

Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов в условиях гепатологического кабинета

В. Х. ФАЗЫЛОВ, Д. Ш. ЕНАЛЕЕВА, Э. Г. ГАЙФУЛЛИНА,
А. И. ФАЗУЛЬЗЯНОВА, Ю. М. СОЗИНОВА.

Кафедра инфекционных болезней КГМУ, зав. кафедрой — проф. Фазылов В. Х.

Городская инфекционная клиническая больница.

Гепатологический кабинет клиники № 2, гл. врач. — Саматов В. А.

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) продолжают оставаться одной из центральных проблем отечественного здравоохранения. Актуальность проблемы определяется не только высокой заболеваемостью и частотой развития таких неблагоприятных исходов как цирроз печени и первичный рак печени, но и масштабом социальных задач, возникающих в связи с необходимостью решения вопросов финансирования профилактики, лечения и проведения психологической реабилитации больных.

Значительный объем поступающей информации, прежде всего касающейся новых лекарственных препаратов и схем лечения, требует глубокого осмысления и соотношения с уже хорошо известными положениями. Очень важно, чтобы новейшие достижения в области вирусной гепатологии как можно быстрее внедрялись не только в центре, но и регионах, в частности и в Казани.

Весомым опытом по наблюдению за больными ХВГ и использованию различных методов противовирусной терапии (ПВТ) располагает коллектив кафедры инфекционных болезней КГМУ. Под ее руководством на базе клиники № 2 городской инфекционной клинической больницы им. А. Ф. Агафонова в 2000 году был организован гепатологический кабинет для оказания квалифицированной консультативно-диагностической помощи больным ХВГ.

На конец 2004 года в гепатологическом кабинете на диспансерном учете состояло 652 больных в возрасте от 18 до 63 лет, из них с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) — 253 человека, с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) — 374 человека, хроническими микст-гепатитами (В+D, В+С, В+С+D) — 25 человек.

Если работа кабинета инфекционных заболеваний (КИЗа) заключается в систематическом контроле за состоянием больного ХВГ по стандартным клинико-биохимическим параметрам и проведении амбулаторно неспецифической патогенетической терапии, то гепатологический кабинет предназначен для решения более сложных организационных лечебно-диагностических вопросов. Гепатологический кабинет осуществляет окончательную диагностику болезни печени у пациента ХВГ, а именно уточнение ее активности (вирусной, воспалительной, гистологической) и стадии с обоснованием и подбором специфической терапии. С этой целью больным назначают следующее обследование:

- ПЦР крови на наличие РНК или ДНК вирусов гепатита в полуколичественном или количественном вариантах и определение генотипов вируса гепатита С (желательно проведение повторных исследований вирусной нагрузки с интервалами 3-6 месяцев для более точного представления об активности инфекционного процесса);

- биопсия печени для установления риска и темпов прогрессирования заболевания (необходимость ее возрастает у больных с длительным «стажем» заболевания и клинико-лабораторным бессимптомным течением, у больных ХГС с генотипом 1b);

- серологические маркеры ВГ (иммуноглобулины фракции М и G, диагностика «дикого» и мутантных штаммов ВГВ, исключение микст-гепатита);

- развернутый биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, глобулиновые фракции, общий и прямой билирубин, АЛТ, тимоловая проба, ЩФ, общий холестерин, ПТИ, сывороточное железо, глюкоза, мочевины, креатинин;

- оценка иммунных нарушений (уровень ЦИКов и компле-

мента, иммуноглобулиновый спектр, показатели фагоцитоза, общее число лимфоцитов, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, иммунорегуляторный индекс, криоглобулины);

- выявление содержания аутоантител к ткани печени и другим органам;

- УЗИ брюшной полости, а при необходимости цветное доплеровское сканирование сосудов печени (портальный кровоток).

Объем исследования в каждом случае определялся индивидуально и зависел от лечебно-диагностической программы.

Показанием для проведения этиотропной ПВТ являются маркеры репликации вирусов гепатита при наличии активного хронического заболевания печени. Основная цель ПВТ хронических вирусных гепатитов — подавление репликации вируса вплоть до его эрадикации и вызванного им воспалительного процесса, что предотвращает прогрессирование болезни до ее конечных стадий: цирроза печени с его осложнениями и гепатоцеллюлярной карци-

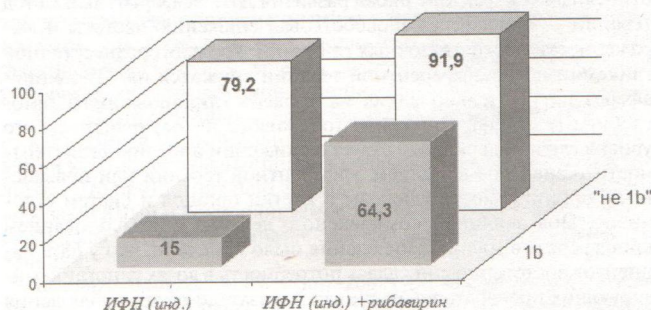


Рис. 1.
РЕЗУЛЬТАТЫ СВО У БОЛЬНЫХ ХГС

номы (ГЦК). Критерием достижения цели является нормальный уровень аминотрансфераз и отсутствие сывороточных маркеров репликации вируса через 6 месяцев после прекращения лечения (устойчивый ответ), что проявляется клинико-лабораторной и морфологической ремиссией и способствует замедлению прогрессирования болезни.

Для того чтобы ПВТ у больных ХВГ была назначена обоснованно, необходимо также установить неблагоприятные прогностические факторы и выявить противопоказания, которые делают проведение ПВТ невозможным или могут привести к снижению эффективности и даже полной отмене лечения. К числу неблагоприятных предикторов, принадлежащих к вирусной характеристике, относятся высокие уровни виремии, наличие HBV- и HCV-мутантов, 1 генотип HCV (особенно 1b); со стороны больного — мужской пол, пожилой возраст (старше 50 лет), длительное инфицирование (более 5 лет), наличие цирроза печени, низкий исходный уровень аминотрансфераз, высокое содержание железа в печени (для ХГС), избыточная масса тела, наличие сопутствующих вирусных инфекций, отрицательно влияющих на печень (вирусные гепатиты В, D, герпетическая инфекция, ВИЧ/СПИД и др.), аутоиммунные заболевания. Наличие неблагоприятных прогностических факторов у пациента, в отличие от противопоказаний, вовсе не означает, что ПВТ проводится у него не будет.

К основным противопоказаниям по ПВТ относятся тяжелые формы цирроза печени, тяжелые сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, легких, почек, декомпен-

сированный сахарный диабет, психические расстройства), беременность. Рекомендуются обследование до назначения терапии (и в процессе лечения) на наличие внепеченочных поражений, которые могут приобретать более тяжелый характер на фоне лечения α -ИФН. Лицам, злоупотребляющим алкоголем или приемом наркотических веществ в течение последних 6 месяцев, ПВТ противопоказана из-за значительного снижения приверженности к лечению и строгому соблюдению всех рекомендаций врача.

Материал и методы. В данное исследование было включено 168 больных ХГС в возрасте 18–62 лет, которые наблюдались и/или лечились по поводу заболевания с 1999 по 2004 год. Среди них было 59,5% женщин и 80,4% больных в возрасте до 40 лет.

Определение сывороточных уровней HCV РНК выявило низкую вирусную нагрузку у 22% больных, умеренную — у 20,2%, высокую — у 57,8%. 57,2% больных имели 1b генотип HCV, 35,1% больных — 3a генотип и у 2 больных (1,4%) определялись 2 генотипа 1b и 3a; остальным больным генотипирование HCV не проводилось. Предполагаемый путь инфицирования был установлен у 81,5% больных, из них 22,6% имели в анамнезе парентеральное введение наркотиков, 17,9% — гемотрансфузии, 18,5% связывали свое заражение со стоматологическим лечением, у 13,1% больных отмечалось профессиональное заражение. В 18,5% случаев путь инфицирования был не установлен. Следует отметить, что среди больных, инфицировавшихся через внутривенное введение наркотических средств, преобладал 3a генотип — 70,6%, с генотипом 1b было только 26,5% больных. Наоборот, 1b генотип чаще встречался у больных, не употреблявших наркотические средства — 66,7%, тогда как с 3a генотипом больных было только 24,3% больных.

Анализ предполагаемой длительности течения заболевания до установления диагноза выявил, что в большинстве случаев (90,5%) она не превышала 5 лет (менее года — у 36,3% больных, 1–5 лет — у 54,2%, 5–10 лет — у 9,5%).

Основным клиническим синдромом у наблюдаемых больных был астено-вегетативный (48,7%). У 20,4% больных даже тщательно проведенное анкетирование не выявило каких-нибудь клинических проявлений.

Морфологическая диагностика является желательным и очень важным этапом постановки диагноза ХВГ, позволяющим определить степень повреждения клеток печени (индекс гистологической активности, отражаемый в активности процесса) и стадию процесса, степень его хронизации (индекс фиброза), тем самым оценить прогноз заболевания и обосновать необходимость проведения ПВТ (особенно при высокой вирусной нагрузке и нормальных значениях АЛАТ). Пункционная биопсия печени была выполнена у 51 больного с помощью обычного метода, биоптаты оценивались по бальной системе Knodell. Слабовыраженная степень активности процесса (ИГА — 4–8 баллов) была обнаружена у 37,3% больных, умеренная (ИГА — 9–12 баллов) — 54,9%, тяжелая (13–18 баллов) — у 7,8% больных. Исходно фиброз печени отсутствовал у большинства больных (60,8%), слабый фиброз (I) выявлялся у 31,4%, умеренный (II) — у 5,9%, тяжелый (III) — у одного больного (2%). Была выявлена прямая корреляция у больных ХГС между постоянно высоким уровнем АЛАТ и фиброзом печени ($r = 0,8$; $p < 0,05$). Таким образом, несмотря на непродолжительность заболевания уже имела место значительная активность процесса.

ПВТ проводилась 113 больным в течение 48 недель. Стойкий вирусологический ответ (СВО) достигнут у 58,2% больных (у 2 больных (1,8%) лечение продолжается). У 53 больных (46,9%) ПВТ была прекращена по ряду причин: отсутствие противовирусной эффективности (не достигнут вирусологический ответ на 3, 6 месяцах ПВТ — 19 (16,8%), развитие рецидивов на 9, 12 месяцах — 14 (11,5%), развитие побочных эффектов — 5 (4,4%), возобновление приема наркотических средств — 4 (3,5%), отсутствие материальных средств — 3 (2,7%), отсутствие приверженности к терапии — 8 (7,1%). Сравнивали схемы лечения: первую зарегистрированную схему интерферонотерапии (ИФТ) (стандартная монотерапия ИФН α -2b по 3 млн. МЕ три раза в неделю) получали 17,7%, в комбинации с рибавирином — 2,7%, ежедневное введение ИФН (индукционный метод) было назначено 51,3% больным, комбинированная индукци-

онная терапия — у 25,7%. Преобладали больные, находящиеся на монотерапии (69%). Большая часть больных лечилась отечественными препаратами: 84,96% получали «реаферон» (ИФН- α -2, НПО «Вектор Фарм», Россия) и 75% больных «веро-рибавирин» (ЗАО «Верофарм», Россия). Из импортных препаратов больные получали Интрон-А (ИФН- α -2 β ; «Schering Plough», США) в 7,08% случаев, роферон-А (ИФН- α -2a; «Хоффман-Лорш; Швейцария») — 2,66%, элзиферон («Glaxo Wellcome», США) — 1,77%, реалдирон (ИФН- α -2 β ; «Biofa», Литва) — 0,89% (1 человек), пегелированный ИФН- α -2 β (ПегИнтрон, «Schering Plough», США) — 2,66%. Ребетол («Schering Plough», США) назначался 25% больным.

Большой интерес представляет оценка прогностических факторов и результатов лечения в зависимости от того, был ли достигнут СВО. Так, среди 53 больных, у которых был достигнут СВО, женщин было 64,1%, средний возраст составил $27,43 \pm 0,89$ лет, предполагаемый срок инфицирования — $2,4 \pm 0,29$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $22,8 \pm 0,6$, АЛАТ — $44,64 \pm 3,35$ ЕД, 1b генотип — 29,3%, «не 1b» генотип — 82,1%, высокая вирусемия — 50,94%. Среди больных, не «ответивших» на ПВТ женщины составили 55,2%, средний возраст — $28,76 \pm 1,03$ лет, предполагаемый срок инфицирования — $2,74 \pm 0,29$ года, ИМТ — $21,32 \pm 0,71$, АЛАТ — $33,39 \pm 4,1$ ЕД, 1b генотип встречался у 70,7% больных (!), «не 1b» генотип — у 17,9% больных, высокая вирусемия была в 73,68% случаев. Таким образом, достоверно значимыми благоприятными предикторами СВО стали «не 1b» генотип и повышение показателей АЛАТ.

В настоящее время уделяется много внимания способу прогнозирования конечного эффекта лечения (т.е. достижения СВО) по динамике уровня вирусемии в ходе начального этапа лечения с целью максимально раннего выявления лиц с будущим благоприятным противовирусным эффектом. Речь идет о раннем вирусологическом ответе (РВО), который определялся нами не только, как это принято, на 12 неделе, но и на 4–6 неделях от начала лечения. Преимущество определения РВО именно на этих сроках лечения в плане прогноза СВО на терапию по нашим данным более, чем очевидно. Так, РВО был достигнут у 71,4% больных со стойким вирусологическим ответом и был отрицательным у 90,9% больных, не «ответивших» в дальнейшем на лечение.

Полученные нами данные еще раз подтвердили эффективность комбинированной ПВТ, особенно среди больных с генотипом 1b HCV. Высокая частота СВО у больных ХГС была выявлена при комбинации ежедневного введения ИФН с рибавирином: при 1b генотипе вируса — 64,3%, с «не 1b» генотипом — 91,9%, тогда как при ежедневной монотерапии ИФН частота СВО составила только 15% и 79,2% соответственно (см. рис. 1).

Наряду с контролем эффективности лечения необходимо было проведение мониторинга его безопасности. Разъяснение пациентам возможности развития побочных эффектов является наряду с приверженностью одной из важных составляющих процесса лечения. Нежелательные явления расценивали как легкие, среднетяжелые, тяжелые и угрожающие жизни по модифицированной классификации ВОЗ. Большинство из них были дозозависимыми, преходящими и полностью обратимыми при отмене препарата. При появлении тяжелых побочных реакций доза ИФН или рибавирина снижалась на 50%, после исчезновения побочного эффекта терапия возобновлялась в полной дозе. У всех больных в течение всего срока лечения было отмечено развитие характерных для ИФН и рибавирина побочных реакций, особенно в первые месяцы лечения.

Основным нежелательным эффектом терапии ИФН был гриппоподобный синдром, который наблюдался в начале лечения у 98,2% и уменьшался уже ко 2-й неделе лечения. У 70 больных (61,9%) отмечалось выпадение волос и появление во время лечения нервно-психических нарушений в виде депрессии (усталость, апатия); у 57,5% больных — потеря массы тела. У 9,7% больных (11 человек) развился аутоиммунный тиреоидит, а у 2 больных (1,8%) — в сочетании с сахарным диабетом. Благодаря организационно-тактическим мероприятиям (индивидуальная курация больного определенным постоянным врачом, ведение его по протоколу с четко установленной схемой визитов для проведения клинико-лабораторного контроля безопасности лечения, консультации смежных специалистов), осуществляемым в ходе проведения ПВТ нашими специалистами, из-за развития побочных эффектов она была прекращена только в 4,4% случаев.

Выводы

1. ПВТ больным ХВГ должна проводиться только подготовленными специалистами и в условиях специализированного лечебного учреждения (гепатологический центр, гепатологический кабинет инфекционной больницы, отделения ЦРБ) с использованием уже имеющихся лабораторно-диагностических баз.

2. Наиболее эффективна комбинированная терапия при ежедневном введении α -ИФН в комбинации с рибавирином: при 1b генотипе HCV — в 64,3% и «не 1b» — в 91,9% по сравнению с ежедневной монотерапией — 15% и 79,2% соответственно.

Гастроэнтерологические проявления заболеваний соединительной ткани

Д. И. АБДУЛГАНИЕВА,

Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии.

Современная медицина характеризуется все более узкой дифференциацией специальностей, способствующей более точной диагностике и более эффективному лечению. В то же время это приводит к потере понимания интегрирования патологических процессов, возникающих в организме. Существует много общего в возникновении и проявлениях поражения желудочно-кишечного тракта при заболеваниях соединительной ткани.

В одних случаях это некоторая взаимосвязь этиологических моментов. Сегодня большинством исследователей признается способность вирусов гепатитов В и особенно С служить пусковым толчком для активации аутоиммунных процессов в организме. Было показано, что у определенной группы больных вирус гепатита С даже играет роль триггерного фактора в развитии ревматоидного артрита. У больных узелковым полиартериитом гораздо чаще в крови определяется вирус гепатита В, чем у больных с мембранозным или мембранопролиферативным гломерулонефритом и лейкоцитокластическим васкулитом. По данным некоторых авторов, лечение имеющейся инфекции вирусного гепатита В положительно отражается на течении основного заболевания (особенно в случае гломерулонефрита), в то же время иммуносупрессивная терапия способствует хронизации вирусного гепатита.

В других случаях это проявляется в виде общности патогенетических звеньев. На сегодняшний день имеются неоспоримые доказательства того, что в патогенезе развития воспалительных заболеваний кишечника, поражений печени участвуют иммунные и аутоиммунные механизмы.

Новая группа препаратов — ингибиторы фактора некроза опухоли — сегодня во всем мире успешно применяются для лечения ревматоидного артрита и доказали свою клиническую эффективность. Однако впервые препараты, относящиеся к этой лекарственной группе, были применены для лечения тяжелой формы болезни Крона. Накопленный опыт по этой группе больных позволяет говорить о положительном эффекте препаратов этой группы как при болезни Крона, так и при ревматоидном артрите.

Клиническая гетерогенность заболеваний также характерна для поражения органов желудочно-кишечного тракта при системных заболеваниях. Иногда на первый план выходят кишечные проявления аутоиммунных процессов, или, наоборот, суставной синдром маски-

ЛИТЕРАТУРА

1. Гепатит С: Консенсус 2002. // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. — 2002. — № 2. — С. 3-11.
2. Еналеева Д. Ш. Хронические вирусные гепатиты В и С. Что надо знать о болезни. / Еналеева Д. Ш., Фазылов В. Х., Созинов А. С. — Казань, 2004. — 144 с.
3. Оценка эффективности начальных высоких доз интерферона- α при хроническом гепатите С. / Никулкина Е. Н., Крель П. Е., Карпов В. В. и соавт. // РЖ ГГК. — 2000. — Т. XI, № 1. — Приложение № 12. Материалы Шестой Российской конференции «Гепатология сегодня», 20-23 марта 2001 г., Москва. — С. 16.
4. Хронический вирусный гепатит. / Под ред. Серова В. В., Апросиной З. Г. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.

Таблица № 1

Факторы риска развития НПВП-индуцированных гастропатий

ДОКАЗАННЫЕ	ВЕРОЯТНЫЕ
Пожилой возраст Пол Наличие в анамнезе язвенной болезни или НПВП-гастропатии Высокие дозы приема НПВП или использование нескольких препаратов Одновременный прием глюкокортикостероидов Одновременный прием антикоагулянтов Серьезные сопутствующие заболевания	Инфицирование <i>H. pylori</i> Курение Употребление алкоголя Максимальная вероятность развития в течение 1 месяца от начала приема НПВП

Наибольшие трудности представляет проведение дифференциальной диагностики болевого синдрома в животе, особенно если в системный процесс вовлекаются сосуды брюшной полости. Это нередко встречается при узелковом полиартериите, синдроме Шейнлейн-Геноха, гранулематозе Вегенера и других заболеваниях соединительной ткани.

Приведем клинический пример. В клинику поступил больной из одной районной ЦРБ под Казанью. Беспокоили постоянные интенсивные, разлитые боли по всему животу в течение недели с тенденцией к усилению. Боль сопровождалась подъемом температуры до 37,2-37,5 °C, газы отходили, кишечная перистальтика была сохранена. В анамнезе больного — бронхиальная астма. При объективном осмотре живот мягкий, не напряжен, болезненный по всем областям. При лабораторно-инструментальном обследовании обращала внимание эозинофилия — 35% (с нарастанием в динамике до 75%), повышение СОЭ до 60 мм/час, лейкоцитоза не отмечалось. Ректороманоскопия выявила синюшность и полнокровие слизистой оболочки. Состояние было расценено нами как синдром Чага-Штрасса с вовлечением мезентериальных сосудов. При проведении пульс-терапии глюкокортикостероидами было отмечено значительное улучшение состояния больного в последующие 2-3 дня.

Наконец, не менее важным с клинической точки зрения представляется и воздействие на желудочно-кишечный тракт лекарственных препаратов, применяемых для лечения ревматологических заболеваний, их побочные эффекты и токсичность. В первую очередь это касается наиболее «старой», хорошо изученной груп-

Таблица 2

Рекомендации по назначению лекарственных препаратов при НПВП-индуцированных гастропатиях

ПРОФИЛАКТИКА НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ГАСТРОПАТИЙ	ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ГАСТРОПАТИЙ
1. Своевременное выявление факторов риска и назначение наименее ulcerогенных или селективных НПВП. 2. При приеме неселективных НПВП — одновременное: назначение ИПП — 20 мг/сут.; назначение мизопростол — 400 или 800 мг/сут.; назначение H_2 -блокаторов в лечебных дозировках. 3. Эрадикация <i>H. Pylori</i> .	1. Прекращение приема НПВП или замена его парацетамолом 4 г/сут.: назначение ИПП 20мг/сут., 20 мг 2 р/сут.; назначение мизопростол — 800 мг/сут.; назначение H_2 -блокаторов в лечебных дозировках. 2. При необходимости приема НПВП — ИПП 20 мг 2 раза/сут. 3. Продолжительность 4-8 недель.