therapy, HIV-infection, drug addiction.**

Распространенность заболевания, вызываемого вирусом гепатита С (HCV), стоит на одном из первых мест среди всех инфекций с кровоконтактным путем передачи возбудителя [6, 8, 10]. В Хабаровском крае официальная заболеваемость всеми формами HCV в 2006-2007 гг. соответственно составляла 303 и 334,35 на 100 тыс. населения, что в 1,72 раза выше, чем в среднем по стране. Маркеры HCV в 1999-2007 гг. выявлялись у доноров в 1,1-2,2% соответственно, а среди соматических больных этот показатель вырос с 4,5 до 15,0% [3, 5, 9]. Несомненно, эти данные характеризуют лишь «видимую часть айсберга», что связано с характерным для HCV-инфекции длительным малосимптомным периодом [11]. Ранее полученные данные [5-8] позволяют предположить, что на Дальнем Востоке России имеется ряд факторов, как, например, широкое распространение 1b генотипа возбудителя, способных негативно повлиять на результативность специфической противовирусной терапии хронического гепатита С [1-5, 11, 12].

Целью данной работы явилась оптимизация схем противовирусной терапии хронического гепатита С на основе данных об эффективности лечения в репрезентативной группе пациентов с учетом влияния сопутствующих факторов возбудителя и хозяина.

Материалы и методы

Исходя из цели исследования, было проведено динамическое наблюдение и лечение 90 больных хроническим вирусным гепатитом С: 31 больной — ВИЧ-позитивные пациенты (34,44±5,0%), 29 больных — ВИЧ-негативных потребителей наркотиков (32,22±5,0%), 30 больных — ВИЧ-негативных пациентов, инфицированных HCV неналкотическим путем (33,33±5,0%). Терапию проводили с использованием препаратов интерферона (Роферон-А/ Пегасис, производство «Хоффман Ля Рош», Швейцария) и нуклеозидного аналога (Рибавирин (Копегус), производство «Хоффман Ля Рош», Швейцария), полученного в рамках многоцентровой открытой программы по изучению безопасности и переносимости комбинированной терапии Роферoном-А и Рибавирином у больных хроническим гепатитом С (протокол ML 16709, версии C, D).

Пациенты перед назначением терапии были рандомизированы между группами. В группе А (n=42) пациенты получали курс Роферона-А п/к в дозе 3 млн МЕ 3 раза в нед. В группе В (n=48) терапию проводили с использованием препарата «Пегасис» в дозе 180 мкг/нед. п/к. Пациенты обеих групп получали Рибавирин от 0,8 до 1,2 г/сут в зависимости от генотипа вируса и массы тела пациента. Общая длительность лечения составляла от 24 до 48 нед., в зависимости от генотипа вируса. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, весу пациентов, генотипу вируса и уровню вирусной нагрузки. Анализировались сопутствующие факторы, влияющие на эффективность терапии: генотип возбудителя, уровень вирусной нагрузки, индекс массы тела, возраст, ВИЧ-статус, наличие фиброза. Оценка эффективности терапии базировалась на классических критериях (AASLD, 2005) и проводилась по признакам раннего, непосредственного и устойчивого вирусологического ответа.

Результаты и обсуждение

В целом по группе наблюдения преобладали ВИЧ-негативные мужчины в возрасте 30-39 лет, инфицированные наркотическим путем. Предполагаемую длительность заболевания удалось установить только у 70,0% пациентов. В подгруппе ко-инфицированных лиц преобладали

Таблица 1

Частота достижения РВО-12 в зависимости от генотипа возбудителя и схемы терапии (ITT-анализ), %

Группа наблюдения	Генотип 1	Генотип не 1
A	65,3±7,3	85,0±6,4*
B	87,75±8,5	97,22±2,7
Итого	75,9±5,8	93,3±4,4**

Примечания. * — разница между 1 и не 1 генотипом (p<0,05); ** — разница между теми же группами (p<0,01).

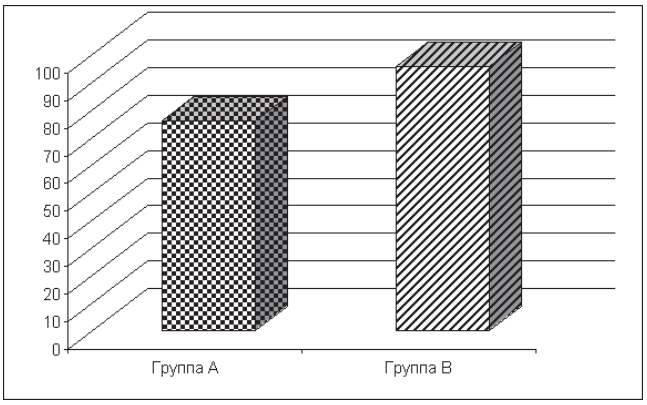

Рис. 1. Характеристика РВО — 12 нед. (ITT-анализ), %

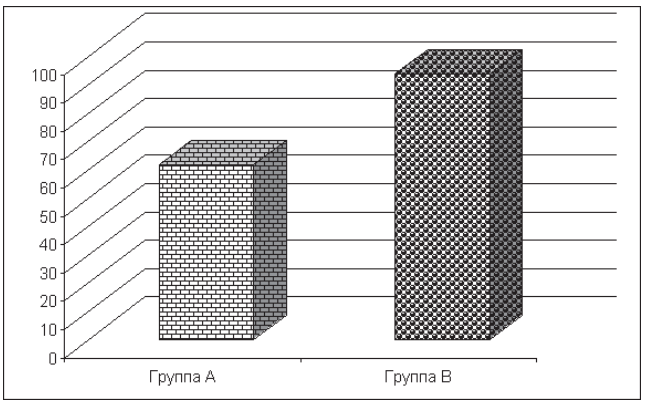

Рис. 2. Характеристика НВО (ITT-анализ), %

(52,06±4,5%) пациенты, инфицированные ВИЧ и HCV от 5 до 10 лет назад, что коррелирует с данными о развитии эпидемий наркомании и ВИЧ-инфекции в крае.

У пациентов, включенных в исследование, доминировал 1b генотип HCV (60,0±5,1%). В 58,89±3,2% случаев виремия превышала показатель 2 млн копий/мл. Частота выявления высокой вирусной нагрузки (ВВН) не зависела от пола пациентов, а также генотипа вируса. Ко-инфицирование ВИЧ несколько увеличивало частоту выявления ВВН. Вирусная нагрузка (ВН) более 10^7 копий/мл достоверно чаще регистрировалась у потребителей психоактивных веществ, инфицированных не 1 вариантом возбудителя (4,0±2,7 и 23,0±8,1% соответственно, p<0,05). Напротив, среди пациентов, инфицированных не 1 генотипом вируса и отрицавших наркопотребление, значения ВН были достоверно ниже, чем у лиц с 1 генотипом. У 41,1% пациентов регистрировался высокий (более 25) индекс массы тела. В 50,0% случаев отмечался умеренно повышенный уровень АЛТ,

Таблица 2

Характеристика УВО (ITT-анализ), %

Факторы		Группа А	Группа В
Генотип	1b (n=49)	55,10±7,8	85,71±12,2*
	Не 1b (n=41)	75,61±11,8	95,12±14,8
Виремия	НВН (n=37)	75,67±12,4	94,59±15,6
	ВВН (n=53)	58,49±8,0	86,79±11,6*
ИМТ	Менее 25 (n=53)	66,04±9,1	86,79±11,9
	Более 25 (n=37)	43,24±7,1**	75,67±12,4*
Фиброз	F 0-1 (n=58)	63,79±8,4	84,48±11,1
	F 2-3 (n=32)	43,75±7,7	78,13±13,8*
ВИЧ-статус	ВИЧ(+) (n=31)	41,94±7,5	74,19±13,2*
	ВИЧ(-) (n=59)	64,41±8,4**	96,61±12,6*
Итого		53,17±8,2	85,40±12,3*

Примечания. * — разница между группами А и В (p<0,05); ** — разница между признаком внутри группы достоверна.

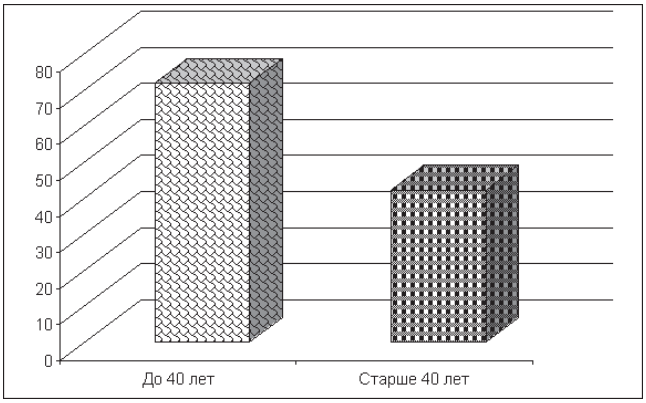

Рис. 3. Зависимость УВО от возраста (ITT-анализ), %

в 30,0% были зарегистрированы высокие значения ферментемии, еще в 20% значения АЛТ находились в границах «нормы», фиброз печени 2-3 ст. зарегистрирован в 35,56% случаев.

В проведенном нами исследовании (рис. 1) уже на 12 нед. терапии зарегистрированы достоверные (p<0,05) различия в частоте достижения раннего вирусологического ответа между группами, получающими Роферон-А и Пегасис. Оценка уровня вирусной нагрузки, индекса массы тела, пола, возраста, наркопотребления, наличия фиброза и ВИЧ-статуса пациентов не выявила значимого влияния данных факторов на частоту формирования РВО-12, тогда как генотип HCV (табл. 1) оказывал значимое влияние на частоту формирования отрицательной конверсии РНК-возбудителя к 12 нед. терапии.

Схема терапии, базирующаяся на использовании пегелированной формы интерферона, позволила «уравнять шансы» достижения РВО 12 пациентам с 1 и не 1 генотипом возбудителя (87,75±8,5 и 97,22±2,7%; p>0,05).

К моменту окончания лечения (24 или 48 нед. терапии в зависимости от генотипа вируса) частота формирования вирусологического ответа снизилась (рис. 2), однако различия между группами остались значимыми (61,9±9,5 и 93,75±13,3%; p<0,05). Тенденция к снижению частоты вирусологического ответа была более выражена в группе А.

В ходе исследования продемонстрирована (табл. 2) зависимость частоты достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) по окончании 6-месячного периода

наблюдения от ряда сопутствующих факторов, таких как генотип возбудителя, уровень виремии, возраст, ВИЧ-статус, наличие фиброза и индекс массы тела.

Из табл. 2 следует, что частота достижения УВО у пациентов группы В достоверно превышала аналогичный показатель группы А. Использование в схеме терапии пегелированных интерферонов обеспечивало больший успех терапии в группе «сложных» больных, таких как пациенты, инфицированные 1 генотипом возбудителя, больные с высокой виремией, индексом массы тела более 25, фиброзом 2-3 ст. и ко-инфицированные ВИЧ. При этом пациенты, имеющие прогностически неблагоприятные факторы ответа на лечение, включая ВИЧ-позитивных лиц, имели равные с другими больными шансы на достижение УВО. Напротив, у больных хронической HCV-инфекцией с не 1 генотипом, низкой виремией, нормальным весом и фиброзом 0-1 ст. достоверных различий между группами А и В не зарегистрировано.

Наихудшие результаты терапии получены у пациентов, ко-инфицированных ВИЧ, и больных с высоким индексом массы тела, получавших лечение короткоживущими интерферонами. Различия в эффективности терапии у пациентов с избыточной и нормальной массой тела, получавших Роферон-А (группа А), достоверны. Для группы В также отмечено ухудшение результатов лечения у пациентов с высоким индексом массы тела, однако различий внутри группы по данному признаку не выявлено.

Еще одним фактором, существенно влиявшим на результативность проводимого лечения, был возраст пациентов (рис. 3). Из данных рисунка очевидно, что в группе лиц старше 40 лет эффективность лечения была существенно ($p<0,001$) ниже, нежели у более молодых лиц.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать заключение о необходимости учета при выборе схемы лечения не только вирусологических характеристик, но и возраста пациента, а также индекса массы тела.

Выводы

1. Эффективность терапии вирусного гепатита С по данным ITT-анализа составила 53,2% для группы пациентов, получавших комбинированную терапию с использованием Роферона-А и Рибавирина, и 85,4% для группы лечившихся препаратами «Пегасис» и «Рибавирин».

2. У больных гепатитом С, ко-инфицированных ВИЧ, использование пегелированных интерферонов обеспечило достижение УВО в 79,2% случаев, что достоверно неотличимо от показателя для ВИЧ-негативных пациентов.

3. У больных хронической HCV-инфекцией с не 1 генотипом, низкой виремией, нормальным весом и фиброзом 0-1 ст. не зарегистрировано достоверных различий в частоте формирования УВО между группами пациентов, получавших пегелированные и непегилированные интерфероны в схемах терапии.

Литература

1. Бурневич Э.З. 56-я конференция Американской ассоциации по изучению заболеваний печени. 11-15 ноября 2005 г. Сан-Франциско // Гепатологический форум. - 2006. №1. - С. 17-25.

2. Ивашкин В.Т. Диагностика, лечение и ведение пациентов с гепатитом С // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия: по материалам практических рекомендаций Американского общества по изучению заболеваний печени (AASLD) - 2006. - №2. - С. 102-129.

3. Жердева А.И., Кузнецова А.В., Дуботолкина Е.В. и др. К вопросу о повышении качества оказания медицинской помощи больным с хроническими вирусными гепатитами // Вестник профилактики ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний. - 2005. - №4. - С. 1-6.

4. Жердева А.И., Мисак О.Н., Кузнецова А.В. и др. Консультирование и формирование приверженности больного лечению — стандартный подход к повышению эффективности терапии хронических инфекций // Инфекционные болезни. - 2005. - №4. - С. 53-55.

5. Михайлов М.И., Асратян А.А., Исаева О.В. и др. Тенденции и анализ эпидемической ситуации по парентеральным вирусным гепатитам В и С в РФ и отдельных регионах // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 2005. - №4. - С. 40-45.

6. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. - М.: Медицина, 2002. - 382 с.

7. Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты в России // Мир вирусных гепатитов. - 2003. - №7-8. - С. 9-11.

8. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. 2-е изд. - СПб., 1998. - 456 с.

9. Шляхтенко Л.И. Системный подход к изучению эпидемиологического процесса гепатитов В и С, прогноз и принципы профилактики // Мир вирусных гепатитов. - 2003. - №7-8. - С. 11-12.

10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. - М., 1999. - 859 с.

11. Fried M., Hadziyanis S. Лечение хронического гепатита С пэгинтерферонами и рибавирином // Пегелированные интерфероны в терапии гепатита В и С: информ. бюл. - 2004. - №2. - С. 37-45.

12. Poynard T. Лечение гепатита С: первое десятилетие // Пегелированные интерфероны в терапии гепатита В и С: информ. бюл. - 2004. - №2. - С. 9-14.

Координаты для связи с автором: Кузнецова А.В. e.mail: avk72@mail.redcom.ru