

КОМБИНИРОВАННАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ВГВ-ИНФЕКЦИИ

А.А. Суванбеков – аспирант,
Д.Б. Алымбаева – профессор,
А.И. Романенко – зав. каф., профессор
У. Сарымсаков – клинический ординатор,
У.Б. Мусаева – зав. отд. №10 РКИБ

We analyzed all patients with acute viral hepatitis admitted to the State Clinical Infectious Diseases Hospital within 1996 and 2005. The decrease of sick rate with hepatitis and their hospitalization within the last 10 years was also found. Etiological structure of parenteral hepatitis has changed due to compulsory hepatitis B vaccine since 1999. Against the decrease of acute hepatitis B share, the increase of hepatitis C and D was registered. A combination of antiviral therapy is described in this research.

Целью исследования было выявление уровня заболеваемости и процент хронизации при остром вирусном гепатите В (ОВГВ), а также определение оптимальной схемы лечения, максимально снижающей риск хронизации. Кроме того, в задачу входило создание алгоритма мониторинга пациентов, перенесших ОВГ парентерального генеза.

Материалы и методы. В работе использованы материалы официальной регистрации заболеваемости ОВГ с 1995 по 2005 гг. Департамента Госсанэпиднадзора МЗ КР [1]. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 18 488 больных с диагнозом “Острый вирусный гепатит”, лечившихся в РКИБ с 1995 по 2005 гг. В их число вошли 297 пациентов с диагнозом “Острый вирусный гепатит В”, госпитализированных в РКИБ в 2005 г.

Серологическая диагностика ОВГ методом ИФА проводилась в референс-лаборатории вирусных гепатитов СДС (зав. лаб. проф. Р.К. Усманов).

Вирусологическая диагностика (выявление РНК ВГС и ДНК ВГВ в ПЦР, а также генотипирование РНК ВГС) проводилась в Национальной лаборатории СПИД РК (г. Алматы).

Протокол лечения больных. В настоящее время для специфического лечения хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) применяют две группы препаратов (рекомендации ВОЗ): альфа-интерфероны (Роферон-А) и аналоги нуклеозидов (ламивудин). Международные стандарты лечения включают применение Роферона – А по 3 млн. МЕ подкожно через день в течение шести месяцев в сочетании с ламивудином по 100 мг/сутки в течение шести месяцев [2].

В исследование были включены: группы №1 (n=46), №2 (n=50) с диагнозом “ОВГВ, прогрессирующее течение”. В 1-й группе лечение проводили рофероном-А (3млн.МЕ п/к, ч/з день, 20 инъекций) + ламивудином (100 мг/день в течение 40 дней). Во второй группе была проведена базисная терапия без ПВТ.

Этиологическая структура больных ОВГ, госпитализированных в РКИБ с 1996 по 2005 гг.

Год	Больные острым вирусным гепатитом всего	В том числе									
		Острый вирусный гепатит А		Острый вирусный гепатит В		Острый вирусный гепатит С		Острый вирусный гепатит D		Острый недиагностированный вирусный гепатит	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%
1996	3218	1600	49,7	1114	34,6	53	1,6	4	0,1	447	14,0
1997	3025	1770	58,5	657	21,7	32	1,1	8	0,3	558	8,4
1998	3005	1891	62,9	759	25,3	59	1,9	21	0,7	275	9,2
1999	1495	708	47,4	585	39,1	52	3,5	7	0,5	143	9,5
2000	2155	1343	62,3	582	27	79	3,7	22	1,0	129	6,0
2001	1610	992	61,6	424	26,3	78	4,8	26	1,6	90	5,6
2002	1340	737	55	410	30,6	70	5,2	32	2,4	91	6,8
2003	1064	412	38,7	366	34,4	90	8,5	86	8,0	110	10,3
2004	1576	963	61	351	22,3	70	4,4	35	2,2	157	9,96
2005	1104	568	51,4	314	28,4	40	3,6	34	3,0	148	13,4

За десятилетний период наблюдения общее число больных, госпитализированных в РКИБ с диагнозом “ОВГ”, снизилось в 2,9 раза. Интенсивный показатель заболеваемости ОВГ на 100 тыс. населения в Бишкеке также снизился с 285,5 в 1996 г. до 188,9 в 2005 г. [3]. В этиологической структуре более половины случаев (51,4%) среди госпитализированных составляют больные с ОВГА.

Таким образом, преобладающее соотношение (официально регистрируемых) доли энтеральных к парентеральным ОВГ остается прежним. Доля больных с ОВГВ среди госпитализированных в довакцинальный период составила в среднем 30,2%, в поствакцинальный период – в среднем 28,2 %. Отмечается тенденция к снижению уровня заболеваемости ВГВ среди населения республики за счет снижения заболеваемости у детей. В то же время выросла доля больных ВГД с 0,1% в 1996 г до 3% в 2005 г (рис.1).

Аналогично отмечается рост случаев ОВГС среди госпитализированных больных: с 1,6% до 3,6% в 2005 г. (рис. 2).

Уровень заболеваемости ОНДВГ значительных изменений не претерпел. Пациентам с ОВГ, выписанным из стационара, было предложено три уровня обследования (в зависимости от этиологии гепатита).

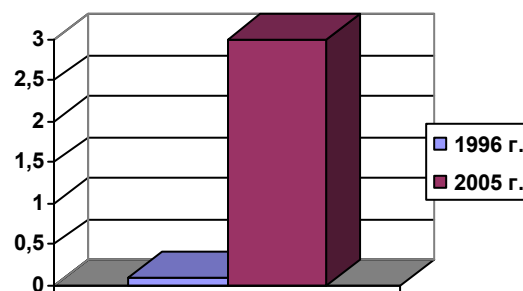


Рис. 1. Рост доли больных гепатитом “Дельта”.

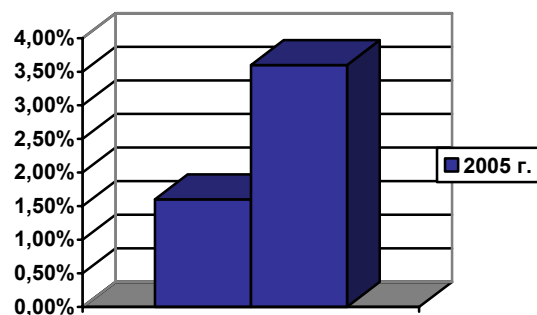


Рис. 2. Рост случаев ОВГС среди госпитализированных больных.

Первый уровень включает биохимические анализы, которые делают через 10 дней после выписки. Второй уровень (через месяц после

выписки) предполагает помимо биохимических тестов анализ крови на маркеры ВГ. Третий уровень, кроме перечисленных выше анализов, включает определение РНК/ДНК вирусов в ПЦР.

Таким образом, исследования, проведенные в 2005 г., позволили установить, что 60,1% случаев ОНДВГ составляют больные с диагнозом ОВГС, у 148 пациентов обнаружены антитела к вирусу гепатита С, через 1–3 месяца они были обнаружены у 89 пациентов. Фактически в 2005 г. доля ОВГС среди госпитализированных составляла 11,7%, а не 3,6%, как было зарегистрировано в материалах официальной отчетности.

Так как к предикторам эффективности на ПВТ при ВГС относится более раннее начало лечения, мы считаем чрезвычайно важным выявление болезни на ранних сроках. Благодаря усовершенствованию системы диспансерного мониторинга за больными ОВГВ, выписанными из стационара, стало реальным проведение эффективной противовирусной терапии с полной элиминацией вируса.

Исследования, проведенные нами в 2003 г., позволили выявить, что между вариантом течения инфекционного процесса ОВГВ и частотой формирования HBsAg-носительства существует прямая корреляционная связь ($r=0,9$). Наиболее высокий уровень хронизации процесса наблюдается при прогрессивном течении процесса [4]. По данным литературы, в

случае саморазрешающегося ОВГВ элиминация HBsAg происходит к шестой–восьмой неделе от начала болезни [5]. Однако исследования, проведенные нами, показывают, что при прогрессивном течении ОВГВ сроки элиминации вируса могут затягиваться до трех месяцев. Так, в 2005 г. с диагнозом ОВГВ было госпитализировано 297 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет. Из них умерло четыре человека (1,4%). У 183 пациентов с ОВГВ через месяц после выписки было зафиксировано полное клинико-вирусологическое выздоровление (61,6%) с элиминацией вируса. У 96 пациентов отмечалась умеренная клинико-биохимическая активность процесса на фоне продолжающейся репликации вируса (в крови выявлялись HBsAg, HBeAg); к третьему месяцу наблюдения состояние больных оставалось без изменений. В 14 случаях (4,7%), через месяц после выписки в крови был обнаружен HBsAg при нормальном биохимическом профиле. Через три месяца от начала болезни у данных больных было зафиксировано полное клинико-вирусологическое выздоровление. К шестому месяцу наблюдений картина оставалась прежней.

Таким образом, самоограничивающийся ВГВ в нашем наблюдении был зафиксирован у 197 пациентов из 297 (66,3%), летальный исход отмечался в четырех случаях (1,4%), хронический ВГВ наблюдался у остальных 96 пациентов (32,3%). Данные представлены на рис. 3.

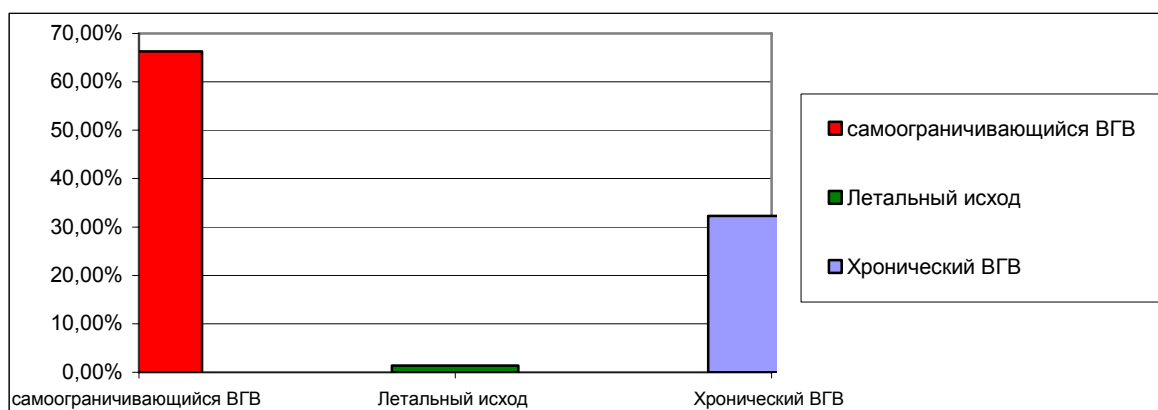


Рис. 3.

В связи с сохраняющейся активностью процесса 46 пациентам была предложена комбинированная ПВТ (Roferon-A по 3 млн. п\к, через день в сочетании с ламивудином по 100 мг\день). Курс лечения составил 40 дней.

В контрольную группу вошли оставшиеся 50 пациентов. Из-за того, что они не имели средств на приобретение лекарств, их госпитализировали. Эти больные получали в стационаре гепатопротекторы (карсил), желчегонные (гепабене), ферментативные препараты (фестал) и инфузионную дезинтоксикацию (5%-ный раствор глюкозы, гемодез, инфузол).

ПВТ пациентам проводили в амбулаторных условиях. Биохимический профиль проверяли каждые 10 дней, серологический и вирусологический (ДНК ВГВ в ПЦР) – один раз в месяц. В группе пациентов, получавших ПВТ, биохимический профиль у всех больных нормализовался к концу первого месяца. И в дальнейшем, в течение года наблюдений, отклонений от нормы зафиксировано не было. У всех 46 пациентов ко второму месяцу исследования отмечалась полная элиминация вируса.

Поскольку пациенты получали лечение амбулаторно, материальные затраты из госбюджета были минимальны. Однако стоимость курса лечения достаточно высока: в расчете на одного больного она составляет 23 тысячи сомов.

В группе больных, не получавших ПВТ, к концу первого месяца наблюдения у 31 пациента (62%) на фоне обычной базисной терапии также отмечалась клинико-биохимическая нормализация инфекционного процесса, у 19 сохранялись клинико-биохимические признаки активности процесса. Ко второму месяцу наблюдения у всех больных в крови был выявлен HBsAg, у троих пациентов была также обнаружена ДНК ВГВ в ПЦР и отмечалась биохимическая активность процесса.

Элиминации вируса в группе больных ОВГВ, не получавших ПВТ, ни в одном случае мы не наблюдали. Пациенты данной группы провели в стационаре $20 \pm 1,5$ дня, а затем продолжали лечение амбулаторно. Стоимость пребывания одного койко-дня в гепатологическом отделении составляет 157 сом (на одного больного), 20-дневное пребывание в стационаре одного больного государству обходится в

среднем 3140 сом. Так как элиминации вируса в данном случае не удалось добиться, в дальнейшем регоспитализации не исключаются. Кроме того, эти больные пополнили число хронических больных ВГВ, имеющих в республике, а также вероятных источников инфекции.

Обсуждение. Снижение уровня заболеваемости ОВГ среди населения КР, зафиксированное за десятилетний период наблюдения, является несомненным критерием эффективности государственных программ профилактики данных инфекций. В целом эпидемический процесс ВГ сохраняет характерное для стран Центральной Азии преобладание энтеральных гепатитов над парентеральными. Однако кардинально меняется этиологическая структура парентеральных гепатитов. Введение плановой вакцинации новорожденных с 1999 г. привело к снижению доли ОВГВ среди госпитализированных с 39,1% до 28,4% в 2005 г.

В то же время отмечается рост доли Дельта-гепатита. По сравнению с началом исследования число больных увеличилось в 30 раз (с 0,1 до 3,0%). Возможно, частично это обусловлено тем, что в республике имеется большое число хронических больных ВГВ-инфекцией, и, соответственно, имеются условия для суперинфицирования ВГД. Заметно увеличился процент больных ОВГС среди госпитализированных. Усовершенствованная нами система диспансерного наблюдения за больными ОВГ позволила выявить, что в 2005 г. истинный уровень заболеваемости ОВГС составлял 11,7%.

Поскольку эпидемический процесс при ВГ характеризуется многофакторностью, для наиболее эффективной профилактики данной инфекции необходимо учитывать все звенья процесса. В странах с низким уровнем заболеваемости ВГВ-инфекцией (Северо-Западная Европа, США) уровень носительства HBsAg не превышает 2% [6]. У населения в данных странах ВГВ-инфекция в 95% случаев имеет самоограничивающийся характер, т.е. заканчивается к концу года формированием анти-HBs [7]. Соответственно, программа лечения ВГВ-инфекции в остром периоде зависит от тяжести процесса, но не предусматривает ПВТ.

Среди госпитализированных в РКИБ 297 пациентов с ВГВ-инфекцией (данные 2005 г.) к шестому месяцу после выписки из стациона-

ра у 96 (32,3%) в крови сохранялись маркёры репликации вируса (HBsAg, HBeAg, DNA HBV). Самоограничивающаяся ВГВ-инфекция в нашем наблюдении имела место лишь в 66,3% случаев.

В свете общепринятой на сегодняшний день вирусно-иммуногенетической концепции патогенеза ВГВ-инфекции можно предположить, что на характер инфекционного процесса оказывает влияние и генетический фактор, однако это нуждается в дальнейшем исследовании.

В последнее время появляется все больше данных о влиянии генотипов вируса на особенности течения и исходы ВГВ-инфекции [8]. Известно, что генотипы от А до G неравномерно распространены на земном шаре, однако в Кыргызстане данный вопрос ещё не изучен.

В настоящее время стандарты ПВТ при ВГВ-инфекции в острой фазе не разработаны. Широкое распространение данной инфекции на территории республики, высокий уровень хронизации, низкая эффективность лечения в хронической фазе обосновали необходимость проведения ПВТ при ВГВ-инфекции для предотвращения хронизации. Наиболее эффективна ПВТ при лечении ВГВ-инфекции в фазе репликации [9]. Система диспансерного мониторинга за больными ОВГ, усовершенствованная нами в РКИБ, позволяет уловить категорию больных с затяжным течением ВГВ с высоким риском хронизации.

Согласно Европейскому консенсусу по лечению ВГВ-инфекции, в фазе репликации рекомендуется комбинация препаратов группы альфа-интерферона в сочетании с ламивудином [10]. В нашем наблюдении 46 пациентов с ВГВ через шесть месяцев после перенесенной острой фазы получили короткий курс комбинированной ПВТ. Клинико-вирусологическое выздоровление у всех 100% пациентов наблюдалось к окончанию курса лечения (т.е., через два месяца). Сероконверсия HBsAg наблюдалась лишь через год после окончания лечения.

В параллельно обследуемой группе пациентов с ВГВ-инфекцией, не получавших ПВТ, элиминации вирусной инфекции ни в одном случае не наблюдалось ни через шесть месяцев, ни через год после начала лечения.

Полученные нами данные позволили сделать вывод, что для больных с прогрессирующим течением ВГВ-инфекции комбинированная ПВТ является оптимальным методом лечения, позволяющим избежать хронизации инфекционного процесса.

Литература

1. Бюллетень СЭЗ. – Бишкек, 1995–2006.
2. Малаева Г.Д., Нурматов З.Ш., Темиргалиева Б.К. и др. Обзор состояния проблемы вирусных гепатитов в Кыргызской Республике // Актуальные проблемы парентеральных инфекций: Материалы международной научно-практической конференции. – Бишкек, 2005. – С. 19–31.
3. Бюллетень СЭЗ. – Бишкек, 2005.
4. Алымбаева Д.Б., Суванбеков А.А., Романенко А.И. Противовирусная терапия ОВГВ // Актуальные проблемы парентеральных инфекций. – Бишкек, 2005. – С. 120–125.
5. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. – СПб., 1996. – 89 с.
6. Aggarwal R., Ranjan P. Preventing and treating hepatitis B infection // BMJ. – 2004. – 329. – P. 80–86.
7. Бондаренко А.Л. Исходы и лечение хронического гепатита В // Инфекционные болезни. – 2005. – № 4. – С. 44–52.
8. Kao J.H., Chen P.J., Lai M.Y. et al. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B infection // J. Clin. Microbiol. – 2002. – V. 40. – 1207 p.
9. Craxi A., Bona D.D., Camma C. Interferon alfa for HBeAg positive chronic hepatitis B. systematic review // Proceeding of EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. – 2002.
10. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B // J. Hepatol. – 2003. – V. 39. – P. 3–25.