

УДК: 616.36 – 002 (575.2) (04)

ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИММУНОМОДУЛЯТОРАМИ

И.Г. Бычкова – аспирант

Д.Б. Алымбаева – докт. мед. наук, проф.

А.И. Романенко – докт. мед. наук, проф.

Г. Маметова – аспирант

HCV infection is one of the most urgent problems for medicine all over the world. As to Kyrgyzstan it is not yet studied to the full. The features of current state of HCV infection are shown in this paper.

Вирусный гепатит С (ВГС) является одной из наиболее актуальных проблем для здравоохранения практически всех стран вследствие повсеместной распространенности, тенденции к росту заболеваемости и отсутствию специфической профилактики [1, 15].

Актуальность данной проблемы обусловлена и тем, что ВГС (HCV-инфекция) нередко приводит к развитию хронического гепатита, первичной гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени [1–3].

Для Кыргызской Республики проблема HCV-инфекции является до конца не изученной. В единичных исследованиях, проведенных Р.К. Усмановым [1995], выявлена инфицированность населения вирусом гепатита С. К тому же в работе М.М. Абдыкеримова [2001] установлена устойчивая тенденция к росту заболеваемости ВГС на территории республики.

Особенности течения ВГС-инфекции, а именно высокая склонность к хронизации, побуждает к поиску оптимальной схемы лечения данной патологии. Единственным препаратом, рекомендуемым ВОЗ для лечения больных ВГС-инфекции, являются препараты интерферона. Однако высокая стоимость лечения, наличие побочных эффектов интерферонотерапии и относительная низкая эффектив-

ность лечения привели к тому, что ряд российских исследователей предлагает использовать как альтернативный вариант лечение интерферонотерапией [13, 14].

В связи с этим целью данного исследования является сравнительная характеристика отдаленных исходов HCV-инфекции при различных методах лечения (комбинированная терапия производными интерферона с аналогами нуклеозидов, применение стимуляторов синтеза эндогенного интерферона в сочетании с аналогами нуклеозидов и без применения противовирусной терапии).

Материалы и методы. Методом рандомизации было обследовано 25 больных, которые были распределены на 3 терапевтических группы: больные 1 группы получали производные альфа-2 интерферона по схеме: роферон – А (Hoffman – LaRoche, Швейцария) 3 млн. МЕ в/м через день в комбинации с рибавирином (Hoffman – LaRoche, Швейцария) 800 мг/сут в течение 6 месяцев; 2 группа получала интерферонотерапию: циклоферон (Полисан, Россия) по схеме: 2,0 мл в/м в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни, а затем 1 раз в 5 дней до 6 месяцев в комбинации с рибавирином (Getz, Пакистан) 800 мг/сут в течение 6 месяцев; больные 3 группы не получали противовирусную терапию. Все три группы наблюдались в тече-

ние одного года после окончания лечения. Группы были идентичны по полу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний. Возраст исследуемых больных от 17 до 54 лет.

Из методов обследования применялись рутинные биохимические тесты, определялись маркеры ВГ методом ИФА с использованием тест-систем 3 поколения (Vecter, Россия), а также вирусологические исследования – определение РНК вируса гепатита С методом ПЦР (исследования проводились в референс-лаборатории вирусных гепатитов СДС Н.В. Кобыльниковым). Титр антител к вирусу гепатита С определяли косвенным методом соотношения оптической плотности сыворотки исследуемого больного к контролю. Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики.

Для оценки эффективности терапии были использованы критерии, рекомендуемые Европейской группой по изучению заболеваний печени (1996): первичная ремиссия – нормализация уровня АЛТ в ходе лечения, подтвержденная двумя последующими анализами с интервалом в месяц; стабильная ремиссия – нормализация уровня АЛТ в первые 6 месяцев после лечения.

Результаты и обсуждение. У наблюдаемых нами больных отмечалось развитие астеновегетативного синдрома у 100% больных, болевого у 71,5%, у половины больных наблюдался диспепсический синдром, у 23,8% пациентов были проявления геморрагического синдрома в виде носовых кровотечений. Желтушный синдром наблюдался у 42,9%, а у 4,7% отмечалась полиморфная эритема, гепатомегалия регистрировалась у всех больных.

Клинические данные были подтверждены УЗИ печени, у всех больных определялись признаки хронического гепатита: эхоструктура паренхимы печени повышенной эхоплотности, паренхима неоднородная, мелкозернистая, внутрипеченочные ходы и протоки не расширены, сосудистый рисунок обеднен.

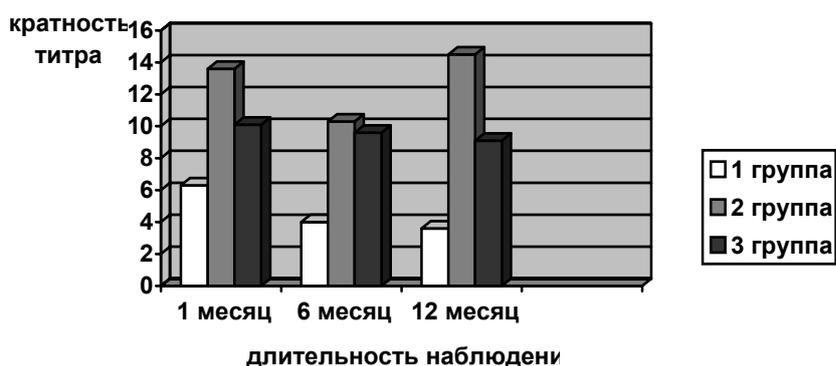
Длительность астеновегетативного синдрома у больных 1 группы составляла в сред-

нем 6 дней, в то время как у больных 2 группы – 9, а в 3 (контрольной) группе – 5 дней. Проявления диспепсического синдрома во всех группах наблюдались в первые 3 дня нахождения в стационаре. Боли в правом подреберье у больных 1 и 3 группы отмечались в течение 5 дней, во 2 группе – 7 дней, носовые кровотечения прекращались к 4-му дню у всех групп больных. Длительность пребывания в стационаре составила 8 койко-дней у больных 1 группы, у 2 – 20 койко-дней, больные же 3 группы находились в стационаре 7 дней.

Ранние побочные эффекты в виде гриппоподобного синдрома отмечались у всех больных 1 группы в течение первых трех инъекций, что коррелирует с литературными данными [1-5]. Важно отметить, что уровень активности АЛТ на фоне проводимой терапии в 1 группе нормализовался на 8-й день, во 2 – на 19, в группе больных, не получавших противовирусную терапию, на 7-й день.

Результаты, полученные нами, показывают, что при терапии альфа-2 интерфероном с рибавирином происходит более быстрая нормализация АЛТ по сравнению с больными, получавшими лечение интерферонами с рибавирином. Интересно отметить, что у больных, не получавших противовирусную терапию, также наблюдалась быстрая нормализация биохимического профиля. Однако, как известно [1, 3], уровень активности АЛТ, во-первых, не является критерием выздоровления, во-вторых, для вирусного гепатита С характерен ундулирующий тип биохимического профиля. Основным же критерием эффективности проводимой терапии является не клинико-биохимический, а вирусологический профиль, т.е. снижение титра а – HCV IgG на фоне стабильной ремиссии и отрицательные результаты РНК вируса при проведении ПЦР, а также отсутствие дальнейшего прогрессирования процесса по данным УЗИ. Результаты лечения больных всех трех групп представлены в таблице.

	1 группа		2 группа		3 группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Перв. ремиссия	11	100	8	100	6	100
Стаб. ремиссия	7	63,6	2	25	–	–
Отсутствие эффекта от лечения	4	36,4	6	75	6	100



Динамика серологического профиля у наблюдаемых групп больных

Из приведенного рисунка и таблицы очевидно, что число пациентов, у которых удалось добиться стабильной ремиссии, было достоверно выше в 1 группе (больные получали комбинированную терапию рофероном А в сочетании с рибавирином) по сравнению с больными 2 группы (получали комбинированную терапию циклофероном в сочетании с рибавирином), в 3 группе стабильной ремиссии не удалось добиться ни у одного больного, что соответствует рекомендациям ВОЗ и Европейской группы по изучению заболеваний печени и подтверждается литературными данными [3–6, 8, 9]. Отсутствие эффекта от проводимой противовирусной терапии в 1 группе обусловлено либо генотипом вируса HCV 1b, либо высокой виремией [7].

Двое пациентов из 8 (2-я группа) были регоспитализированы через 1–2 месяца после прекращения лечения с биохимически-вирусологическим обострением. Мы полагаем, что это обусловлено истощением эндогенных запасов интерферона.

Таким образом, результаты нашего исследования выявили, что все больные с хроническим вирусным гепатитом С нуждаются в 100% противовирусной терапии. Однако в работе И.А. Отмаховой с соавторами [7] утверждается, что циклоферон (интерфероноген) не может быть отнесен к средствам противовирусной терапии. Мы же полагаем, что полностью отрицать лечение интерферонами неправомерно, поскольку за больными 2 группы отсутствовал длительный вирусологический контроль.

Таким образом, единственным методом, сдерживающим прогрессирование инфекционного процесса при хроническом вирусном гепатите С, является комбинированная противовирусная терапия аналогами нуклеозидов в сочетании с производными интерферона.

Литература

1. *Виноградова Е.Н.* Вирусные гепатиты В и С (проблемы диагностики и терапии): Дис. ... докт. мед. наук. – СПб, 1997.

2. Горбаков В.В. Острые вирусные гепатиты // Практик. врач. – 2001. – №17. – С.6–10.
3. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. Новые лекарственные средства в терапии вирусных гепатитов // Консилиум – медикум. – 2001. – №1(3/N). – С. 1–7.
4. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Аспель Ю.В., Романцов М.Г. Циклоферон в терапии вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции / НИИ эпид. и микробиол. им. Н.Ф. Гамалея. – СПб., 1999.
5. Крель П.Е. Противовирусная терапия хронических заболеваний печени // Росс. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктол. – 1997. – VLL (1).
6. Лучиев В., Жаров С., Шахмарзанов М. Фарм. вестник РГМУ. – 2002. – С. 21–23.
7. Отмахова И.А., Корочкина О.В., Птицына Ю.С., Новиков В.В. Значение растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD 38 и sHLAI-b 2-m) при острой и хронической формах вирусного гепатита С. НГМА // Вестник ННИИ иммунологии и микробиологии. – 2000. – С. 9–12.
8. Подымова С.Д. Проблема хронических вирусных гепатитов (диагностика и лечение) // Росс. мед. журн. – 1996. – №11. – С. 74–77.
9. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – 2-е изд. – СПб.: Теза, 1998. – 131 с.
10. Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M. the treatment of chronic viral hepatitis // N Engl J Med. – 1997. – V.336 (5). – P.347–356.
11. Lam N., Meumann A.U. et al. Dose - dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alpha // Hepatol. – 1997. – V.26. – P. 226–231.
12. Pol S., Vallet – Picharot A., Fontain H. Hepatitis C and human immune deficiency coinfection at the era of highly active antiretroviral therapy // J.Viral Hepat. – 2002. – Jan 9 (1). – P.4–8.
13. Scef L., Buskell-Bales Z., Wright N. et al. Long-term mortality after transfusion non-A, non-B hepatitis // N Engl J Med. – 1991. – V.327. – P. 1906–1911.
14. Sherlock Sh. and Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 3 edition. – Blackwell: Science, 1996. – P. 323–330.
15. Vogel M. Acute HCV infection in "Chronic HCV infection". – Vienna, 1995. – P. 24–25.