

© К.С. Калиаскарова, 2008
УДК 616.36-002.2:579 (574.24)

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕГИНТРОНА ПРИ 1b-ГЕНОТИПЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У КАЗАХОВ

К.С. Калиаскарова

Национальный научный медицинский центр, Астана, Казахстан

Хронический гепатит С (ХГС) представляет серьёзную проблему для здравоохранения Казахстана. В республике ежегодно увеличивается число больных ХГС, в том числе коренной популяции. Ожидается дальнейший рост числа больных с поздними последствиями вирусных гепатитов, увеличение смертности и расходов, связанных с лечением терминальных форм поражения печени, обусловленных инфицированием вирусами. Это обосновывает необходимость диагностики и лечения ХГС на максимально ранних стадиях.

По данным статистического сборника Министерства здравоохранения Республики Казахстан (2008) в 2006 году зарегистрировано 62,48 больных ХГС на 100000 населения, в 2007 году наблюдалось увеличение до 76,94 на 100 000 населения. Несмотря на накопленный объём информации, особенности течения и эффективность противовирусной терапии (ПВТ) ХГС в казахской популяции остаются мало изученными [1,4].

Изучение эффективности ПВТ ХГС и внедрение перспективных методов лечения позволило в последнее десятилетие повысить уровень устойчивого ответа с 6% при использовании препаратов интерферона альфа-2b (интрон А) в стандартном режиме (3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев) до 61% при комбинированной терапии пегинтроном и ребетолом в течение 12 месяцев [2,3,7]. Препарат пегинтрон имеет целый ряд преимуществ по сравнению с короткоживущими интерферонами: может вводиться один раз в неделю, имеет более высокую противовирусную активность и меньшую реактогенность. Гидрофильность молекулы полиэтиленгликоля и способность связывать 2-3 молекулы воды приводит к появлению «водяного облака» вокруг молекулы ИФН альфа-2b, что защищает данный белок от иммунологической реактивности макроорганизма, фагоцитоза, предотвращая его иммунное и неиммунное разрушение. Первичное лечение в течение 12 месяцев 1530 пациентов ХГС пегинтроном в комбинации с ребетолом показало значительные преимущества данной схемы лечения (54% устойчивого ответа при применении дозы пегинтрона 1,5 мг/кг в неделю) [6]. Как показали результаты проведенных исследований в США, расовая принадлежность является одним из ведущих факторов, влияющих на эффективность интерферонотерапии у больных ХГС. В целом устойчивый вирусологический ответ в

результате применения ИФН-α удаётся достичь лишь у небольшого числа представителей чёрной расы [5].

Целью терапии при ХГС является эрадикация вируса, замедление прогрессирования заболевания, улучшение гистологической картины печени, снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и повышение качества жизни.

Цель работы состояла в изучении эффективности комбинированной ПВТ 1b-генотипа хронического вирусного гепатита С пегинтроном (Шеринг-Плау) в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю и ребетолом в дозе 1000-1200 мг/сутки на протяжении 48 недель у пациентов казахской популяции.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 23 казаха с хроническим вирусным гепатитом С, ранее не получавших лечения противовирусными препаратами. Мужчин было 14 (61%), женщин 9 (39%). Средний возраст мужчин составил $30,5 \pm 11,5$ года (16-68 лет), женщин $37,3 \pm 14,7$ года (16-71 лет). Давность инфицирования, определённая у 19 больных, составила $6,2 \pm 6,0$ года (0,5-28). Пациентов наблюдали в Национальном научном медицинском центре в период с 2001 по 2007 год. Диагноз подтверждён наличием в крови РНК HCV («АмплиСенс HCV», лаборатория больницы Управления делами Президента МЗ РК, доктор Дудкина Л.В.). У всех больных выявлялся 1b-генотип HCV, низкая вирусная нагрузка. У 19 (82%) из 23 больных проведено морфологическое исследование ткани печени. 7 пациентам выполнялась повторная биопсия печени. У всех больных изучалась динамика ультразвуковых показателей печени на фоне ПВТ. С противовирусной целью назначался пегинтрон (Шеринг-Плау) в дозе 1,5 мг/кг п/к 1 раз в неделю и ребетол в суточной дозе 1000-1200 мг на протяжении 48 недель.

Результаты и обсуждение. При обследовании у 5 пациентов из 23 (22%) заболевание протекало латентно, весь период наблюдения лабораторные показатели оставались без изменений. У 18 (78%) больных имелись жалобы в виде слабости, повышенной утомляемости, тяжести в правом подреберье. В клинической картине преобладал астенический синдром.

У 6 больных выявлялись иктеричность кожи и склер, телеангиэктазии и пальмарная эритема определялись у 2 больных на стадии ЦП, гепатомегалия у 7 больных, спленомегалия – у 2.

У 18 (78%) больных было выявлено повышение АЛТ от 1,5 до 10 норм, незначительное повышение тимоловой пробы наблюдалось в 27,2%. При умеренной

активности ХГС показатели АЛТ составляли $2,1 \pm 0,2$ ммоль/л, АСТ $3,9 \pm 0,21$ ммоль/л. При высокой степени активности уровень АЛТ достигал $4,8 \pm 0,3$ ммоль/л и, соответственно, АСТ – $3,9 \pm 0,21$ ммоль/л. Наблюдалось повышение общего билирубина до $69 \pm 8,3$ мкмоль/л, прямого – до $20,1 \pm 2,8$ мкмоль/л.

Фиброз по шкале METAVIR у 3 (16%) больных отсутствовал (F0), у 8 (42%) пациентов был слабым (F1), у 4 (21%) – умеренным (F2), у 2 (10,5%) – тяжёлым (F3). У 2 (10,5%) больных выявлен цирроз печени (F4). Системные проявления ХГС наблюдались у 11 (47,8%) больных. Наиболее часто выявлялись смешанная криоглобулинемия (45,4%), суставной синдром (27,2%) и сосудистая пурпура (18%). Среди системных проявлений, ассоциированных с криоглобулинемией, чаще отмечалось развитие хронического гломерулонефрита и суставного синдрома, у одного больного – синдрома Шегрена. Суставной синдром в большинстве случаев проявлялся артралгиями, лишь у 1 пациента развился артрит крупных и мелких суставов. Сосудистая пурпура имела рецидивирующее течение, ассоциировалась с криоглобулинемией, высыпания локализовались во всех случаях на ногах. У 2 (18%) больных наблюдался полимиалгический синдром. Поражение почек обнаруживалось у 27,2% больных с дебютом в виде нефротического синдрома. У одного больного развилась терминальная почечная недостаточность, потребовавшая лечения программным гемодиализом.

Длительность ХГС: у 6 больных до 5 лет, у 12 свыше 5 лет, у 5 более 10 лет. В нашем исследовании все 23 пациента завершили курс ПВТ пегинтроном в дозе 1,5 мг/кг в комбинации с ребетолом, подобранным по массе тела на протяжении 48 недель.

На фоне лечения отмечалось достоверное уменьшение выраженности всех клинических симптомов и синдромов ($p < 0,01$). При изучении биохимических показателей наблюдалась значительная положительная динамика. Содержание билирубина снижалось с $69 \pm 8,3$ мкмоль/л до $21,3 \pm 2,13$ мкмоль/л, составив достоверность различия до $p < 0,01$. Активность АЛТ и АсАТ уменьшалась до нормальных величин ($p < 0,01$). Ультразвуковое исследование после проведенной ПВТ выявило значительное улучшение в структуре печени и селезенки, нормализовался диаметр портальной вены, отмечалось достоверное уменьшение доли выраженных фиброзных изменений ($p < 0,01$) и, соответственно, увеличение доли больных с незначительными признаками фиброза ($p < 0,01$). Наблюдалось достоверное уменьшение гепатомегалии ($p < 0,01$). Вирусологический ответ на конец лечения и устойчивый вирусологический ответ получены у 18 пациентов казахской популяции, что составило 78,2%.

Таким образом, при комбинированной ПВТ пегин-

троном в дозе 1,5 мг/кг и ребетолом при 1b-генотипе хронического вирусного гепатита С в казахской популяции получен устойчивый вирусологический ответ у 18 больных, что составило 78,2%.

Проспективные исследования последних лет доказывают, что учёт основных факторов прогрессирования поражения печени не может полностью объяснить значительную вариабельность клинического течения и исходов заболевания, а активность воспалительного процесса является ключевым патологическим субстратом, ведущим к развитию фиброза и определяющим темпы его прогрессирования. Это предполагает важное значение наследственных факторов, определяющих характер иммунного ответа на один и тот же этиологический фактор и, возможно, активность фиброгенеза. Оценка степени выраженности фиброза и скорости его прогрессирования с учетом влияния факторов прогрессирования представляет собой основу определения прогноза, риска смерти от заболевания печени в каждом конкретном случае. Дальнейшее изучение особенностей течения хронического вирусного гепатита С у казахов, уточнение имеющейся пока разрозненности данных по эффективности ПВТ позволит более достоверно прогнозировать течение заболевания.

Литература

1. Джумагулова, А.Б. Этиология, эпидемиология, клиника и меры профилактики этиологически различных вирусных гепатитов в Казахстане: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.Б. Джумагулова. – Алматы, 2002. – С. 13-35.
2. Крель, П.Е. Интрон А в лечении вирусных гепатитов / П.Е. Крель // Вирусные гепатиты. – 1998. – Т. 2, №3. – С. 3-8.
3. Лопаткина, Т.Н. Опыт лечения хронического гепатита С высокими дозами интерферона альфа-2b / Т.Н. Лопаткина // Вирусные гепатиты. – 1999. – Т.3, №7. – С. 16-19.
4. Сержанова, Ш.У. Изучение заболеваемости гепатитом С в г. Алматы / Ш.У. Сержанова, Р. Алхамкызы // II-съезд врачей-лаборантов Казахстана: Тез. докл. – Алматы, 2006. – С. 54-56.
5. Jeffers, L.J. Peginterferon alfa-2a (40KD) in combination with ribavirin in African American and Caucasian patients with HCV genotype 1: a preliminary report of a comparative, multicenter, efficacy and safety study / L.J. Jeffers, W. Cassidy, C. Howell [et al.] // Abstract; American Association for the Study of liver Disease, 52 Annual Meeting. – Dallas, 2001. – P. 9-13.
6. Patel, K. Peginterferon alfa-2b: a new approach to improving response in hepatitis C patients / K. Patel, J. McHutchinson // Expert. Opin. Pharmacother. – 2001. – Vol. 2, №8. – P. 1307-1315.
7. Poynard, T. Randomized trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C infection / T. Poynard, P. Marcellin, S.S. Lee [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1426-1432.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕГИНТРОНА ПРИ 1b-ГЕНОТИПЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У КАЗАХОВ

К.С. КАЛИАСКАРОВА

Вариабельность темпов прогрессирования фиброза обусловлена влиянием множества факторов. Под наблюдением находилось 23 казаха с хроническим вирусным гепатитом С. При комбинированной ПВТ пегинтроном (Шеринг-Плау) в дозе 1,5 мг/кг и ребетолом при 1b-генотипе хронического вирусного гепатита С у казахов получен устойчивый вирусологический ответ в 78,2% случаев.

Ключевые слова: хронический гепатит С, комбинированное лечение, казахская популяция

PEGINTRON APPLICATION IN PATIENTS OF KAZAKH NATIONALITY WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C 1B-GENOTYPE

KALIASKAROVA K.S.

Variability of fibrosis progression rate is caused by plenty of factors. 23 patients of Kazakh nationality with chronic viral hepatitis C were observed. Resistant virologic response has been received in 78,2% of patients with chronic viral hepatitis C after combined antiviral therapy by Pegintron (Schering-Plau) 1,5 mg/kg and Rebetol.

Key words: chronic viral hepatitis C, combined treatment, kazakh population