

УДК 616.36-002.1-085.281.8

## ПРИМЕНЕНИЕ РАЗНЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ

М.В. Скрипачева<sup>1</sup>, Е.А. Михайлова<sup>2</sup>, А.Б. Бузина<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ГУЗ НО «Клиническая инфекционная больница № 2», г. Н. Новгород,

<sup>2</sup>ГОВ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

*Скрипачева Мария Вячеславовна – e-mail: skripazub@mail.ru*

Исследование проведено у 107 больных с острым гепатитом С (ОГС), 32 женщин и 75 мужчин в возрасте от 18 до 42 лет. В исследовании представлены результаты эффективности различных схем ПВТ у больных ОГС. Применялся трехмесячный курс лечения реалдином у больных ОГС на раннем этапе, до 3 месяцев от начала заболевания. Другая схема включала индукционную терапию альтевином в течение 6 месяцев со сроком от начала заболевания от 3 до 6 месяцев.

**Ключевые слова:** острый гепатит С (ОГС), реалдирон, альтевин.

There were examined 107 patients with acute hepatitis C (AHC) - 32 women and 75 men aged 18 to 42. The effect of treatment regimen and the timing of the therapy on the outcome was studied. The part of the patients got standard interferon of 3 million units per one day for 3 months during the first three months of illness. The other treatment regimen involved a course of induction therapy with standard interferon for 1 month with subsequent transition to introduction of the drug in a day timing till 6 months. The treatment started not earlier than 3 months of illness. The third group got pathogenetic therapy. The second regimen was preferable, which resulted in SVR (sustained virological response) among the most patients. This is obviously due to more rapid viral suppression and features of immune response in AHC.

**Key words:** acute hepatitis C (AHC), standard interferon, induction therapy.

По статистике ВОЗ 30% взрослого населения Земли страдают теми или иными болезнями печени. Вирусные гепатиты представляют серьезную проблему для здравоохранения. Повсеместное распространение этих инфекций, высокий уровень заболеваемости, развитие хронических форм, вирусоносительство и наличие фульминантных форм заболевания определяют важность этой патологии человека.

Прогресс в лечении вирусных гепатитов связан с применением этиотропной терапии. В создавшейся на сегодня ситуации неуклонного роста заболеваемости вирусным гепатитом С (ВГС) и отсутствия специфических средств профилактики проблема увеличения эффективности интерферонотерапии остается более чем актуальной в борьбе с этим опасным заболеванием. Изучение эффективности противовирусной терапии (ПВТ) и внедрение перспективных методов лечения являются теми направлениями, которые интенсивно реализуются на протяжении последнего десятилетия. Итогом этих усилий оказалось увеличение уровня устойчивого ответа пациентов на проводимую терапию [1, 2, 3].

Адекватная ПВТ предохраняет больных острым и хроническим гепатитом С (ОГС и ХГС) от развития печеночной недостаточности, цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака.

Достижение указанных целей с использованием патогенетической терапии невозможно. Задачами ПВТ являются подавление активной репликации вируса (противовирусный эффект), обратное развитие патологических изменений в печени (предупреждение формирования цирроза и гепатокарциномы – (гистологический эффект)) [4, 5, 6, 7].

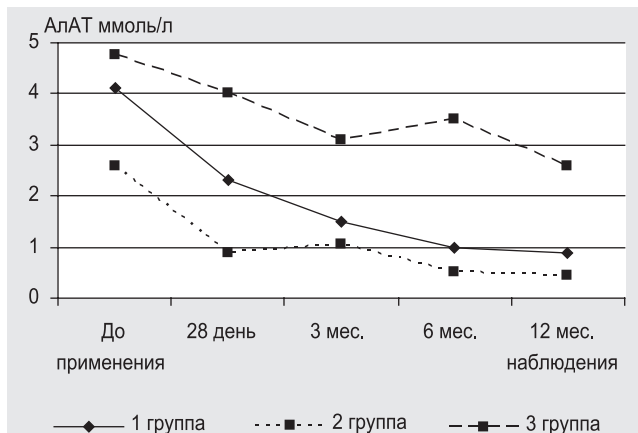
Отсутствие контролируемых рандомизированных исследований, их малочисленность в лечении ОГС не позволяет сделать вывод о преимуществах схем лечения [8, 9, 10, 11, 12]. Это, по-видимому, связано с тем, что острая фаза ВГС регистрируется значительно реже из-за полиморфизма клинической картины и требует активного ее выявления. Возможные пути повышения эффективности терапии ОГС включают:

1. увеличение длительности ИФН-терапии с 3 до 6 месяцев, сохраняя дозу препаратов и режим введения «стандартными» – 3 млн МЕ трижды в неделю [13, 14, 15];

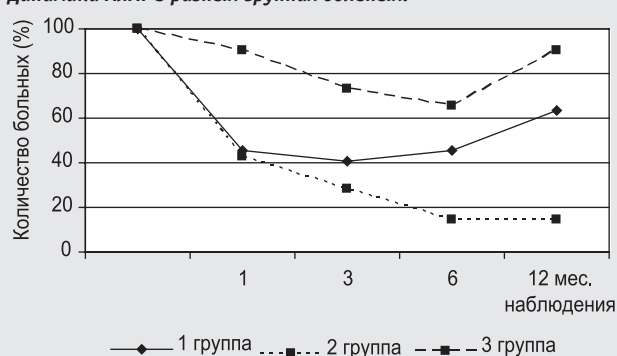
2. использование повышенных доз – 6 млн МЕ в «стандартном» режиме (3 раза в неделю на протяжении 3-6-12 месяцев [16, 17];

3. использование индукционных доз интерферона, т.е. ежедневное введение на протяжении 4–8 недель [18].

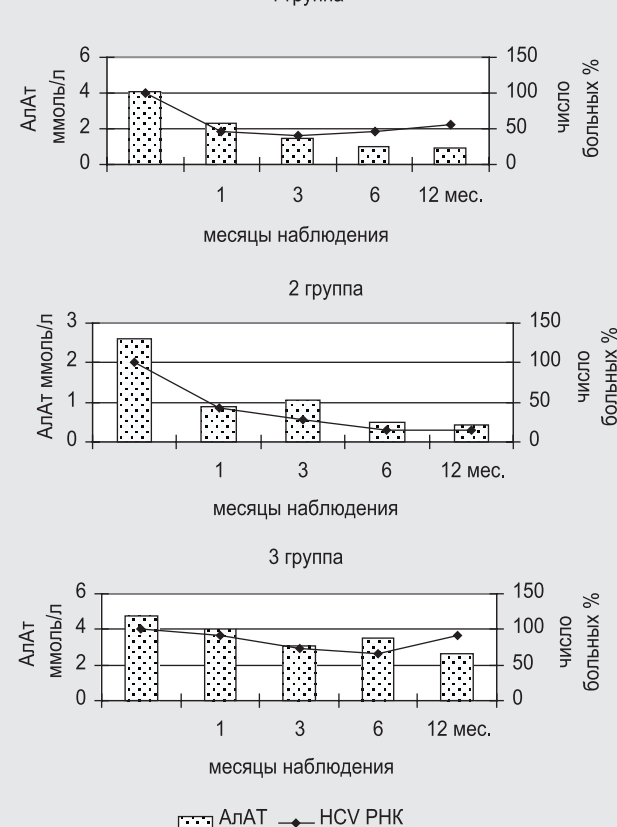
**Цель работы:** анализ исходов ОГС при разных схемах ПВТ.



**РИС. 1.**  
Динамика АлАТ в разных группах больных.



**РИС. 2.**  
Динамика HCV РНК в разных группах больных.



**РИС. 3.**  
Динамика HCV РНК и АлАТ в разных группах больных.

## Материалы и методы

Было обследовано 107 больных ОГС, из них 32 женщины и 75 мужчин. В соответствии с задачами работы больные были разделены на 3 группы. В состав 1-й группы было включено 22 больных ОГС, получавших ПВТ стандартным интерфероном альфа (реальдином) на раннем этапе (до 3 мес. от начала заболевания) 3 млн х 3 раза/нед. п/к в течение 3 мес. Среди пациентов было 16 мужчин и 6 женщин. Средний возраст больных составил  $33,6 \pm 1,22$  года. Желтушная форма заболевания в этой группе больных выявлялась у 9 из 22 больных (40,9%), у 13 (59,1%) больных желтухи не было. Средняя тяжесть заболевания выявлялась у 5 больных (22,7%), у 17 больных наблюдалась легкая степень тяжести ОГС (77,3%). Распределение по генотипу было следующим: 3а генотип имели 14 больных, 2а – определился у 4 больных, 4 больных имели генотип 1в. Вирусная нагрузка в острую фазу инфекции была высокой у всех больных ( $1 \times 10^5$ ,  $1 \times 10^6$  вир.част./мл).

В состав 2-й группы включен 21 больной ОГС с продолжительностью от начала заболевания от 3 до 6 мес. Больные получали ПВТ стандартным интерфероном альфа (альтевином) по 3 млн МЕ х 1 раз в сутки п/кожно 4 недели, потом по 3 млн МЕ х 3 раза в неделю п/кожно до 24 недель. Средний возраст больных составил  $28,2 \pm 3,4$  года, среди пациентов было 15 мужчин и 6 женщин. Распределение по генотипу было следующим: 10 больных имели 3а генотип, у 9 – определялся 1в генотип, двое больных имели смешанный генотип – 1а,1в, 2, 3а. Вирусная нагрузка была от  $1 \times 10^2$  до  $1 \times 10^6$  вир.част./мл.

В состав группы сравнения вошли 64 больных ОГС (3 группа), которым проводилась базисная терапия, которая включала обеспечение охранительного режима и адекватное лечебное питание (стол № 5). Средний возраст больных этой группы составил  $30,9 \pm 12,5$  года, среди пациентов было 44 мужчины и 20 женщин. Безжелтушная форма заболевания была выявлена у 36 из 64 больных (56,2%), желтушная у 28 больных (43,8%). У 13 из 64 (20,3%) определялась среднетяжелая форма заболевания, у 51 из 64 больных (79,7%) ОГС протекал в легкой форме.

Контрольные исследования проводились на 4-, 12- и 24-й неделе терапии, а также через 6 месяце после окончания лечения. Изучалась динамика выявления HCV РНК, серологического профиля, биохимических показателей. Критериями выздоровления считалось отсутствие HCV РНК в крови в течение 2 лет наблюдения, исчезновение маркеров активной репликации (а/ HCVns3, а/ HCVns5), стабильно нормальный уровень АлАТ, отсутствие клинических проявлений, нормальные размеры печени, отсутствие явлений прогрессирования заболевания по данным УЗИ и гистологии.

## Результаты и их обсуждение

Прежде всего, исследовались биохимические показатели. У больных 1-й и 2-й группы снижение уровня билирубина к 1-му месяцу лечения было достоверным ( $p \leq 0,05$ ). В 3-й группе динамика билирубина была недостоверной ( $p \geq 0,05$ ). К 3-му месяцу, т. е. к окончанию курса ПВТ, уровень билирубина в 1-й группе был в пределах нормы, в 3-й группе уровень билирубина еще не достиг нормального значения ( $p \leq 0,05$ ). Во 2-й группе при обследовании на 12-й неделе лечения уровень билирубина также был нормальным ( $p \leq 0,05$ ). К 6-му месяцу наблюдения уровень билирубина был в пределах нормы как в 1-й, так и во 2-й группе. В 3-й группе уровень

билирубина был достоверно выше, чем в группах сравнения ( $p \leq 0,05$ ). К 12-му месяцу уровень этого биохимического показателя также не превышал нормальных величин, в 1-й группе он составил  $10 \pm 0,25$  мкмоль/л, в 3-й группе  $12 \pm 2,24$  мкмоль/л ( $p \geq 0,05$ ). Во 2-й группе уровень билирубина составил  $4,8 \pm 0,22$  ( $p \leq 0,05$ ). Таким образом, под влиянием ПБТ происходит более быстрая нормализация пигментных нарушений у больных ОГС.

Далее мы изучали изменения показателей АлАТ. Было выявлено, что ПБТ приводила к достоверному снижению уровня АлАТ к 1-му месяцу лечения в 1-й и 2-й группах ( $p \leq 0,05$ ). В 3-й группе колебания АлАТ были достоверно выше. К 3-, 6-, 12-му месяцу наблюдения уровень АлАТ в 1-й и 2-й группах был в пределах нормы, тогда как в 3-й группе уровень этого показателя был еще высоким ( $p \leq 0,05$ ), (рис. 1). Таким образом, выявлено достоверное снижение уровня цитолиза у больных ОГС, получавших ПБТ. Причем, исследуемый показатель оставался нормальным и после окончания ПБТ. Тогда как в контрольной группе уровень АлАТ оставался повышенным весь период наблюдения.

Основной интерес представил анализ динамики вирусологических маркеров HCV (РНК, антительный спектр). В 1-й группе у 54,5% (12 из 22) больных отмечен быстрый вирусологический ответ (БВО) после первого месяца лечения. При исследовании динамики вирусной РНК у больных 2-й группы установлено, что у 57,1% (12 из 21) больных отмечен БВО (у 12 из 21). В 3-й группе к 1-му месяцу заболевания HCV РНК не выявлялась у 9,4% больных (6 из 64), что достоверно меньше, чем в 1-й и 2-й группах ( $p = 0,0001$ ).

К 3-му месяцу лечения у 59,1% (13 из 22) больных 1-й группы был достигнут ранний вирусологический ответ (РВО). К 3-му месяцу лечения РВО был достигнут у 71,4% (15 из 21) больных 2-й группы. В 3-й группе к 3-му месяцу отмечалась небольшая тенденция к снижению индикации HCV РНК, она не выявлялась у 26,9% больных (30 из 64),  $p = 0,559$ .

К 6-му месяцу наблюдения (через 3 месяца после окончания ПБТ) РНК не определялась у 54,5% (12 из 22) больных 1-й группы. Во 2-й группе к 6-му месяцу лечения непосредственный вирусологический ответ (НВО) был достигнут у 80,9% больных (у 17 из 21). В течение последующего наблюдения (к 6-му месяцу) у больных контрольной группы отмечалось увеличение частоты выявления вирусной РНК, что соответствовало формированию ХГС ( $p = 0,0001$ ).

Анализ отдаленных исходов болезни выявил, что к 12-му месяцу наблюдения РНК-негативными оставались 36,3% (8 из 22) больных 1-й группы. Все эти больные имели генотип вируса 2 и 3. В дальнейшем (к 24-му месяцу наблюдения) устойчивый вирусологический ответ (УВО) наблюдался у 6 больных 1-й группы, рецидив заболевания произошел у 2 пациентов из 8 «выздоровевших». Анализ отдаленных исходов во 2-ой группе выявил, что выздоровление к 12-му месяцу наблюдения происходило у 85,7% больных (18 из 21). Хронизация гепатита С произошла у 3 больных, имевших генотип 1в. В контрольной группе вирусная РНК не выявлялась лишь у 6 из 64 больных, что составило 9,4% ( $p = 0,0001$ ).

Результаты вирусологического ответа в 1-, 3-, 6-, 12-й месяцы представлены в таблице 1. Динамика HCV РНК и уровня АлАТ в 1-, 2-, 3-й группе представлена на рис. 3. Из рисунка видно, что уровень выявления HCV РНК коррелирует с динамикой АлАТ во всех трех группах.

Динамика антительного спектра у больных разных групп показана в таблице 2. На всем протяжении динамического контроля в группе больных ОГС, получавших ПБТ, анти/HCVcore IgM регистрировались реже, чем в группе контроля, к 12 месяцам наблюдения показатель достоверности между группами составил  $p = 0,021$ . Таким образом, наличие а/HCVcor IgM к исходу 3 мес. болезни и увеличение выявления антител данного класса к 6 мес. может прогнозировать хронизацию ОГС.

Согласно литературным данным анти/HCVns3 могут являться самостоятельным диагностическим маркером острой HCV-инфекции. Высокие титры анти-ns3 при ОГС свидетельствуют о значительной вирусной нагрузке, а длительное сохранение их в острой фазе связано с высоким риском хронизации инфекционного процесса. Выявление анти/HCVns3 было достоверно выше в группе контроля, чем в группе больных, которым проводилась ПБТ, начиная с 3-го месяца наблюдения различия между группами были достоверными ПБТ, и больными контрольной группы были достоверными ( $p = 0,031$ ). К 6-му и 12-му месяцам наблюдения показатель достоверности между группами составил 0,004. Это свидетельствует о продолжающейся репликации вируса HCV при естественном течении ОГС, т. е. отсутствие анти/HCVns3 является показателем благоприятного исхода ОГС.



При проведении ПБТ у больных 1-й и 2-й групп частота выявления анти/HCVns4 была достоверно ниже, чем в группе контроля, уже начиная с 1-го месяца наблюдения ( $p = 0,019$ ). В дальнейшем различия были достоверными между исследуемыми группами весь период наблюдения. Так как анти/HCVns4 свидетельствуют о длительности инфекционного процесса, то увеличение частоты выявления этих антител может прогнозировать хронизацию ОГС.

В литературе имеются данные, что выявление анти-ns5 часто свидетельствует о присутствии вирусной РНК, а в острой стадии является предиктором хронизации инфекционного процесса. В 1-й и 2-й группах больных анти/HCVns5 регистрировались достоверно реже к 6-му и 12-му месяцу наблюдения  $p = 0,007$  и  $p = 0,010$  соответственно. В 3-й группе анти/HCVns5 появились к 1-му месяцу болезни у небольшого количества больных. В последующем частота индикации антител данного класса нарастала.

Таким образом, прогностически благоприятным является отсутствие анти/HCVns3, 4, 5 к 3-му и 6-му месяцу заболевания, исчезновение а/HCVcor IgM и HCV РНК в крови. В результате наблюдения формирование ХГС выявлено у 14

**ТАБЛИЦА 1.**

**Вирусологический ответ в разных группах больных**

| НСV РНК           | БВО       | РВО       | НВО       | УВО       |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1 группа (22 б-х) | 12(54,5%) | 13(59,1%) | 12(54,5%) | 8(36,3%)  |
| 2 группа (21 б-й) | 12(57,1%) | 15(71,4%) | 17(80,9%) | 18(85,7%) |
| 3 группа (64 б-х) | 6(9,4%)   | 30(26,9%) | 9(14,1%)  | 6(9,4%)   |
| p                 | 0,000     | 0,559     | 0,000     | 0,000     |

**ТАБЛИЦА 2.**

**Динамика антительного спектра в разных группах больных**

| анти/<br>НСVcoreIgM      | До<br>лечения          | 1 мес.                | 3 мес.               | 6 мес.                | 12 мес.               |
|--------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 группа<br>(22 больных) | 15(72,7%)<br>17(80,9%) | 12(54,5%)<br>9(42,8%) | 9(40,9%)<br>7(33,3%) | 10(45,5%)<br>6(28,5%) | 14(63,7%)<br>3(14,2%) |
| 3 группа<br>(64 больных) | 55(85,9%)              | 42(65,6%)             | 41(64,1%)            | 43(67,2%)             | 48(75%)               |
| p                        | 0,832                  | 0,611                 | 0,29                 | 0,187                 | 0,021                 |
| анти/НСVns3              |                        |                       |                      |                       |                       |
| 1 группа<br>(22 больных) | 12(54,5%)              | 9(40,9%)              | 10(45,4%)            | 4(18,1%)              | 4(18,1%)              |
| 2 группа<br>(21 больных) | 13(61,9%)              | 8(38,1%)              | 7(33,3%)             | 4(19,1%)              | 3(9,5%)               |
| 3 группа<br>(64 больных) | 42(65,6%)              | 48(75%)               | 60(93,7%)            | 47(73,4%)             | 43(67,1%)             |
| p                        | 0,903                  | 0,172                 | 0,031                | 0,004                 | 0,004                 |
| анти/НСVns4              |                        |                       |                      |                       |                       |
| 1 группа<br>(22 больных) | 3(13,6%)               | 3(13,6%)              | 4(19,1%)             | 4(18,1%)              | 1(4,5%)               |
| 2 группа<br>(21 больных) | 2(9,5%)                | 1(4,7%)               | 1(4,7%)              | 0%                    | 0%                    |
| 3 группа<br>(64 больных) | 16(25%)                | 26(40,6%)             | 36(56,2%)            | 48(75%)               | 58(90,6%)             |
| p                        | 0,349                  | 0,019                 | 0,004                | 0,0001                | 0,0001                |
| анти/НСVns5              |                        |                       |                      |                       |                       |
| 1 группа<br>(22 больных) | 1(4,5%)                | 2(9,1%)               | 3(13,6%)             | 3(13,6%)              | 5(22,7%)              |
| 2 группа<br>(21 больных) | 2(9,5%)                | 3(14,2%)              | 3(14,2%)             | 3(9,5%)               | 3(9,5%)               |
| 3 группа<br>(64 больных) | 10(15,6%)              | 16(25%)               | 21(32,8%)            | 38(59,3%)             | 42(65,6%)             |
| p                        | 0,436                  | 0,339                 | 0,223                | 0,007                 | 0,01                  |

**Примечание:** НCV РНК – вирусная РНК гепатита С, БВО – быстрый вирусологический ответ, РВО – ранний вирусологический ответ, НВО – непосредственный вирусологический ответ, УВО – устойчивый вирусологический ответ, анти/НСVcoreIgM, анти/НСVns3, анти/НСVns4, анти/НСVns5

из 22 больных 1-й группы к 12 месяцам наблюдения, что составило 63,7%, в 3-й группе частота хронизации была максимальной и составила 90,6% (у 58 из 64 больных), во 2-й группе частота хронизации была минимальной и составила 14,3% (3 из 21 больных) (рис. 4).

#### Заключение

На основании полученных результатов лечения можно сделать вывод, что проведение ПВТ показано больным ОГС.

С одной стороны, ПВТ предупреждает хронизацию гепатита С, а с другой, улучшает течение и прогноз ХГС даже у больных, не ответивших на лечение – в дальнейшем они имеют более благоприятное течение. Оптимальной, на наш взгляд, является индукционная схема терапии, приводящая к большей частоте выздоровления.

МА

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hwang S.J. et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon alpha-2b in the treatment of Chinese patients with acute posttransfusion hepatitis C. J. Hepatol. 1997. Vol. 21. № 1. P. 31-36.
2. Lampertico P. et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant interferon-alpha2b in patients with acute transfusion-associated hepatitis C. Hepatology. 1994. Vol. 19. P. 19-22.
3. Li X.W. Areport on the therapy of interferon alpha-2b in patients with acute hepatitis C. Chin. J. Inter. Med. 1993. № 32. P. 409-411.
4. Апросина З.Г. Позднее распознавание хронического заболевания печени вирусной (НСV) этиологии. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. 1997. № 1. С. 17.
5. Богомолов Б.П., Костюнина М.К. Диагностика и лечение вирусного гепатита С. Клиническая медицина. 1997. № 9. С. 62-63.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство. /Перевод с англ. М.: ГЭОТАР Мед, 1999. С. 846.
7. Бузина А.Б. Диагностическое и прогностическое значение спектра антител к антигенам НCV при остром и хроническом гепатите С: Автореф. дис. ... Н. Новгород, 2004. С. 23.
8. Gursay M. et al. Interferon therapy in haemodialysis patients with acute hepatitis C virus infection and factors that predict response to treatment. J. Viral Hepat. 2001. Vol. 8. № 1. P. 70-73.
9. Chapel H. et al. Five-year follow-up of patients with primary antibody deficiencies following an outbreak of acute hepatitis C. Clin. Immunol. 2001. Vol. 99. № 3. P. 320-324.
10. Fried M., Hoofnagle J. Therapy of hepatitis C. Semin. Liver Dis. 1995. Vol. 15. № 1. P. 82-91.
11. Quin J.W. Interferon therapy for acute hepatitis C viral infection - a review by meta-analysis. Aust. N.Z. J. Med. 1997. Vol. 27. P. 611-618.
12. Vogel W., Graziadei I. High-dose interferon-alpha 2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C a pilot study. Dig. Dis. Sci. 1996. Vol. 41, № 12. P. 81-85.
13. Fukui S. et al. Interferon therapy for acute hepatitis C: changes in serum markers associated with HCV and clinical effects. Nippon Rinsho. 1994. Vol. 52. № 7. P. 1847-1851.
14. Никитин И.Г., Кузнецов С.Л., Сторожаков Г.И., Петренко Н.В. Отдаленные результаты интерферонотерапии острого НCV-гепатита. Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. Т. 9. № 1. С. 50.
15. Jaekel E. et al. Therapy of acute hepatitis C with interferon-alpha-2b. N. Engl. J. Med. 2001. № 10. P. 29-35.
16. Pimstone N.R. et al. High dose (780 miu / 52 weeks) interferon monotherapy is highly effective treatment for acute hepatitis C. Gastroenterology. 2000. Vol. 118. P. 973.
17. Strakle V. et al. The medical treatment of acute hepatitis C viral infection by interferon alpha. J. Viral Hep. 1999. № 4. P. 273-278.
18. Vogel W. Treatment of acute hepatitis C virus infection. J. of Hepatology. 1999. Vol. 31. suppl. J/1. P. 189-193.