

ными в 12%. В наблюдении S. Zubcevic et al. (2008) [15] ламотриджин оказался менее эффективен при парциальных приступах.

Таким образом, АЭП нового поколения, обладая комплексным механизмом воздействия на процессы эпилептогенеза, показали более высокую эффективность в лечении детей с фокальными формами эпилепсии. Создание новых АЭП широкого спектра действия позволит расширить терапевтические возможности в лечении эпилепсии, в особенности фокальные и фармакорезистентные ее формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян Г. Н., Бадалян О. Л., Бурд С. Г. Гендерные особенности применения ламотриджина // Ж. неврол. и психиатр. — 2006. — Вып. 1. Прил. Эпилепсия. — С.31 — 35.
2. Болдырева С. Р. Сравнительная оценка современных антиэпилептических препаратов при височной медиальной эпилепсии у детей // Клин. эпилептол. — 2007. — № 1. — С. 23 — 27.
3. Воронкова К. В., Пылаева О. А., Петрухин А. С. Эффективность топирамата (топамакса) у больных эпилепсией разного возраста // Ж. неврол. и психиатр. — 2006. — Т. 106, № 6. — С. 34 — 37.
4. Гехт А. Б., Мильчакова Л. Е., Гусев Е. И Опыт применения топамакса: клинический и фармакоэкономический аспекты // Ж. неврол. и психиатр. — 2007. — Т. 107, № 12. — С. 40 — 45.
5. Миронов М. Б., Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Эффективность и переносимость дополнительной терапии ламикталом при эпилепсии у женщин // Ж. неврол. и психиатр. — 2006. — Вып. 1. Прил. Эпилепсия. — С. 59 — 63.
6. Мухин К. Ю., Тысячина М. Д., Мухина Л. Н. Сравнительная эффективность и переносимость топирамата, вальпроатов и карбамазепина в монотерапии эпилепсии у детей и молодых взрослых // Рус. ж. детск. неврол. — 2008. — Т. 3, № 2. — С. 3 — 48.
7. Перунова Н. Ю., Сорокова Е. В., Шершевер А. С. Эффективность ламиктала в лечении резистентных форм эпилепсии // Рус. ж. детск. неврол. — 2006. — Т. 1, № 1. — С. 33 — 37.
8. Пылаева О. А., Петрухин А. С., Воронкова К. В. Эффективность и безопасность антиэпилептической терапии у детей (сравнительная оценка препаратов вальпроевой кислоты и барбитуратов) // Ж. неврол. и психиатр. — 2004. — Т. 104, № 8. — С. 61 — 65.
9. Arif H., Buchsbaum R., Pierro J., Whalen M. et al. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy // Arch. Neurol. — 2010. — Vol. 67, № 4. — P. 408 — 415.
10. Bootsma H. P., Ricker L., Diepman L., Gehring J. et al. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison // Seizure. — 2008. — Vol. 17, № 1. — P. 19 — 26.
11. Cho Y. J., Heo K., Kim W. J., Jang S. H. et al. Long-term efficacy and tolerability of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: an observational study // Epilepsia. — 2009. — Vol. 50, № 8. — P. 1910 — 1919.
12. Song Ch., Chen H., Xiaoyong Wang X. The efficacy and tolerability of lamotrigine adjunctive/monotherapy in patients with partial seizures refractory to poly-AEDs // J. Nanjing Med. Univ. — 2009. — Vol. 23. — Issue 5. — P.322 — 327.
13. Valvi C., Daga S., Kabade U., Agarwal M. Childhood epilepsy: Management in resource-limited setting // Ann. Indian Acad. Neurol. — 2008. — Vol. 11, № 1. — P. 33 — 36.
14. Wang W. Z., Wu J. Z., Dai X. Y., Wang T. P. et al. Evaluation of the efficacy of phenobarbital in treatment of epilepsy in rural areas: study of 2455 patients in rural China // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2006. — Vol. 86, № 19. — P. 1297 — 1300.
15. Zubcevic S., Cengic A., Catibusic F., Uzicanin S. Use of lamotrigine in medically intractable epilepsies in children // Med. Arh. — 2008. — Vol. 62, № 3. — P. 162 — 164.

УДК 616.36-002.2:[615.281.8+615.37]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СОЧЕТАННОЙ HBV/HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

Оксана Львовна Соболевская*, Ольга Владимировна Корочкина

Нижегородская государственная медицинская академия

Реферат

Цель. Оценка эффективности тритерапии больных с хронической сочетанной HBV/HCV-инфекцией с высокой репликативной активностью обоих вирусов α -интерфероном короткого действия (альтевир) в комбинации с рибавирином и атипичными нуклеозидами (телбивудин или энтакавир).

Методы. 12 больных получали альтевир в комбинации с рибавирином и телбивудином, 5 — альтевир в комбинации с рибавирином и энтакавиром. Лечение альтевиром и рибавирином продолжалось 48 недель, атипичные нуклеозиды больные получали еще 4 недели. Динамическое обследование включало оценку активности аминоксифераз, наличия HBeAg/antiHBe, HBV ДНК и HCV РНК.

Результаты. Положительный эффект от противовирусной терапии в отношении хронического гепатита В в виде стойкого исчезновения HBV ДНК и сероконверсии HBeAg в antiHBe наблюдался у 53% больных, хронического гепатита С (стойкое исчезновение HCV РНК) — у 82,4%. Формирование мутантного штамма HBV зарегистрировано лишь у одного больного.

Выводы. При хронической сочетанной HBV/HCV-инфекции с высокой репликативной активностью лечение можно дополнять α -интерфероном короткого действия в сочетании с рибавирином и препаратами из группы атипичных нуклеозидов.

Ключевые слова: сочетанная HBV/HCV-инфекция, противовирусная терапия, атипичные нуклеозиды.

* Автор для переписки: vad5584@yandex.ru

THE EXPERIENCE OF USING TRIPLE-THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC COMBINED HBV/HCV-INFECTION *O.L. Sobolevskaya, O.V. Korochkina. Nizhny Novgorod State Medical Academy.* **Aim.** To evaluate the effectiveness of combination therapy in patients with chronic combined HBV/HCV-infection with a high replicative activity of both viruses with a short-acting α -interferon (altevir) with ribavirin and atypical nucleosides (telbivudine or entakavir). **Methods.** 12 patients received altevir in combination with ribavirin and telbivudine. 5 patients received altevir in combination with ribavirin and entakavir. Altevir and ribavirin treatment lasted 48 weeks, atypical nucleosides therapy was conducted for another 4 weeks. Dynamic examination included assessment of the aminotransferase activity, presence of HBeAg/antiHBe, HBV DNA and HCV RNA. **Results.** The positive effect of antiviral therapy for chronic hepatitis B (persistent disappearance of HBV DNA and HBeAg seroconversion into antiHBe) was observed in 53% of patients, chronic hepatitis (persistent disappearance of HCV RNA) — in 82,4%. Formation of a mutant strain of HBV was noted in only one patient. **Conclusions.** The treatment of chronic combined HBV/HCV-infection with a high replicative activity can be supplemented with the short-acting α -interferon in combination with ribavirin and other drugs from the group of atypical nucleosides. **Key words:** concomitant HBV/HCV-infection, antiviral therapy, atypical nucleotides.

Одной из главных проблем инфектологии на современном этапе являются вирусные гепатиты В и С. В последние годы значительно чаще стали регистрироваться сочетанные формы гепатитов В + С: среди населения — до 15 — 23%, среди инъекционных наркоманов — до 50 — 65% [1, 2]. Данная ситуация может усугубляться в связи с окончанием действия вакцины (снижение титра защитных антител) против гепатита В у лиц, привитых более 8 — 10 лет назад. Наименее благоприятным исходом инфицирования вирусами гепатита В и С является хроническое поражение печени с последующим переходом в цирроз и/или рак печени [5-7, 10]. По сравнению с хроническими моногепатитами В и С печеночно-клеточный рак чаще регистрируется при сочетанной хронической HBV/HCV-инфекции [1, 6].

Значительная распространенность вирусных гепатитов В и С, высокая частота перехода процесса в хроническую форму, риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы требуют проведения противовирусной терапии (ПВТ) как в острой фазе болезни, так и при хроническом инфекционном процессе. Лечение хронических вирусных гепатитов В и С, особенно при их сочетании, является трудной задачей. Так, у больных хроническим гепатитом В (ХГВ) в большинстве случаев речь идет не о полном излечении, а о возможности лишь отсрочить развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В свою очередь, у больных хроническим гепатитом С (ХГС) при инфицировании генотипами 1 и 4 эффективность ПВТ достигает лишь 60 — 65%. На современном этапе в стандартную терапию ХГВ входят препараты α -интерферона, особенно пегилированная (ПЭГ) их форма, и атипичные нуклеозиды (телбивудин, энтакавир). При лечении ХГС наиболее эффективным оказался ПЭГ-интерферон в комбинации с рибавирином. Вместе с тем не у всех больных есть финансовая возможность приобрести ПЭГ-интерферон, и на практике спе-

циалисты часто применяют α -интерфероны короткого действия. Кроме того, некоторым больным не всегда можно назначать ПЭГ-интерферон (например, больным с циррозом печени) [8].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности тритерапии (α -интерферон короткого действия альтевир в комбинации с рибавирином и телбивудином или энтакавиром) при лечении больных хронической сочетанной HBV/HCV-инфекцией с высокой репликативной активностью обоих вирусов.

Противовирусное лечение получали 17 больных хронической сочетанной HBV/HCV-инфекцией с высокой репликативной активностью обоих вирусов. Диагноз был установлен с учетом общепринятых эпидемиологических и клинико-биохимических данных, верифицирован обнаружением маркеров ХГВ (HBsAg, HBeAg, antiHBcoreIgM, antiHBcore IgG) и ХГС (antiHCV, antiHCVcore IgM, antiHCVcore IgG, antiHCV NS3, NS4, NS5) иммуноферментным методом, а также выявлением HBV ДНК и HCV РНК в сыворотке крови методом ПЦР. 12 больных получали альтевир (один месяц по 3 млн ЕД подкожно ежедневно, далее при отрицательной индикации HCV РНК по 3 млн ЕД через день, при положительной — по прежней схеме еще 2 месяца, затем по 3 млн ЕД через день) в комбинации с рибавирином (1000 — 1200 мг в сутки ежедневно) и телбивудином (600 мг один раз в сутки ежедневно). 5 больных получали альтевир в комбинации с рибавирином (по описанным выше схемам) и энтакавиром (0,5 мг один раз в сутки ежедневно). Лечение альтевиром и рибавирином продолжалось 48 недель, атипичные нуклеозиды (телбивудин, энтакавир) больные получали еще 4 недели. После окончания лечения больных наблюдали 12 месяцев. Динамическое обследование через 4 недели включало оценку уровня АлАТ, наличия HBeAg/antiHBe, HBV ДНК и HCV РНК.

В процессе лечения было зарегистрирова-

но увеличение уровня АЛАТ в 1,5 – 4 раза от исходных значений у 11 (64,7%) из 17 больных на 10 – 12-й неделе ПВТ. По-видимому, это связано с развитием так называемого цитолитического кризиса, что характерно в основном для больных ХГВ с положительным ответом на интерферонотерапию [8]. У всех 11 больных к моменту окончания ПВТ было зарегистрировано исчезновение HBeAg и HBV ДНК. Однако у 2 из них после ПВТ наблюдалась реактивация HBV-инфекции в структуре микст-гепатита.

При наблюдении за маркерами репликации вирусов было отмечено исчезновение HBeAg и HBV ДНК к моменту окончания ПВТ у 70,6% (у 12 из 17) больных. Сроки исчезновения данных показателей репликации колебались от 5 до 47 недель от начала лечения. У 10 из 12 больных зарегистрировано появление antiHBe. После окончания лечения реактивация HBV-инфекции имела место у 3 из 12 больных. У 2 из них с последующей реактивацией сероконверсии не было на протяжении всего курса лечения. У одного из 3 больных, получавшего телбивудин в составе комбинированной терапии, на 58-й неделе от начала терапии на фоне стабильного исчезновения HBeAg и появления antiHBe обнаружилась HBV ДНК, что можно расценивать как косвенный признак образования мутантного штамма HBV. Еще у одного больного HBeAg и HBV ДНК исчезли сразу после окончания ПВТ (на 53-й неделе) без последующей сероконверсии, реактивация у него произошла уже через 4 недели. Частота реактивации ХГВ и возможной мутации HBV в структуре хронической сочетанной инфекции в настоящем исследовании была несколько ниже показателей, описанных в литературе по монотерапии хронического гепатита В атипичными нуклеозидами [2, 8].

Динамическое наблюдение за маркерами репликации HCV показало исчезновение HCV РНК у 13 (76,5%) из 17 больных через 4 недели от начала лечения (быстрый вирусологический ответ – БВО), еще у 2 – на протяжении 2 и 3 месяцев ПВТ. У всех 13 больных с БВО и у одного с исчезновением HCV РНК на 2-м месяце лечения в дальнейшем РНК вируса в крови не обнаруживалась. У 10 из этих 14 больных зарегистрированы 2 и 3a генотипы HCV, у оставшихся 4 – генотип 1b. В одном случае, когда РНК вируса исчезла через 3 месяца ПВТ, после окончания лечения развился рецидив (зарегистрирован 1b генотип HCV). Еще у одного больного отри-

цательный результат индикации HCV РНК был отмечен через 6 месяцев от начала терапии, и у одного пациента наблюдалось лишь снижение концентрации HCV РНК менее чем на 2 логарифма в процессе лечения. После окончания лечения у 1 больного вновь были зарегистрированы повышение уровня АЛАТ и появление HCV РНК, а у второго – повышение концентрации вируса с ростом уровня АЛАТ. Эти двое больных также были инфицированы HCV 1b, длительность болезни у них превышала 7 лет. Таким образом, положительный эффект от ПВТ в отношении гепатита С наблюдался у 3 (17,6%) из 17 больных, что соответствует литературным данным о результатах лечения хронического моногепатита С общепринятой комбинированной терапией [3, 4, 9].

У больных хронической сочетанной HBV/HCV-инфекцией с высокой репликативной активностью обоих вирусов применение α -интерферона короткого действия (в комбинации с рибавирином) целесообразно дополнять атипичными нуклеозидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова М.Р., Чуланов В.П., Жемухова Р.Х. Клинико-эпидемиологическая характеристика и показатели апоптоза у больных хроническими вирусными гепатитами // Инф. бол. – 2009. – Т. 7. – №3. – С. 5 – 7.
2. Конусова В.Г., Романова Е.С., Чурилова И.В. и др. Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина 1 β человека // Циток. воспал. – 2003. – Т.2, №1. – С. 20–28.
3. Макашова В.В., Флоряну А.и., Яковенко М.А. и др. Эффективность различных схем противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // Инф. бол. – 2007. – Т. 5. – №1. – С. 23 – 28.
4. Мanguшева Я.Р., Фазылов В.Х. Влияние α -интерферонотерапии на фагоцитарные механизмы защиты при хроническом гепатите С // Инф. бол. – 2009. – Т. 7. – №1. – С. 26 – 32.
5. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Белобородова Е.В. и др. Дизрегуляция клеточного звена иммунитета при хроническом вирусном гепатите // Бюлл. СО РАМН. – 2005. – №4 (118). – С. 59 – 63.
6. Серов В.В., Апросина З.Г., Игнатов Т.М. Хронический вирусный гепатит // Вестн. РАМН. – 2003. – №4. – С. 34 – 38.
7. Chapel H., Christie J., Peach V. et al. Five-year follow-up of patients with primary antibody deficiencies following an out break of acute hepatitis C // Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 99(3). – P. 320 – 324.
8. Harry L.A. Janssen. Pegylated interferonalpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitisB: a randomized trial // Lancet. – 2005. – Vol. 8 (365). – P. 123 – 129.
9. Heathcote J., Main J. Treatment of Hepatitis C // J. Viral Hepat. – 2005. – Vol. 12 (3). – P. 223 – 235.
10. Lok A.S.F. Hepatitis B infection: pathogenesis and management // J. Hepatology. – 2003. – Vol. 32. – P. 89 – 97.