

**В.К. Черенова¹, Х.М. Галимзянов², Т.Е. Аршба¹, Л.П. Черенова²,
И.З. Маженова¹, А.Х. Галимзянова², И.Ф. Вишневецкая²**

ОПЫТ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

¹ГУЗ «Областная инфекционная клиническая больница», г. Астрахань
²ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Проведена противовирусная терапия 50 больным ХГС препаратами интерферона-альфа (альфарон), интерферона-гамма (ингарона) и рибавирином. Лечение проводилось с учетом генотипа вируса С. I группу больных ХГС составили 24 пациента с генотипом 1в HCV. После окончания ПВТ отрицательная ПЦР на РНК HCV была у 43,8% больных. Более эффективным было лечение во II группе больных ХГС с генотипом не 1в. Из 26 пациентов, получавших ПВТ, через 6 месяцев отрицательная ПЦР на РНК HCV была у 57,7% больных. У большинства больных ХГС после окончания ПВТ произошло снижение вирусной нагрузки и улучшение клинико-биохимических показателей.

Ключевые слова: *хронический гепатит С, противовирусная терапия, побочные эффекты.*

V.K. Cherenova, H.M. Galimzyanov, T.E. Arshba, L.P. Cherenova,
I.Z. Mazenova, A.H. Galimzyanova, I.F. Vishnevetskaya

THE EXPERIENCE OF ANTIVIRAL THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

The treatment was made for 50 patients with chronic hepatitis C using preparations of interferon alfa (Alfarone), interferon-gamma (Ingaron) and ribovirinum. Treatment was made according to genotype of virus C. One group was 24 patients with genotype 1b HCV. After treatment the negative reaction was in 43,8% of patients. More effective was treatment in group 2 with patients having CHC with genotype non 1b. From 26 patients who got AVTH after 6 month the negative reaction was in 57,7% of patients. But most patients after finishing treatment had the decrease of viral excretion and improved clinico-biochemical data.

Key words: *chronic hepatitis C, antiviral therapy (AVTH), side effects.*

Хронический гепатит С (ХГС) является значимой проблемой здравоохранения в России. Высокий уровень заболеваемости и хронизации инфекционного процесса, преимущественно молодой возраст больных инфицированных вирусом гепатита С (HCV), неблагоприятный прогноз на ближайшие десятилетия обуславливают серьезную социальную значимость этой инфекции, выводя ее за рамки чисто медицинской проблемы. В мире более 170 млн. человек инфицированы вирусом гепатита С. Российская Федерация входит в число стран с высоким уровнем заболеваемости ХГС. В России насчитывается более 2 миллионов больных ХГС [4]. В последние 10 лет HCV-инфекция становится ведущей среди вирусных гепатитов в виду высокой распространенности, большой частоты хронизации, возможных исходов в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярную карциному [2].

Прогрессивное увеличение числа лиц с ХГС выдвигают на первый план задачу эффективного лечения этой группы больных. Основным методом терапии пациентов с хроническими вирусными гепатитами является применение препаратов интерферона, обладающими широким спектром эффекта [3]. Эффективность лечения ХГС можно повысить путем использования комбинации интерферона-альфа с синтетическим аналогом нуклеозидов рибавирином, обладающим противовирусным действием [1]. Проведение противовирусной терапии (ПВТ) определяет основную проблему общественной жизни больных: снижение риска развития печеночных осложнений – цирроза печени и ГЦК, смерти и увеличение продолжительности жизни трудоспособных пациентов.

Стандартная схема лечения больных ХГС включает в себя интерферон-альфа 2а и рибавирин. Для повышения эффективности лечения больных ХГС используется схема лечения, которая включает ИФН-альфа (альфарона), ИФН-гамма (ингарон) и рибавирин. Лечение больных проводится с учетом генотипа вируса С.

В рамках Национальной программы «Здоровье» в областной инфекционной клинической больнице в 2007-2008 гг. больным ХГС проводилась противовирусная терапия.

Цель исследования – оценка лечебной эффективности альфарона и ингарона (препараты ООО «НПП Фармаклон») в комбинации с рибавирином у больных с ХГС в зависимости от генотипа HCV.

Пациенты и методы исследования.

Нами было обследовано 52 больных ХГС, находившихся на лечении в ОИКБ в период с 2007 по 2008 гг. Среди пациентов было 34 мужчин (65,4%) и 18 женщин (34,6%). Возраст больных колебался от 18 лет до 51 года. Больные были преимущественно молодого трудоспособного возраста (80,8%). Старше 40 лет было всего 10 больных (19,2%). Работающие пациенты составили 84,5%.

Клиническая картина у большей части пациентов была скудная. В основном больные предъявляли жалобы на слабость, вялость, быструю утомляемость, снижение работоспособности, тяжесть в правом подреберье, периодически тошноту (67,3%). У остальных больных (32,7%) было асимптомное течение болезни. При осмотре выявлялась не резко выраженная гепатомегалия, как правило, без сочетанного увеличения селезенки. При первичном обследовании пациентов с ХГС активность АлАТ умеренно повышенной (до 2 норм) у 24 больных (46,2%), значительно повышенной (до 3 норм) – у 12 (23,6%). У одной трети больных (30,2%) показатели АлАТ были в пределах нормы.

Диагноз ХГС устанавливали на основании клинико-биохимических данных и специфической лабораторной диагностики. Серологические маркеры HCV (анти-HCV core Ag, NS3, NS4, NS5 IgM, IgG) в сыворотке крови определяли методом ИФА, а вирусную нагрузку (РНК HCV) с генотипированием – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Из 52 пациентов высокая вирусная нагрузка (от 400000 МЕ/мл до 15 млн МЕ/мл) была у 31 больного (59,6%); средняя (от 100000 МЕ/мл до 400000 МЕ/мл) – у 12 (23,1%), низкая (менее 100000 МЕ/мл) – у 9 (17,3%). У всех пациентов проведено генотипирование. При этом у половины больных (50%) был генотип 1в, у остальных (26 больных) – не 1в (2а, 3а) генотип. После установления клинического диагноза с активностью инфекционного процесса больным ХГС была назначена ПВТ. В зависимости от генотипа вируса больные были разделены на две группы. Первую группу составили 26 больных ХГС с генотипом 1в. Вторая группа больных ХГС (26 человек) имела не 1в (2а, 3а) генотип. Больным 1 группы ПВТ проводилась по следующей схеме: альфарона в дозе 3 млн МЕ внутримышечно 3 раза в неделю + ингарон в дозе 500000 МЕ внутримышечно 3 раза в неделю + рибавирин в дозе 800-1000 мг/сутки (в зависимости от массы тела больного) ежедневно в течение 6 месяцев. 2 этап лечения: альфарона в дозе 3 млн МЕ внутримышечно 3 раза в неделю + рибавирин 800-1000 мг/сутки ежедневно в течение 6 месяцев. Курс лечения 12 месяцев.

II группа больных с генотипом HCV не 1в получала стартовый 2-х месячный курс альфарона по 3 млн МЕ внутримышечно 3 раза в неделю + ингарон 500000 МЕ внутримышечно 3 раза в неделю. Затем терапия продолжалась до 6 месяцев: альфарона 3 млн внутримышечно 3 раза в неделю + рибавирин в дозе 800-1000 мг/сутки ежедневно (в зависимости от массы тела).

В динамике лечения проводилось исследование вирусной нагрузки (каждые 3 месяца), активности АлАТ, анализа периферической крови с подсчетом тромбоцитов (ежемесячно), УЗИ печени и щитовидной железы. В исследование включались пациенты, ранее не получавшие ПВТ.

Результаты исследования.

Оценка эффективности лечения у больных ХГС проводилась по критериям, рекомендованным Европейским обществом по изучению печени [5]:

- клинический статус;
- клиренс HCV РНК;
- нормализация уровня активности АЛТ.

Эффективность «тройной» терапии, проводимой больным 1 группы с генотипом 1в HCV, оценивалась через 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения. Через 3 месяца учитывался ранний вирусологический ответ (РВО). Обследовано 22 больных ХГС. Отрицательный результат ПЦР на РНК HCV был у 6 больных (27,3%). Снижение вирусной нагрузки произошло у 14 больных (63,3%). Не отмечено положительного результата в процессе лечения у 2 больных (9,1%). После 3-х месячного курса лечение продолжили 24 больных. 2 больных прекратили лечение в связи с развитием побочных эффектов. У 1 больной выявлено поражение щитовидной железы с явлениями тиреотоксикоза. У второго больного развилась выраженная стафилодермия. 6-месячный курс ПВТ закончили 24 больных. У 9 пациентов (37,5%) были отрицательные результаты ПЦР на РНК HCV. У 13 больных (54,2%) наблюдалось снижение вирусной нагрузки в 10 - 80 раз по сравнению с показателями вирусной нагрузки до лечения. 2 (8,3%) больных так и не ответили на ПВТ, в связи с чем лечение было прекращено. После окончания ПВТ (12 месяцев) ПЦР на РНК HCV была отрицательной у 45,8% больных. В 54,3% случаев наблюдалось значительное снижение вирусной нагрузки. У ряда больных регистрировалась только качественная реакция на РНК HCV.

Клинический статус больных в процессе лечения значительно улучшился у большинства больных (83,3%). Нормализация активности АЛТ произошла у 11 из 14 больных с повышенной АЛТ (78,6%). К концу лечения нормальные показатели АЛТ были у 19 больных (79,2%).

В качестве примера успешной ПВТ приводим выписку из истории болезни № 3538 и результаты диспансерного наблюдения больной А., 31 года. Больная находилась на лечении в ОИКБ с 5.07.07 г. по 25.07. 07 г. с диагнозом хронический вирусный гепатит С с низкой степенью активности, фаза репликации.

Поступила с жалобами на слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности, тупые боли в правом подреберье, периодически тошноту, снижение аппетита. Больна с 2002 года, когда при обследовании впервые выявлены антитела к HCV. Состояла на диспансерном учете в поликлинике. Периодически принимала гепатопротекторы. Дважды (в 2004 и 2007 гг.) лечилась в ОИКБ. При исследовании крови больной на РНК HCV методом ПЦР получен положительный результат. В июне 2007 года вновь госпитализирована в ОИКБ для решения вопроса о назначении ПВТ.

Эпидемиологический анамнез: в 1994 г. лечилась в токсикологическом отделении, где ей переливали плазму.

Объективно. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы и склеры обычной окраски. Желтухи нет. Умеренная пальмарная эритема. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень: верхняя граница – VI межреберье; нижняя - на 1,5-2,0 см ниже реберной дуги. Селезенка не увеличена. Моча соломенно-желтого цвета. Кал коричневого цвета.

Лабораторные показатели. Анализ крови: эритроциты – $3,34 \times 10^{12}/л$; гемоглобин – 116 г/л; лейкоциты – $3,7 \times 10^9/л$, СОЭ – 5 мм/час. Тромбоциты – $176 \times 10^9/л$. Билирубин крови – 17,6 мкмоль/л; АЛТ – 1,66 ммоль/л. Белок крови – 72 г/л, альбумины – 36,2 г/л, глобулины – 35,8 г/л. Глюкоза крови – 4,0 ммоль/л. ПЦР на РНК HCV – положительная, генотип 1в. Вирусная нагрузка – ПЦР на РНК HCV (количественная) – 2000000 МЕ/мл. ИФА на антитела к HCV – положительный; ИФА на антитела класса IgM к core Ag, NS3, NS4, NS5 – положительный. УЗИ печени: структура однородная, эхогенность повышена. Селезенка не увеличена. УЗИ щитовидной железы – без патологии.

В стационаре больной проводилась базисная терапия: 5% раствор глюкозы, рибоксин, аскорбиновая кислота, витамины группы В – внутривенно, гепатопротекторы, спазмолитики, полиферментные препараты. 13.07.07 больной назначена ПВТ: альфарона 3 млн МЕ + ингарон 500000 МЕ внутримышечно 3 раза в неделю + рибавирин 1000 мг/сутки (в два приема) ежедневно. Переносимость лечения была удовлетворительной. На первой неделе лечения отмечалось повышение температуры тела до 38°C после введения интерферонов. Температурная реакция быстро купировалась приемом парацетамола. Во время лечения в амбулаторных условиях температура тела не повышалась. Через 3 месяца ПВТ самочувствие больной улучшилось. Нормализовалась АлАТ – 0,35 ммоль/л. Изменений со стороны периферической крови не отмечено. ПЦР на РНК HCV (качественная реакция) – положительная. Через 6 месяцев ПВТ исследования ПЦР на HCV (качественная и количественная реакции) дали отрицательные результаты. Через 48 недель (12 месяцев) ПВТ ПЦР вновь была отрицательной.

Таким образом, у больной ХГС с 1в генотипом с высокой вирусной нагрузкой ПВТ дала положительный результат.

У больных второй группы с генотипом HCV не 1в (26 человек) эффективность лечения была более выраженной. Через 3 месяца ПВТ РВО наблюдался у 8 больных ХГС из 19 обследованных (42,1%). У остальных (57,9%) выявлено снижение вирусной нагрузки. После 24-недельного (6 месяцев) курса ПВТ у 15 из 26 больных ХГС (57,7%) РНК HCV в крови больных не обнаружена. У 10 больных (38,5%) снижение вирусной нагрузки было в 10-40 раз. 1 больной (3,8%) на ПВТ не ответил – вирусная нагрузка увеличилась, и лечение было прекращено.

При клиническом обследовании отмечено у большинства больных (88,5%) улучшение самочувствия, работоспособности, исчезновение диспепсических проявлений, повышение настроения и жизненного тонуса. Активность АлАТ нормализовалась в 81% случаев.

Клинический пример. Больная Б., 26 лет (история болезни № 1628) находилась на лечении в ОИКБ с 27.03.07 г. по 10.04.07 г. с диагнозом: хронический вирусный гепатит С с умеренной активностью, фаза репликации.

Больная поступила в стационар с жалобами на слабость, утомляемость, тупые боли в правом подреберье, снижение аппетита. Впервые диагноз ХГС был установлен в 2004 году, когда при обследовании были выявлены антитела к HCV. На диспансерном учете в поликлинике состоит с 2005 года. Периодически отмечалось повышение активности АлАТ до 2,8 ммоль/л. В связи с этим принимала гепатопротекторы непродолжительным курсом. В течение года стала отмечать утомляемость, слабость, снижение аппетита, периодически тупые боли в правом подреберье, тошноту и расстройство стула. Наблюдалось снижение массы тела. На стационарном лечении не находилась. В 2007 году в связи с ухудшением самочувствия и повышением активности АлАТ госпитализирована в ОИКБ.

Эпидемиологический анамнез. Переливание крови и ее компонентов не получала. Оперативных вмешательств не было. Периодически обследовалась в медицинских учреждениях, получала инъекции. Были роды. Муж здоров.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и склеры физиологической окраски. Желтухи нет. Внечепеченочные знаки отсутствуют. Язык влажный, обложен белым налетом. Печень: верхняя граница на уровне VI межреберья; нижняя – по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена.

Лабораторные данные. Анализ крови: эритроциты $3,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 164 г/л. Тромбоциты – $207,5 \times 10^9$ /л. Общий белок крови – 80 г/л: альбумины – 44,4 г/л, глобулины 35,6 г/л. АлАТ – 2,5 ммоль/л – 1,18 ммоль/л.

ПЦР на РНК HCV – положительная, генотип 3а. ПЦР на РНК HCV (количественная) – 4100000 МЕ/мл. ИФА на антитела класса IgM к Ag cor, Ag NS3, NS4, NS5 положительный.

УЗИ печени: печень не увеличена. Структура печени однородная, эхогенность нормальная. Селезенка не увеличена.

Больной назначена противовирусная терапия: альфарона 3 млн МЕ 3 раза в неделю внутримышечно + ингарон 500000 МЕ 3 раза в неделю внутримышечно. Курс лечения 2 месяца. Затем ПВТ продолжена до 6 месяцев по схеме: альфарона 3 млн МЕ внутримышечно 3 раза в неделю + рибавирин 800 мг/сутки (масса тела 69 кг) ежедневно.

Переносимость ПВТ была удовлетворительной. Побочных эффектов не было.

Через 3 месяца ПВТ (РВО) отмечалось улучшение самочувствия, нормализация активности АлАТ – 0,59 ммоль/л. Вирусная нагрузка значительно снизилась и составила 12910 МЕ/мл. Через 6 месяцев ПЦР на РНК HCV – отрицательная.

В данном случае имеется выраженный положительный эффект при проведении ПВТ пациентки с ХГС с генотипом 3а.

Переносимость противовирусной терапии больными ХГС была удовлетворительной. В начале лечения у 1/3 больных отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр и у отдельных больных – до 38,6°C. Температурная реакция быстро купировалась приемом парацетамола. В единичных случаях отмечалась слабость, снижение аппетита, тошнота и боли в суставах. Снижение массы тела наблюдалось у половины обследуемых. Значительных изменений со стороны периферической крови не наблюдалось. В связи с побочными эффектами (поражение щитовидной железы и стафилодермия) лечение прекращено у 2 пациентов.

Таким образом, проведение комбинированной противовирусной терапии больным ХГС оказывает положительное влияние на течение болезни, нормализацию активности АлАТ, снижение вирусной нагрузки и элиминацию вируса из организма. Снижение вирусной нагрузки у больных имеет существенное значение, т.к. происходит замедление прогрессирования фиброза печени и улучшение клинико-биохимических показателей у больных ХГС.

Выводы.

1. При комбинированной противовирусной терапии больных ХГС с использованием альфарона, ингарона и рибавирина купирование клинических симптомов и нормализация активности АлАТ происходит у большинства больных, что способствует улучшению качества жизни больных.

2. У больных ХГС с генотипом 1в исчезновение РНК вируса С произошло у 45,8% случаев. Снижение вирусной нагрузки было у 54,2% больных.

3. У больных ХГС с генотипом не 1в эффективность лечения была выше: отрицательный результат ПЦР на РНК HCV наблюдался в 57,7% случаев, снижение вирусной нагрузки – в 38,5% случаев.

4. Побочные эффекты при проведении ПВТ были выражены умеренно и не требовали дополнительного лечения. Лишь у 2 больных (4%) в связи с поражением щитовидной железы и развитием стафилодермии лечение было прекращено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климова Е.А., Знойко О.О. Максимов С.Л. [и др.]. Хронический гепатит С: рациональная противовирусная терапия // Фарматека. – 2003. – № 7. – С. 10-16.
2. Онищенко Г.Г. Контроль за инфекционными заболеваниями – стратегическая задача здравоохранения России в XXI век // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 6. – С. 4-16
3. Семенов Т.А. Интерфероны и их роль в лечении ХВГ // Мир вирусных гепатитов. – 2007. – № 1. – С. 15-18.
4. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384 с.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C // Hepatology. – Boston, 2002, 25(4) – P. 719-28.

Черенова Валентина Константиновна, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ГУЗ «Областная инфекционная клиническая больница», Россия, 414004, г. Астрахань, ул. Началовское шоссе, 7, тел. (8512) 31-05-51

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Аршба Татьяна Ефимовна, заместитель главного врача по лечебной работе ГУЗ «Областная инфекционная клиническая больница»

Маженова Ирина Захаровна, заведующий отделением ГУЗ «Областная инфекционная клиническая больница»

Черенова Леся Павловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Галимзянова Алия Халиловна, аспирант кафедры фармакологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Вишневская Инна Феликсовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»