

УДК 616.36 – 002.1/2 (575.2) (04)

**ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЫ
ИНФЕКЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОВАРИАНТАХ
ВИРУСА ГЕПАТИТА С**

И.Г. Бычкова – аспирант,
Д.Б. Алымбаева – докт. мед. наук,
А.И. Романенко – докт. мед. наук

The problem of virus hepatitis C (HCV) is actual for Kyrgyzstan and for other countries. That is connected to growth of its disease, absence of specific preventive maintenance and low efficiency of existing methods antiviral therapy. Recently it connects low efficiency of interferon therapy with genotype 1b and duration of infectious process. Therefore in the given work we have decided to reveal dependence of efficiency of interferon therapy on a phase of infection at various virus hepatitis C genotypes.

Проблема вирусного гепатита С (ВГС) актуальна как для Кыргызстана, так и для других стран. Это связано с ростом заболеваемости, отсутствием специфической профилактики и низкой эффективностью существующих методов противовирусной терапии.

Одни исследователи считают, что низкая эффективность интерферонотерапии (ИФН-терапии) наблюдается у пациентов с генотипом 1b [1–4], другие полагают, что у больных хроническим ВГС (ХВГС) при длительном течении болезни появляются несколько квазивидов вируса, что, вероятно, снижает эффективность ИФН-терапии в хронической фазе [1, 3].

По данным М.М. Абдыкеримова [5], уровень заболеваемости острым ВГС (ОВГС) в этиоструктуре других вирусных гепатитов составляет 3,7%, однако по данным Госкомстата Кыргызской Республики число носителей ВГС возрастает и этих больных следует расценивать как больных ХВГС.

В связи с этим **цель** работы – обнаружение зависимости эффективности ИФН-терапии от фазы инфекции при различных геновариантах вируса гепатита С.

Материалы и методы. Обследовано 105 пациентов с диагнозом острый и хронический гепатит С, госпитализированных в РКИБ г. Бишкек с 2001 по 2003 г. Среди них мужчин было 58, женщин – 47; возраст больных составлял от 18 до 70 лет. Было выделено три группы пациентов. Первая и вторая группы (по 35 больных с острым и хроническим вирусным гепатитом С соответственно) получали комбинированную противовирусную терапию: Роферон-А (Hoffman-La Roch, Швейцария) по 3 млн МЕ внутримышечно через день в сочетании с рибавирином (Hoffman-La Roch, Швейцария) по 800 мг/сутки в течение 24 недель. Третья группа – 35 больных с острым вирусным гепатитом С не получали противовирусную терапию. Длительность наблюдения составила два года с момента окончания лечения.

Диагноз вирусного гепатита С был подтвержден методами ИФА с использованием тест-систем третьего поколения (Вектор Бест, Россия) и тест-систем для проведения ПЦР (АмплиСенс, Россия), праймеры были предоставлены референс-лабораторией CDC (США, Атланта). Генотипы вируса (1a, 1b, 2, 3a) определяли у 42 РНК-позитивных больных тест-системами для генотипирования (АмплиСенс, Рос-

сия). Кроме того, всем больным проводили рутинные биохимические и инструментальные анализы исследования. Вирусологическую и серологическую идентификацию вируса гепатита С определял в референс-лаборатории вирусных гепатитов CDC в.н.с. Н.В. Кобыльников.

Для оценки эффективности терапии для больных с ХВГС были использованы критерии, рекомендуемые Европейской группой по изучению заболеваний печени (1996):

- первичная ремиссия – нормализация уровня трансаминаз в ходе лечения, подтверждаемая двумя последующими анализами с интервалом в месяц.
- стабильная ремиссия – нормализация уровня АЛТ в первые 6 месяцев после лечения.

Кроме того, динамика титра антител и отрицательный вирусологический контроль.

В работе использованы официальные материалы заболеваемости вирусными гепатитами Департамента государственного санитарно-эпидемиологического надзора, а также форма 1 Госкомстата Кыргызской республики за 1999–2002 г.

Результаты и обсуждение. При проведении генотипирования РНК ВГС-положительных сывороток, взятых у больных с диагнозом вирусный гепатит С, было получено 42 положительные пробы, среди которых была обнаружена следующая картина: генотип 1a был определен у 5 больных, генотип 1b – у 15, генотип 2 – у 7, у 8 больных – генотип 3a и смешанные генотипы у 7 больных (рис. 1).

Клиническая картина пациентов с манифестированным ОВГС (больные 1 и 3 группы) протекала типично, с развитием интоксикационного, иктеричного и цитолитического синдромов [2, 6]. У 100% больных 2-й группы, независимо от генотипа вируса, в клинике наблюдался астеновегетативный синдром и тяжесть в правом подреберье, умеренные проявления желтушного синдрома у 12 (34,3%) больных, а умеренная гепатомегалия – у 10 (28,6%).

У больных 1 группы, получавших комбинированную противовирусную терапию, длительность интоксикационного синдрома составляла 8 дней, у больных 3 группы – 5 дней, что обусловлено развитием гриппоподобного синдрома при использовании ИФН-терапии [7, 8].

Желтушный период у больных 1 группы длился 10 дней, у больных 2 группы – 7, а в 3 группе – около 18–20 дней. У пациентов 2 группы тяжесть в правом подреберье и гепатомегалия проходили к концу 1 недели интерферонотерапии, а проявления астеновегетативного синдрома – к 10-му дню.

Таким образом, клиническая картина у пациентов, получающих комбинированную противовирусную терапию, нормализовалась быстрее по сравнению с пациентами, находящимися на базисной терапии.

Нормализация биохимических показателей у всех больных 1 группы регистрировалась на 10-й день лечения, а у 34 (97,1%) – к концу 2 года наблюдения. Лишь у одного (2,9%) больного наблюдалось клинико-биохимическое обострение через год после лечения (рис. 2).

Среди пациентов 2 группы показатели АЛТ приходили в норму так же, как и у пациентов 1 группы, к 10-му дню. Но по окончании терапии у 20 пациентов с генотипом 1b сразу наступало биохимическое обострение, а среди пациентов с генотипом 1a, 2 и 3a наблюдалась стабильная нормализация трансаминаз. У одного пациента с генотипом 3a обострение процесса отмечено через 6 месяцев после проведенной терапии (рис. 3).

В 3 группе пациентов уровень трансаминаз нормализовался на 20–25-й день, но у 31 больного (88,6%) в течение наблюдения отмечалось волнообразное колебание уровня АЛТ, а у 4 (11,4%) показатели цитолиза оставались в норме (рис. 4).

Таким образом, как показали наши исследования, стойкая нормализация трансаминаз наблюдалась у 97,1% пациентов 1 группы и у 34,8% пациентов 2 группы (при генотипах 1a, 2, 3a), в то время как у пациентов с генотипом 1b биохимическое обострение процесса развивалось сразу же после отмены терапии, что соответствовало данным литературы [2, 3]. У 88,6% больных контрольной группы процесс перешел в хроническую фазу.

Что касается оценки серологического профиля, то в 1 группе больных антитела класса G (анти-IgG), титры которых были

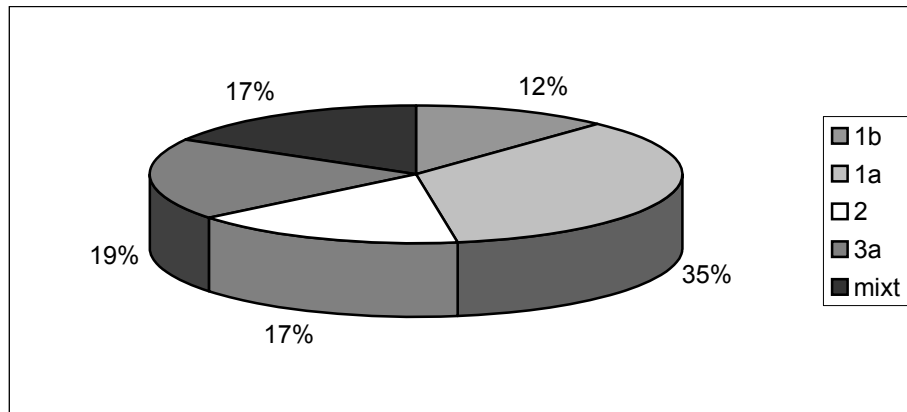


Рис. 1. Распространенность генотипов вируса гепатита С в Кыргызстане.

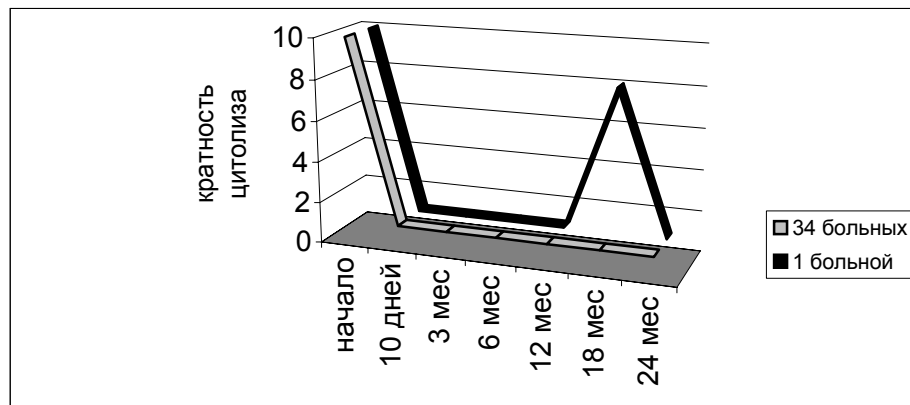


Рис. 2. Биохимический профиль больных 1 группы.

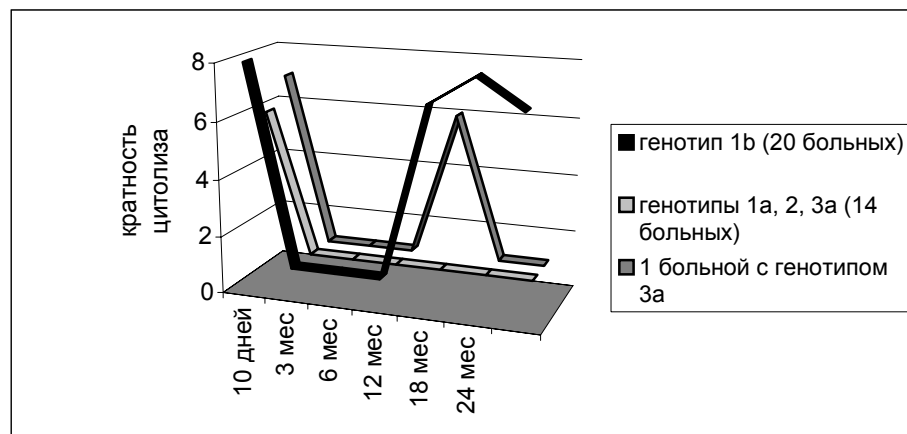


Рис. 3. Биохимический профиль больных 2 группы.

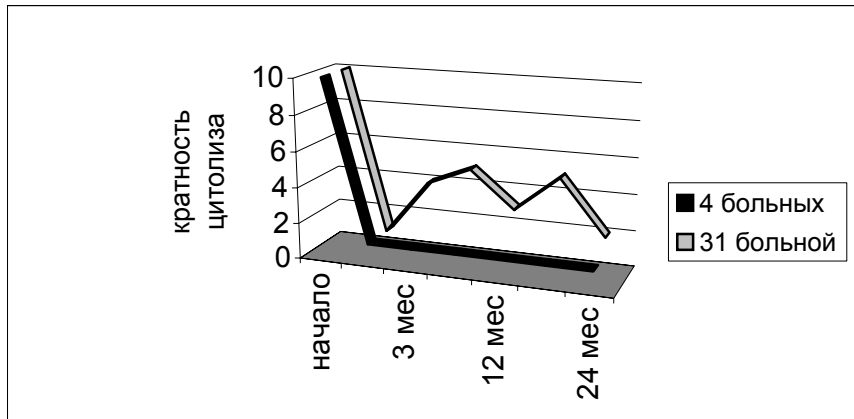


Рис. 4. Показатели цитолиза больных 3 группы.

высокими к началу лечения, перестали обнаруживаться в крови через год после окончания лечения. Во 2 группе пациентов, независимо от генотипа, титры (анти- HCV IgG) оставались высокими в течение всего наблюдения. Аналогичные результаты отмечены и у больных 3 группы. Следовательно, хороший серологический ответ на проведение ИФН-терапии был у больных 3 группы.

При оценке вирусологического профиля к концу второго года наблюдения у всех больных уровень РНК ВГС в сыворотке крови был отрицательным, что свидетельствует о прекращении виремии.

По данным УЗИ у больных 1 и 2 группы процесс не прогрессировал, в то время как у 31 (88,6%) больного 3 группы сформировался хронический гепатит.

Таким образом, у 34 пациентов (97,1%) к концу наблюдения было установлено клинико-вирусологическое выздоровление, а у одного пациента из этой группы было клинико-биохимическое обострение.

У пациентов с генотипом 1a, 2 и 3a наблюдалась стабильная ремиссия, лишь у пациента с генотипом 3a через 6 месяцев после терапии отмечено биохимическое обострение процесса. У 20 больных с генотипом 1b после прекращения лечения начиналось обострение.

В контрольной группе больных, не получивших противовирусную терапию из 35 у 31 (88,6%) ко второму году наблюдения состояние было расценено как хронический ви-

русный гепатит С умеренной активности, а у 4 пациентов отмечалась стабильная ремиссия.

Таким образом, назначение комбинированной противовирусной терапии в острую фазу инфекции является наиболее эффективным, независимо от генотипа вируса.

Литература

1. Блохина Н.П. Новые стратегии интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С // Вирусные гепатиты. – 1999. – Т. 2. – №6. – С. 11–18.
2. Знойко О.О. Острый вирусный гепатит С: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1994. – 24 с.
3. Hwang S. I., Lee S.D., Lu R.H. et al. Hepatitis C viral genotype influences the clinical outcome of patients with acute posttransfusion hepatitis C // J. Med. Virol. – 2001. – V. 65(3). – P. 505–509.
4. Leung N.W. Management of viral hepatitis C // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Feb. – 17 Suppl. – P. 146–154.
5. Абдыкеримов М.М. Эпидемиологические и клинические аспекты острого вирусного гепатита С: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Бишкек, 2003. – 23 с.
6. Беляева Н.М. Вирусные гепатиты – прошлое и будущее // Болезни органов пищеварения. – 2002. – Т. 4. – №2. – С. 39–45.
7. Горбаков В.В. Современные подходы к диагностике и лечению вирусного гепатита С // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 1998. – №5. – С. 61–67.
8. Крель П.Е. Противовирусная терапия хронических заболеваний печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 1997. – №1. – С. 84–88.