

© НЕЧАЕВА Л.С., МАЛОВ И.В. –

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Л.С. Нечаева, И.В. Малов

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В.Малов)

Резюме. В научном обзоре представлены данные по эффективности основных, современных средств противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С. Приведены схемы использования препаратов, факторы прогнозирования эффективности терапии, побочные эффекты, а также тактика ведения больных.

Ключевые слова. α -интерферон, рибавирин, амантадин, задаксин, лечебные вакцины.

В условиях отсутствия средств специфической профилактики гепатита С одним из важных звеньев в борьбе с хроническим гепатитом (ХВГ) С является терапия. Первым противовирусным препаратом с доказанной эффективностью при лечении вирусных гепатитов стал интерферон (ИФН).

Интерфероны были открыты в 1957 году Isaaks и Lindenmann. Они представляют собой гетерогенный класс генетически детерминированных белков, которые вырабатываются эукариотическими клетками человека и животных в ответ на воздействие различных агентов.

Эти белки обладают многофункциональной биологической активностью, охватывая спектр антипролиферативного, иммуномодулирующего, противовирусного действия, а также индуцируя дифференциацию клеток [8].

Интерфероны делятся на 3 иммунологически различных класса: ИФН- α , ИФН- β , ИФН- γ . Первые два вырабатываются соответственно лейкоцитами и фибробластами. В отличие от них ИФН- γ вырабатывается главным образом Т-лимфоцитами, а его отличающаяся по структуре молекула связывается с другим рецептором.

Из трех групп ИФН как потенциальный противовирусный препарат при лечении ХВГ лучше всего изучен ИФН- α . Впервые противовирусное ИФН- α действие было продемонстрировано в 1986 г. J.H.Noofnagle и соавт.

Выпускают 3 типа препаратов ИФН- α : рекомбинантный, который представляет собой высокоочищенный единственный подтип ИФН- α , получаемый по рекомбинантной молекулярной технологии, и два природных ИФН- α — лимфобластный и лейкоцитарный, которые вырабатываются соответственно стимулированными лимфобластными клетками и лейкоцитами человека, а затем экстрагируются и очищаются. Человеческий лейкоцитарный ИФН представляет собой смесь 25 различных подтипов интерферонов различной степени очистки.

Противовирусное действие ИФН осуществляется путем индукции двух ферментов: 2-5-аденилатсинтетазы и протеинкиназы. Аденилатсинтаза активирует эндорибонуклеазу, которая разрушает ДНК или РНК вирусов, подавляя их репликацию. В результате активизации протеинкиназы уменьшается синтез белка и, следовательно, образование новых вирусных частиц [53].

ИФН — препарат выбора в терапии хронического вирусного гепатита на протяжении более 20 лет во всем мире [8]. Основной целью терапии является подавление репликации вируса и уменьшение воспалительной активности в печеночной ткани, следовательно, сдер-

живание прогрессирования болезни и предотвращение развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

В ходе клинических исследований было выявлено, что ИФН- α угнетает процессы фиброобразования и снижает риск формирования гепатоцеллюлярной карциномы [23].

E.J.Naethcote и соавт. [37] при лечении больных (пегинтерферон α -2a 180 мг/неделю) с ХВГ С и компенсированным циррозом показали, что в 50% случаев наступает гистологическое улучшение по данным биопсии печени.

Согласно данным большинства авторов, антифибротическое действие ИФН- α отмечается у больных, имеющих биохимический или вирусологический ответ [21].

Есть также данные, что при комбинированной терапии наблюдается снижение степени фиброза даже при отсутствии вирусологического ответа [13]. Реверсия фиброза отмечалась в 29% случаев у респондеров и 7% — не респондеров [47].

M.L.Shiffman и соавт. [55] показали, что продолжительная интерферонотерапия (ИФН- α -2в 3 МЕ 3 раза в неделю в течение 24 месяцев) может предотвращать гистологическое прогрессирование ХВГ С у больных с продолжающейся виремией.

Длительное подавление некровоспалительной активности и/или антифибротический эффект под влиянием терапии ИФН- α может приводить к регрессу цирроза печени [48].

Существует мнение, что лечение ИФН также необходимо с целью предупреждения развития гепатоцеллюлярной карциномы [38].

Для лечения ХВГ С предложены следующие ИФН: ИФН- α 2a, ИФН- α 2b, лимфобластный ИФН- α .

Различные дозы и режимы введения ИФН- α изучались в многочисленных клинических исследованиях. На сегодняшний день принята оптимальная схема монотерапии этим препаратом. Дозу ИФН 3 млн в сутки 3 раза в неделю на протяжении 6 месяцев определили, как «золотой стандарт» интерферонотерапии. Эта доза хорошо переносится больными и дает временный (транзиторный) эффект в 40-50% случаев, а устойчивый — в 15-20% [30].

Различные исследователи при лечении ИФН в течение 12 месяцев регистрируют стойкий ответ у больных с неодинаковой частотой: L.Chemello [28] — в 31% случаев, И.Г.Никитин [9] — в 25%, Т.Poynard [50] — в 19%, J.G.McHutchison [45] — в 13%, С.В.Плюснин [14] — в 32%.

При лечении препаратами ИФН в течение 6 месяцев Т.Роупард [50] получил стойкий ответ в 8% случаев, С.В.Плюснин [14] — в 11,3%, О.Рейчард [52] — в 18%.

Ряд авторов отмечает, что эффективность интерферонотерапии при ХВГ С можно повысить за счет режима высоких доз в начальном периоде лечения. Так повышение дозы до 10 млн. ед. ежедневно в течение 3 недель, далее в той же дозе 3 раза в неделю 8 недель и по 3 млн. 3 раза в неделю еще 8 недель, позволило получить устойчивый эффект в 29% случаев [1].

При введении ИФН по 6 млн. МЕ 3 месяца, а затем по 3 млн. МЕ 3 месяца стабильная ремиссия наблюдалась в 32,4% случаев [4].

Могут быть использованы разные «нестандартные» режимы лечения, в частности 6 МЕ ИФН- α трижды в неделю на протяжении 12 мес. [49] или 9–10 млн в неделю — 1 мес., далее 5–6 млн — 5 мес. [35]. Такие режимы особенно рекомендуются при более высоком уровне вирусемии и 1в генотипе HCV [29].

По мнению других авторов применение более высоких доз (5–10 млн МЕ) или ежедневный режим введения не привели к существенному улучшению отдаленных результатов лечения и по данным большей части авторов, сопровождалось плохой переносимостью [27].

Ряд исследователей отмечают, что более эффективно не увеличение дозы интерферона, а увеличение длительности лечения до 12 месяцев (особенно при 1 генотипе HCV). Такой пролонгированный срок терапии приводит к уменьшению частоты обострений после окончания курса лечения [43].

Согласно современным данным [52] наилучший эффект достигается при проведении комплексной терапии ИФН и рибавирина по сравнению с монотерапией ИФН.

Рибавирин — аналог гуанозина, *in vitro* обладает широким спектром активности против ДНК- и РНК-содержащих вирусов, включая семейство *Flaviviridae*. Рибавирин оказывает вирусостатическое действие в отношении многих ДНК и РНК-содержащих вирусов. Применение рибавирина при ХВГ С не снижает вирусемии, но оказывает иммуномодулирующий эффект, а возможно даже иммуносупрессивное действие.

Монотерапия рибавирином в дозе 1000–1200 мг/сут. ХВГ С существенно не влияет на уровень вирусемии, однако в 20–55% случаев у больных отмечается нормализация показателей трансаминаз сыворотки. После окончания лечения значения АсАТ и АлАТ сыворотки возвращались к первоначальному.

Комбинированная терапия ИФН и рибавирина способствует более высокому уровню устойчивого полного ответа 78–100% [5]; 66% при 2 и 3 генотипах и 29% — при 1 генотипе [46]; 61% — при 2 и 3 генотипах и 31% — при 1 генотипе [34].

Доказана более высокая эффективность комбинированной терапии в отношении достижения стойкой ремиссии криоглобулинемического васкулита [26].

Период полувыведения ИФН-а составляет 4–16 часов, что определяет необходимость частого введения препарата и сопровождается значительными колебаниями его концентрации в сыворотке. Преодолеть эти препятствия позволяет технология пегилирования — присоединения инертного нетоксичного полимера полиэтиленгликоля (ПЕГ) с целью увеличения периода полувыведения белка за счет снижения почечного клиренса и защиты от протеолиза.

Присоединение ПЕГ увеличивает жизнь ИФН. Единственная еженедельная доза позволяет получить стабильную эффективную концентрацию интерферона в крови и блокировать репликацию вируса. По данным Р.Д.Роскрос, et al. (2000) высота вирусологического ответа при монотерапии ПЕГ-ИФН составляет 30% (16% при 1-м генотипе и 49% — при не 1-м генотипах).

Многочисленные публикации указывают на большую эффективность комбинации ПЕГ-ИФН и рибавирина по сравнению с ИФН и рибавирином. По данным многоцентрового исследования частота стойкого вирусологического ответа у пациентов с 1 генотипом составила 46%, с 2 и 3 генотипами — 76% [34].

Не отмечено существенных различий в безопасности применения ПЕГ-ИФН и стандартного ИФН.

Основные принципы лечения и наблюдения за больными ХВГ С разработаны на согласительных конференциях Национального института здоровья США в 1997, 2002 годы и Европейской ассоциации по изучению болезней печени 1997, 1999, 2002 AASLD, 2004

Длительное и дорогостоящее лечение ИФН, риск развития побочных эффектов, возможный кратковременный и неустойчивый его эффект или полное его отсутствие, диктуют необходимость учитывать наличие или отсутствие противопоказаний и показаний к лечению, а также наличие прогностических признаков, которые позволяют предсказать вероятность ответа на лечение интерферонами.

Многочисленные публикации различных авторов посвящены изучению иммунных механизмов, значению «факторов хозяина» для выявления прогностических критериев эффективности лечения [15].

К неблагоприятным прогностическим факторам эффективности противовирусной терапии HCV-инфекции в настоящее время относят: давнее инфицирование (более 5–10 лет), мужской пол, избыток массы тела, наличие сахарного диабета 2 типа, внепеченочных проявлений, наличие стеатоза и прогрессирование фиброза по данным биопсии печени, а также употребление алкоголя, наркотиков, коинфекция HBV, ВИЧ-инфицирование [15].

Наибольшая резистентность к лечению наблюдается у больных с 1 генотипом HCV [3].

Более или менее длительная перегрузка железом — прогностически неблагоприятный фактор, свидетельствующий о прогрессировании хронического диффузного заболевания печени [10].

Нередко у больных с повышенным уровнем сывороточного железа в отсутствии первичного гемохроматоза при хронических заболеваниях печени обнаруживаются морфологические признаки перегрузки железом. Чем выше уровень железа, тем меньше частота доказанного ответа на лечение. Это признается многими авторами [10]. Такие формы ХВГ С характеризуются более частыми клинико-морфологическими проявлениями активности и повышенной степенью фиброза печени [17]. Анализ многофакторных корреляционных связей позволил прогнозировать наиболее благоприятный результат терапии ИФН ХВГ С у больных с исходным уровнем сывороточного железа от 17 до 22 мкмоль/л [10].

Согласно рекомендации согласительной конференции Европейской ассоциации по изучению болезней печени показаниями к назначению терапии являются: наличие RNA HCV в сыворотке крови, морфологическая

картина гепатита по данным биопсии печени и повышенный уровень аминотрансфераз в сыворотке крови.

Однако остается неоднозначным подход к лечению больных с нормальным уровнем аминотрансфераз ИФН- α [2].

Известно, что многие случаи заболевания протекают клинически латентно с нормальными — субнормальными показателями активности аминотрансфераз [2].

Постоянно нормальный уровень аминотрансфераз при ХВГ С особенно в случае морфологически малоактивного поражения печени, является неблагоприятным прогностическим признаком ответа на терапию ИФН [12].

«Хроническое носительство вируса гепатита С» [18] характеризуется наличием виремии, нормальными показателями сывороточных трансаминаз и отсутствием клинических симптомов заболевания, однако, у большинства вирусоносителей в пунктатах печени выявляются признаки хронического поражения печени.

Морфологическая основа, так называемых латентных форм ХВГ С, бывает неоднородной и способна явиться решающим фактором оценки активности процесса и дальнейшей тактики врача (лечение или только динамическое наблюдение).

Как показало исследование, у больных ХВГ С с нормальным уровнем трансаминаз обзорное гистологическое изучение биоптатов выявило следующие изменения. При полуколичественном анализе с использованием ИГА [40] преобладание форм с низкой активностью (4–8 баллов по шкале Knodell'a) выявлено в 58% случаев, доля умеренно активных (19–20 баллов) случаев — около 26% и минимально (1–3 балла) — 16%. Не было обнаружено ни одного случая «интактной» печени [16].

Не менее трети больных с постоянно нормальным уровнем активности аминотрансфераз имеют умеренную гистологическую активность и нуждаются в противовирусной терапии [16].

По данным S.Sherlok и J.Dooley именно морфологический вариант умеренной гистологической активности является показанием к назначению больным ХВГ С ИФН- α .

Таким образом, гистологическое исследование печени является обязательным для больных ХВГ С с нормальным уровнем трансаминаз [16].

В настоящее время отсутствует единое мнение относительно ведения больных, у которых комбинированная терапия оказалась неэффективной.

Решение о повторной терапии для не ответивших больных должно приниматься с учетом двух основных факторов: вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа при повторном курсе лечения и вероятности развития у больного прогрессирующего фиброза и цирроза печени в течение ближайших 5–10 лет (до появления более эффективной терапии).

Эффективность повторных курсов интерферонотерапии больных, не ответивших на первый курс, низкая, и оптимальная терапия у них пока находится в процессе разработки. Некоторые авторы рекомендуют начинать лечение с высоких доз (6–10 млн. МЕ) три раза в неделю в течение 3 месяцев, после чего в случаях положительного эффекта дозу препарата можно снизить до 3 млн. МЕ в сутки в том же режиме введения, но длительность терапии все равно должна быть не менее 9–12 месяцев [44].

Повторное лечение больных, не ответивших на предшествующую ИФН монотерапию, с помощью ком-

бинации высоких ежедневных доз ИФН (10 млн. МЕ в течение 4 недель, 5 млн. МЕ — 20 недель, 3 млн. МЕ — 24 недели) с рибавирином (1,0–1,2 г/сутки) может быть успешной среди больных, инфицированных HCV генотипа 1 [59].

Комбинированная терапия при рецидиве ХВГ С в 10 раз эффективнее монотерапии ИФН [30].

Последние данные продемонстрировали, что 18% больных, не ответивших на предшествующую стандартную ИФН-терапию (в сочетании с рибавирином или без него), достигают устойчивого вирусологического ответа при лечении ПЕГ-ИФН в сочетании с рибавирином [56].

Однако в настоящее время не существует терапии, эффективной для больных, не ответивших на ПЕГ-ИФН в комбинации с рибавирином. Подход к ведению таких больных основывается на корректировке факторов (прогностических), приведших к отсутствию ответа на лечение.

Довольно сложную группу составляют лица, инфицированные HCV 1-го генотипа и больные с циррозом печени [7].

Более чем у половины больных, инфицированных генотипом 1, не развивается устойчивый вирусологический ответ на терапию.

По данным S.Pol, B.Nalpas, M.Bourliere et al., (2000) для инфицированных генотипом 1b HCV больных комбинирование высоких доз ИФН- α (6 МЕ) и рибавирина в течение 12 месяцев является преимущественным видом лечения с высоким уровнем устойчивого ответа.

Наибольший эффект в лечении 1 генотипа достигнут с разработкой ПЕГ-ИФН. Комбинация ПЕГ-интерферона с рибавирином ведет к элиминации HCV 1b в 55–60% случаев по сравнению с 30–35% — при использовании стандартных комбинаций [6].

Больные с циррозом печени при ВГС хуже реагируют на ИФН чем больные без цирроза, а также чаще развиваются побочные явления.

S.J.Hadziyannis et al. [36] при лечении больных с компенсированным циррозом печени (без клинических осложнений) ПЕГ-ИФН α -2a и рибавирином получили стойкий вирусологический ответ в 50% случаев (41% при 1 генотипе и 73% — при 2 и 3 генотипах).

В другом исследовании только в 11% случаев был достигнут стойкий вирусологический ответ. Такой низкий уровень вирусологического ответа обусловлен включением в исследование пациентов, не ответивших на первичную терапию, а также высоким процентом 1-го генотипа — 89% [57].

При декомпенсированном циррозе печени противовирусная терапия не показана. Единичные данные по лечению данной категории больных свидетельствуют о необходимости назначения минимальных стартовых доз (1,5 МЕ интерферона 3 раза в неделю или ПЕГ-ИФН α -2b 0,5 мг/кг/неделю или ПЕГ-ИФН α -2a 90 мг/неделю плюс рибавирин 600 мг в сутки) с последующим увеличением дозы под контролем клинико-лабораторных показателей [60].

Проведение противовирусной терапии важно для больных с циррозом, ожидающих трансплантации печени. Исчезновение РНК HCV в крови перед пересадкой печени снижает риск рецидива HCV-инфекции после трансплантации (рецидив развивается в 100% случаев при наличии RNA HCV в крови) [32].

В последние годы привлекает внимание исследователей препарат тимозин- $\alpha 1$, зарегистрированный американской фармацевтической фирмой «Sci Clone» (США) под торговым названием задаксин [7].

Задаксин представляет собой синтезированный химическим путем лиофилизат тимозина- $\alpha 1$, по свойствам идентичный человеческому тимозину- $\alpha 1$, который продуцируется в тимусе. Основным механизмом действия задаксина: влияние на рост и дифференциацию Т-лимфоцитов, а также влияние на клетки, инфицированные вирусом (увеличивает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости 1 класса на гепатоцитах). Однако, несмотря на указанные свойства препарата, результаты клинических исследований свидетельствуют о низкой эффективности монотерапии тимозином- $\alpha 1$ у больных ХВГ С [51].

Это послужило предпосылкой для проведения оценки эффективности комбинированной терапии тимозином- $\alpha 1$ и $\alpha 2$ -интерфероном. К.Е. Sherman et al [54] в рандомизированном исследовании сравнили эффективность комбинированной терапии $\alpha 2$ -ИФН и тимозином- $\alpha 1$ и монотерапии $\alpha 2$ -ИФН (в сочетании с плацебо) у больных ХВГ С.

Стойкий биохимический ответ наблюдался в 42% больных в группе больных комбинированной терапии в сравнении с 19% в группе монотерапии. У больных с 1в генотипом ХГС стойкий биохимический ответ выявлен в 35% случаев, для не 1-го генотипа — в 60%. Среди больных, получавших монотерапию ИФН, данные показатели составили 10% и 35% соответственно.

В группе, где применялась комбинированная терапия, отмечалось статистически значимое снижение ИГА по шкале Кноделля от его исходного значения.

По данным Г.Раши [15] стойкий вирусологический ответ наблюдался в 40% случаев при комбинированной терапии задаксином и ИФН. У больных с 1 генотипом стойкий вирусологический ответ установлен в 38% случаев.

При комбинированной терапии число побочных эффектов не увеличивалось. Побочных реакций, требовавших уменьшения дозы препаратов или их отмены, не наблюдалось [15].

В 2004 Р. Andreone et al [20] при проведении рандомизированного контролируемого исследования по эффективности монотерапии ИФН и комбинации ИФН и тимозина- α получены следующие результаты.

Установлена значительно большая эффективность комбинированного применения препаратов, чем монотерапии, для достижения позитивного вирусологического ответа в конце лечения. Однако при последующем 6-месячном наблюдении показано, что устойчивый биохимический и вирусологический ответ не различался между двумя группами.

Таким образом, данный препарат требует дальнейшего изучения. Более высокие дозы и/или длительные курсы лечения, так же как и применение в сочетании с ПЕГ-ИФН, могут повысить вероятность устойчивого ответа на лечение [20].

В ряде исследований изучалась

эффективность ремантадина и амантадина при ХВГ С. Предположительно они нарушают транскрипцию вирусной РНК и блокирует ее мембранные протеины, участвующие в проникновении вируса в клетку.

Результаты монотерапии были неудовлетворительными. В последние годы в ряде европейских стран (Австрия, Германия) официально зарегистрированы схемы тройной терапии ХВГ С, в которые наряду с ИФН- α и рибавирином используются препараты амантадиновой группы — амантадин, ремантадин. Частота полного ответа при таком режиме лечения у больных с не 1в генотипом может достигать 70-75% [33].

По данным отечественных исследователей [11] она составляет около 60% у больных с не 1в генотипом HCV и порядка 50% — с 1в генотипом, не ответивших на монотерапию ИФН или продемонстрировавших рецидив после ее отмены. Нельзя игнорировать и более высокую частоту побочных эффектов при назначении тройных схем.

По данным S. Engler, C. Flechtenmacher, К.Н. Wiedemann et al. [31] стойкий вирусологический ответ при использовании комбинации ИФН, рибавирина и амантадина составил 39%.

В рандомизированном плацебо-контролируемом мультицентровом испытании проведено сравнение эффективности тройной терапии ИФН- α -2а, рибавирином и амантадином (опытная группа) с комбинированной терапией ИФН- α -2а и рибавирином (контрольная группа). УВО отмечали в 52% случаев в опытной группе и в 43,5% — сравнительной группы. Среди больных с генотипом 1 HCV показатели УВО составили 39% и 31% соответственно [22].

В.Н.Ивановской, Н.А.Мальшевым, Е.И.Келли и соавт. (2003) проведено исследование эффективности комбинированной терапии рефероном (3 млн МЕ 3 раза в неделю) с ремантадином (200 мг ежедневно) у больных ХГС. Величина стойкого положительного ответа на лечение составила 48,3%, в том числе у половины с 1 генотипом.

В настоящее время оценка эффективности противовирусной терапии осуществляется в соответствии с рекомендациями консенсуса Европейской группы по изучению гепатита.

Таблица 1

Побочные эффекты, наиболее часто встречающиеся при комбинированной противовирусной терапии ХВГ С [C.L. Brooks, W.M. Rosenberg, 2002]

Побочные эффекты	Частота (%)	Комментарии
Гриппоподобный синдром	70,0	При продолжении терапии интенсивность уменьшается
Гастроинтестинальные симптомы	25,0	Часто преходящие; редко медикаментозная коррекция
Депрессия	32,0-36,0	В зависимости от степени выраженности: наблюдение, медикаментозная коррекция или отмена терапии
Алоpecia	30,0	Часто преходящая
Дисфункция щитовидной железы	5,0	Прекращение лечения
Сухость кожи	20,0	Увлажняющие кремы
Сыпь	20,0-28,0	Медикаментозная коррекция или отмена рибавирина
Фарингит, сухой кашель	10,0-20,0	Часто преходящие; редко медикаментозная коррекция
Одышка, диспноэ	19,0	Может требовать отмены рибавирина или прекращения лечения

Эффективность терапии оценивается по нормализации уровня АЛТ в сыворотке крови и по исчезновению РНК HCV на момент окончания лечения и через 6 месяцев после завершения курса лечения (стойкий ответ).

Ранний вирусологический ответ можно оценить

Возможность развития аутоиммунных нарушений вследствие терапии интерфероном диктует необходимость тщательного наблюдения за больными, как в процессе лечения, так и после него. Появление аутоиммун-

Таблица 2

Коррекция доз препаратов при снижении абсолютного числа нейтрофилов

Абсолютное число нейтрофилов (АЧН)	менее 750 клеток/мм ³	менее 500 клеток/мм ³
Тактика ведения больного	Снижение дозы α -интерферона	Прекращение лечения до возвращения АЧН более чем 1000 клеток/мм ³

только через 3 месяца от начала терапии по наличию или отсутствию HCV RNA в крови [39].

Если больной не отвечает на терапию в течение 3 месяцев лечения, т.е. у него сохраняется гиперферментемия и виремия, то лечение следует отменить или изменить схему. Продолжение лечения в прежнем виде будет неэффективно.

Под влиянием ИФН-терапии у больных развиваются побочные явления, наиболее частым из которых является гриппоподобный синдром. Однако он постепенно самостоятельно проходит. В последующем возможно развитие слабости, повышенной утомляемости, нарушения сна, депрессии, похудания, алопеции, сыпи и сухости кожи и др. (табл.1).

В связи с возможным развитием лейкопении и тром-

бозитопении необходим контроль за гемограммой (табл. 2,3,4). Прием рибавирина может приводить к гемолизу эритроцитов. В первый месяц лечения анализ крови необходимо делать не реже одного раза в 10 дней, а во второй месяц — 2 раза в месяц.

Также рекомендуется ежемесячное обследование больного с определением трансаминаз и других биохимических показателей.

Таблица 3

Коррекция доз препаратов при снижении количества тромбоцитов

Количество тромбоцитов	менее 50000/мм ³	менее 25000/мм ³
Тактика ведения больного	Снижение дозы α -интерферона или отмена терапии при наличии геморрагического синдрома	Отмена терапии

выработку нейтрализующих антител [24].

Для исследований был получен рекомбинантный протеин E1 путем экспрессии его гена в *Escherichia.coli* с последующей очисткой [42].

Таблица 4

Коррекция доз препаратов при снижении уровня гемоглобина

Уровень гемоглобина	менее 100 г/л	менее 85,0 г/л
Тактика ведения больного	Снижение дозы рибавирина или отмена его при наличии сердечно-сосудистой патологии	Отмена рибавирина

Иммунногенность и переносимость протеина E1 вируса гепатита С как вакцины изучалась в 1 Фазе исследований. Здоровым 20 волонтерам вводился рекомбинантный E1, абсорбированный на алюми-

нии, в 0, 3 и 6 недели по 20 мкг. Четвертая (бустерная) доза была назначена 19 субъектам — на 26 неделе. Терапевтическая вакцина хорошо переносилась. Три дозы вакцины индуцировали анти-E1 ответ, который был усилен 4 дозой. Сильный специфический иммунный ответ на E1 был выявлен у всех получивших препарат, кроме одного [41].

PRESENT DAY ANTIVIRAL THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

L.S.Nechaeva, I.V.Malov
(Irkutsk State Medical University)

The scientific review is devoted to analysis of effectiveness of main contemporary antiviral therapy of chronic hepatitis C. The schemes of prescription, predictive factors of effectiveness therapy, adverse events and tactics of observing the patients are given.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Блохина Н.П.* Новые стратегии интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С // Вирусные гепатиты: перспективы и достижения. Информационный бюллетень. — 1999. — № 2(6). — С.11-18.
2. *Богомолов Б.П., Костюнина М.К.* Диагностика и лечение вирусного гепатита С // Клин. мед. — 1997. — Т. 75, № 9. — С.62-64.
3. *Васенко В.И., Плюснин С.В., Киселев А.В. и др.* Эффективность лечения гепатита С у молодых мужчин рефероном — отечественным интерфероном- $\alpha 2$ // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 2. — С.51-58.
4. *Горбаков В.В., Каршиева А.А., Васильев А.П. и др.* О не-

- которых результатах лечения интерфероном- α больных с хроническим гепатитом С // Гепатология сегодня: Мат. 4 Рос. конф., 29-30 марта 1999 г. — Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — №1 (приложение №6). — С.150.
5. *Громова Н.И., Богомолов Б.П.* Клиническая эффективность этиотропной терапии ХВГ С // Клин. мед. — 2003. — Т. 81, № 1. — С.48-51.
6. *Ивашкин В.Т., Буевров А.О.* Клиническая гепатология сегодня и завтра // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 1. — С.4-9.
7. *Ивашкин В.Т., Рахманова С.Ф., Маевская М.В. и др.* Задаксин в лечении больных хроническими вирусными гепатитами С и В // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 4. — С.50-57.

8. Крель П.Е., Никулкина Е.Н., Ильянова А.А. Аутоиммунные нарушения при лечении интерфероном хронических гепатитов В и С и их коррекция // Гепатология сегодня: Мат. 4 Рос. конф., 29-30 марта 1999. — Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 1 (приложение №6). — С.20.
9. Никитин И.Г. Клиника, диагностика и этиопатогенетическое лечение хронического HCV-гепатита: Автореф... дис. д-ра мед. наук. — М., 2000. — 48 с.
10. Никитин И.Г., Кузнецов С.Л., Сторожаков Г.И. Уровень сывороточного железа и результаты интерферонотерапии у больных ХВГ С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 3. — С.32-35.
11. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения // Клин. перспективы гастроэнтерол. и гепатологии. — 2001. — № 3. — С.7-11.
12. Никулкина Е.П., Крель П.Е., Карнов В.В. и др. Опыт противовирусной терапии хронического гепатита с исходно нормальным уровнем аминотрансфераз // Гепатология сегодня: Мат. 4 Рос. конф., 29-30 марта 1999 г. — Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — №1 (приложение №6). — С.32.
13. Павлов Ч.С. Гепатит С: естественное течение и подходы к терапии // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 3. — С.2-6.
14. Плюсин С.В., Васенко В.И., Хазанов А.И. Сравнительная характеристика эффективности и стоимости лечения хронического гепатита С отечественным и зарубежным интерфероном // Клин. аспекты авиационной медицины. — М., 2002. — С.257-259.
15. Рац Г. Комбинированная терапия при хронических вирусных гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5(13). — С.58-65.
16. Серов Н.А., Подымова С.Д., Постникова Т.Н. и др. Морфологическое состояние печени больных хроническим гепатитом при нормальном уровне активности аминотрансфераз // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 4. — С.45-47.
17. Смирнов О.А., Рабоченко В.Г., Ермолаев С.Ю. и др. Гемосидероз печени. Цитаферез в терапии больных ХВГ В и С с морфологическими признаками перегрузки печени железом // Росс. мед. журнал. — 2003. — № 3. — С.11-13.
18. Соринсон С.Н., Корочкина О.В., Жданов Ю.Е. и др. Латентная фаза хронического гепатита С: критерии диагностики и терапевтическая тактика // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Информационный бюллетень. — 1999. — № 1(5). — С.17-21.
19. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш.Шерлок, Дж.Дули. — Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2002. — 714 с.
20. Andreone P., Gramenzi A., Cursaro C. et al. Thymosin-alpha 1 plus interferon-alpha for naive patients with chronic hepatitis C: results of a randomized controlled pilot trial // J. Viral. Hepat. — 2004. — Vol. 11, № 1. — P.69-73.
21. Arif Asma, Levine R.A., Sanderson S.O. et al. Regression of fibrosis in chronic hepatitis C after therapy with interferon and ribavirin // Dig. Disease and Sci. — 2003. — Vol. 48, № 7. — P.1425-1430.
22. Berg T., Kronenberger B., Hinrichsen H. et al. Triple therapy with amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: A placebo-controlled trial // Hepatology. — 2003. — Vol. 37, № 6. — P.1359-1367.
23. Bosma A., F.J.W. ten Kate. Hepatitis c virus infection drugabusers: a serious and long-term problem // Рус. мед. журнал. — 1996. — Т. 4, № 9. — С.569.
24. Brazzoli M., Helenius A., Fount S.K., et al. Folding and dimerization of hepatitis C virus E1 and E2 glycoproteins in stably transfected CHO cells // Virology. — 2005. — Vol. 332, № 1. — P.438-491.
25. Brooks C.L., Rosenberg W.M. Assessment and management of chronic hepatitis C infection // Clinical Medicine. — 2002. — Vol. 2, № 4. — P.302-306.
26. Cacoub P., Lidove O., Maisonneuve T. et al. Interferon-alfa and ribavirin treatment in patient with hepatitis C virus-related systemic vasculitis // Arthr. and Rheum. — 2002. — Vol. 47. — P.3317-3326.
27. Carlsson T., Weiland O., Reichard O. Viral kinetics and treatment response in patients with hepatitis C during induction and standard interferon therapy in combination with ribavirin // Scand. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 37, № 10. — P.1228-1234.
28. Chemello L., Bonetti P., Cavalletto L. The TriVeneto Viral Hepatitis Group. Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a-interferon in chronic hepatitis C // Hepatology. — 1995. — Vol. 22, № 3. — P.700-706.
29. Colombaro P., Baldi M., Randone A. et al. Tailoring of alpha-interferon dose according to virus load increases significantly the primary response rate in HCV genotypes 1b infected patients // Hepatol. — 1997. — Vol. 26, № 4, Pt. 2. — P.716. — P.307A.
30. Davis G.-L., Esteban R., Rustgi V. et al. Recombinant interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for treatment of interferon relapse in chronic hepatitis C // N. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P.1493-1499.
31. Engler S., Flechtenmacher C., Wiedemann K.H. et al. Interferon alfa2a induction therapy in combination with ribavirin and amantadine for the treatment of naive patients with chronic HCV infection // J. Viral. Hepat. — 2004. — Vol. 11, № 1. — P.60-68.
32. Eyerson G.T. Treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis // Rev. Gastroenterol. Disord. — 2004. — Vol. 4, Suppl. 1. — P.S31-S38.
33. Ferenci P. Evaluation of clinical efficacy IFN- α +Ribavirin+Amantadine — therapy in patients with chronic hepatitis C // Amer. J. Gastroenterology. — 1999. — Vol. 6, № 3. — P.1234-1238.
34. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection // New Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347, № 13. — P.975-982.
35. Friuli — Venezia — Giulia (FVG) HCV study Group, Italy. A randomized trial comparing different alpha-interferons at different dose and duration as therapy for chronic hepatitis C // J. Hepatol. — 1997. — Vol. 26, Suppl. 1, C01/107. — P.204.
36. Hadziyannis S.J., Sette H., Morgan T.R. et al. for the Pegasys International Study Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 140. — P.346-355.
37. Haethcote E.J., Shiffman M.L., Cooksley R.K. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P.1673-1680.
38. Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M. The treatment of chronic viral hepatitis // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 336. — P.347-356.
39. Karino J., Toyota H., Sugawara M. et al. Early loss of serum hepatitis C virus RNA can predict a sustained response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C // Am. J. Gastroenterology. — 1997. — Vol. 92. — P.61-68.
40. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // Hepatology. — 1981. — Vol. 18. — P.998-1005.
41. Leroux-Roels G., Depla E., Hulstaert F. et al. A candidate vaccine based on the hepatitis C E1 protein: tolerability and immunogenicity in healthy volunteers // Vaccine. — 2004. — Vol. 13, № 22(23-24). — P.3080-3086.
42. Liu J., Zhu L.X., Kong Y.Y., et al. Purification and application of C-terminally truncated hepatitis C virus E1 proteins expressed in Escherichia coli // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 28, № 11(4). — P.503-510.
43. Marcellin P., Boyer N. Interferon- α therapy for chronic hepatitis C in special patient population // Dig. Dis. Sci. — 1996. — Vol. 41. — P.126-130.
44. Mario V., Iacono O., Camma C. et al. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности высоких доз интерферона при проведении поддерживающей терапии у больных с хроническим гепатитом С // Med. Virol. — 1997. — Vol. 51. — P.17-24.
45. McHutchinson J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C // New Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P.1485-1492.
46. McHutchinson J.G., Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C // Semin. Liver Dis. — 1999. — Vol. 19, Suppl. 1. — P.57-65.
47. Pol S. Хронический гепатит вирусного происхождения. Новая концепция: способность циррозов к реверсии, антифиброзная активность антивирусных препаратов // THS: Rev. Addict. — 2002. — Vol. 4, № 3. — P.729-731.
48. Pol S., Carnot F., Nalpas B. et al. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis // Hum. Pathol. — 2004. — Vol. 35, № 1. — P.107-119.
49. Poynard T., Leroy V., Cohard M. et al. Meta-analysis of interferon randomized trial in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration // Hepatology. — 1996. — Vol. 24. — P.778-789.
50. Poynard T., Marcellin P., Lee S.S. et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P.1426-1432.
51. Rasi G., Di Virgilio D., Mutchnick M.G. Combination thymosin-a1 and lymphoblastoid interferon treatment in chronic hepatitis C // Gut. — 1996. — Vol. 39. — P.679-683.
52. Reichard O., Nurkrans G., Fruden A. et al. Randomised double-blinded, placebo-controlled trial of interferon alfa-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P.83-87.
53. Sherlock S. Antiviral therapy for chronic hepatitis C viral infection // J. Hepat. — 1995. — Vol. 23, № 2. — P.3-7.
54. Sherman K.E., Sjogren M., Creager R. Combination therapy with thymosin-a and interferon for treatment of chronic hepatitis C infection: a randomized, placebo-controlled double blind trial // Hepatology. — 1998. — Vol. 27, № 4. — P.1128-1135.

55. *Shiffman M.L., Hoffmann C.M., Contos M.J. et al.* Рандомизированное контролируемое исследование продолжительности интерферонотерапии среди пациентов с хроническим гепатитом С и персистирующей вирусемией // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 117, № 5. — P.1164-1236.
56. *Shiffman M.L.* Management of patients with chronic hepatitis C virus infection and previous nonresponse // *Rev. Gastroenterol. Disord.* — 2004. — Vol. 4, Suppl. 1. — P.S22-30.
57. *Shiffman M.L., Di Bisceglie A.M., Lindsay K.L. et al.*, for the HALT-C Trial Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126. — P.1015-1023.
58. *da Silveira N.J., Arcuri H.A., Bonalumi C.E., et al.* Molecular models of NS3 protease variants of the Hepatitis C virus // *BMC Struct. Biol.* — 2005. — Vol. 21, № 5(1). — P.1.
59. *Tassopoulos N.C., Tsantoulas D., Raptiopolou M. et al.* A randomized trial to assess the efficacy of interferon alpha in combination with ribavirin in the treatment of interferon alpha nonresponders with chronic hepatitis C: superior efficacy of high daily dosage of interferon alpha in genotype 1 // *J. Viral. Hepat.* — 2003. — Vol. 10, № 3. — P.189-285.
60. *Wiesner R.H., Sorrell M., Villamil F.* International Liver Transplantation Society Expert Panel Report of the First International Liver Transplantation Society Expert Panel Consensus Conference on Liver Transplantation and Hepatitis C // *Liver Trans.* — 2003. — Vol. 9, Suppl. 3. — P.S1-S9.

© САФРОНОВ Д.В., БОГОМОЛОВ Н.И. —

РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННЫЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ И ПЕРФОРАЦИЕЙ

Д.В. Сафронов, Н.И. Богомолов

(Читинская областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. И.Д. Лиханов, отделение колопроктологии, зав. — Л.Г. Пикулина; Читинская государственная медицинская академия, ректор — проф. А.В. Говорин, кафедра госпитальной хирургии, зав. — д.м.н., проф. Н.И. Богомолов)

Резюме. В обзоре литературы приведены данные об эпидемиологии рака ободочной кишки методами хирургического лечения при наличии осложнений. Рассмотрены этапные варианты лечения. Обоснованы способы двухэтапных операций с резекцией кишки с опухолью на первом этапе лечения.

Ключевые слова. Рак ободочной кишки, осложнения, научный обзор.

В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком [20]. На 2000г. по России эта нозология в структуре злокачественных заболеваний занимает 5-ое место [24], а по некоторым источникам выходит на 3, составляет 5,8% с ежегодным темпом прироста 3,35% [7,24]. Смертность от рака ободочной кишки, в структуре смертности от злокачественных заболеваний, занимает 3-е место и составляет — 6,3%, со среднегодовым темпом прироста — 1,02% [32]. Наибольшая заболеваемость и смертность в мире отмечена в Дании, Ирландии, Нидерландах [61]. Считается, что колоректальный рак уменьшает продолжительность жизни человека в среднем на 13 лет [46].

Следует отметить, что, несмотря на совершенствование диагностики, среди впервые выявленных больных (у 60) в 88,9% случаев встречаются осложненные формы заболеваний, а 30-40% — уже имеют отдаленные метастазы [7,47,48], хотя при стадии А по Dukes, возможно местное иссечение опухоли. Даже при отсутствии осложнений операция в 30-50% случаев заканчивается формированием колостомы [8], несмотря на это, результаты лечения остаются неудовлетворительными [22]. Послеоперационная летальность при осложненном раке ободочной кишки остается на цифрах 20-68,7% [3,6,25]. Основная причина летальности — перитонит, эндотоксикоз и, как следствие, — полиорганная недостаточность [4,16,23,29,31] и гнойно-септические осложнения, число которых достигает 6,5-60% [27,50,52]. При опухоли, осложненной перфорацией, прогноз для выживания значительно ухудшается [52], число рецидивов резко возрастает [48]. Имеются сообщения об отсутствии снижения выживаемости при правильной тактике лечения [36].

При правосторонней локализации — правосторонняя гемиколэктомия является общепризнанной операцией. При наличии осложнения, когда неизбежно развитие перитонита, большинство хирургов предпочитают двухэтапную операцию, завершая ее наложением терминальной илеостомы и ушиванием поперечно-обо-

дочной кишки наглухо, по типу операции Гартмана [17,31,37]. Однако некоторые авторы рекомендуют операцию типа Микулича [30,34]. Менее популярны операции Лахей и формирования, при данной локализации, терминолатерального У-образного анастомоза или первичного соустья, с формированием проксимальной кишечной стомы [34]. Таким образом, выполнение двухэтапных операций довольно разнообразно при такой локализации. Однако, при данной локализации наиболее выражена тенденция к выполнению одноэтапных операций даже на высоте декомпенсированной обтурационной толстокишечной непроходимости, что связано с тем, что процесс довольно долго ограничен с одной стороны опухолью, а с другой — баугиниевой заслонкой и полностью уходит с препаратом [3,5,11,18,19,25,31,35,66]. Вместе с тем, непременным условием, по мнению большинства авторов, является наличие резектабельной опухоли и отсутствие перитонита, иначе велика вероятность несостоятельности швов анастомоза. Известны случаи наложения первичного соустья без разгрузочной стомы и в условиях перитонита и даже после перфорации опухоли. Для декомпрессии в данном случае, по мнению большинства хирургов, достаточно назогастроинтестинальной интубации [11,31], летальность при этом составляет 12,5%, причина — перитонит вследствие несостоятельности [3].

Объем операции при левосторонней локализации также всеми признан — левосторонняя гемиколэктомия. Однако в отличие от правосторонней локализации, учитывая высокую послеоперационную летальность при наличии осложнений, золотым стандартом считаются двухэтапные операции [34,42,53]. А эталоном среди них при данной локализации — являются операции типа Гартмана [3,11,18,19,25,28,35,39,40,65]. Этой операции придерживаются большинство хирургов. Операции типа Микулича применяются в основном при локализации в сигмовидной кишке [5,9]. Операции с терминолатеральным У-образным анастомозом, с первично — отсроченным анастомозом менее признаны, од-