

Суранбаева К. С.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (ИНТЕРАЛЬ, РИБАВИРИН) У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

G.S. Suranbaeva

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY (INTERAL, RIBAVIRIN) IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

УДК: 616.548/9.004

В работе приведены оценка клинической эффективности российского противовирусного препарата Интераль при хроническом вирусном гепатите С.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, клиника, Интераль, лечение, исход.

In work are resulted an estimation of clinical efficiency of russian antiviral medicine "Interal" at a chronic viral hepatitis C.

Key words: the chronic viral hepatitis C, clinic, Interal, treatment, an outcome.

Общеизвестно, что вирусный гепатит С (ВГС) принимает, так называемое, первично-хроническое течение и обнаруживается, как правило, при случайном обследовании. В связи с этим лечение хронического гепатита С (ХГС) приобретает не только медицинское, но и социальное значение.

В настоящее время ведущими средствами в терапии ХГС остаются интерфероны, и в первую очередь, препараты рекомбинантного интерферона альфа (IFN – а) -реаферон, реалдирон, виферон, роферон, интрон А и другие. Антивирусный эффект их заключается в том, что синтезированные под влиянием IFN ферменты и

ингибиторы блокируют процессы транскрипции и трансляции вирусного генома и индуцируют каскад реакций, приводящих в конечном счете к дегенерации вирусной РНК. IFN - ? обладает широким спектром иммунологической активности: стимулирует фагоцитоз, активность NK- клеток, выработку цитокинов, эффекторных клеток иммунной системы, усиливает экспрессию продуктов генома МНС I класса и т.д. (Ершов Ф.И, 1996; 2005).

Критериями эффективности терапии служат нормализация биохимических показателей, исчезновение РНК HCV и снижение активности процесса фибро-зирования в ткани печени. Эффективность данной терапии зависит от многих факторов: активности воспалительного процесса, уровня вирусной РНК HCV, генотипа вируса (Учайкин В.Ф. 2003).

В США и Европейском союзе для лечения гепатита С применяют рекомбинантный интерферон альфа-2 и рибавирин, производимые компаниями Schering-Plough и Roche. Цена данных препаратов крайне высока - стоимость курса лечения одного больного ХГС (генотип 3а) Интроном и Ребетолом (рибавирин) составляет 5тыс. долл. США, а при использовании пегилированного интерферона (Пегинтрон) -12 тыс. долл. США (Лобзин Ю. В., 2005).

Интерферон альфа-2 (Интераль) российского производства значительно дешевле зарубежных

аналогов. Небольшое количество публикаций об эффективности и безопасности отечественных интерферонов (интераль) в комбинации с рибавирином и их доступная стоимость побудили нас к выполнению данного исследования.

Целью настоящего исследования была оценка эффективности российского противовирусного препарата Интераль в комбинации с рибавирином у больных с генотипами HCV 2 и 3. Изучение влияния на биохимические показатели, а также выяснение переносимости и анализ побочного действия этого препарата.

Длительность и сроки выполнения исследования

Исследование было начато в мае 2008г.

Окончание исследования март-апрель 2011г.

Критерии включения больных в данное исследование:

- Больные ХГС в фазе репликации (выявление РЖ HCV, генотипы 2 и 3а);

- Длительность заболевания ХГС менее 6 лет.

- Уровень активности АлАт, превышающий норму в 1,5 и более раз;

- Отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы исследования

Всего в исследование было включено 62 человек.

Распределение больных по клиническим базам было

таковым:

- НПО "Профилактическая медицина" (36 чел.)

- Республиканская клиническая инфекционная больница (6 чел.)

- Ошская областная объединенная клиническая больница (20 чел.)

Перед началом курса терапии всем больным был проведен углубленный клинико-лабораторный мониторинг (клинический осмотр; клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение АлАТ, АсАТ, билирубина, тимоловой пробы, общего белка и фракций, протромбинового индекса, иммунного статуса, ТТГ).

Лабораторная расшифровка этиологического фактора хронических вирусных гепатитов проводилась в Республиканской референс-лаборатории по диагностике вирусных инфекций (НПО "Профилактическая медицина") методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определялись маркеры вирусных гепатитов: А (анти-HAV-IgM), В (HBsAg, a-HBc-IgM, IgG, HBeAg), D (a-HDV-IgG), С (a-HCVIg (total)). Для выявления РНК вируса гепатита

С и его генотипов проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Для диагностики ХВГС и определения степени фиброза дополнительно применяли следующие инструментальные методы: ультразвуковое исследование, компьютерную томографию и фиброэластографию (фиброскан).

Динамическое наблюдение пациентов, получавших противовирусную комбинированную терапию включало:

- оценку клинического статуса (физикальное исследование) - 2 раза в месяц;
- определение уровня АлАт, АсАт - два раза в месяц;
- общий анализ крови развернутый - один раз в две недели, в течение 1-го и 2-го месяцев лечения, затем ежемесячно (при отсутствии лейкопении, тром-боцитопении, анемии);
- наличие РНК HCV методом ПЦР определялось в 3,6,12, месяцев от начало лечения, а далее через 6 и 12 месяцев после завершения курса терапии;
- концентрации ТТГ - один раз в три месяца.

Оценка эффективности лечения у больных ХГС проводилась по критериям, рекомендованным Европейским обществом по изучению печени (Париж, 2002):

- клинический статус;
- клиренс HCV РНК;
- нормализация уровня активности АлАт.

Результаты и исследования

Под наблюдением находилось 62 больных, ХГС в возрасте от 17 до 50 лет умеренной степени активности. В основную группу вошли 30 больных, которым назначались интераль и рибавирин. Контрольную группу составили 32 больных, получавших базисную терапию и, при необходимости, дезинтоксикационные средства. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и длительности болезни и имели генотипы HCV 2 и 3.

Основными жалобами больных ХГС, были слабость (100,0%), плохой аппетит (76,8%), тошнота (58,7%), рвота (19,5%), ноющие боли в правом подреберье (77,5%). Артралгия и зуд кожи отмечались у 39,1% и 31,1% больных соответственно. Геморрагический синдром в виде носового кровотечения и кровоточивости дёсен наблюдался у 52,2% пациентов.

Такие характерные для ХГС симптомы, как теле-ангиэктазии и "печеночные" ладони, наблюдались в 71,0% случаев. Гепатомегалия была выражена у (77,5%) больных. Печень выступала на 1,5-3,0 см ниже реберной дуги и была умеренной плотности. Селезенка пальпировалась у 23,1% больных.

Субиктеричность кожи и склер отмечена только у 11 (7,9%) пациентов. Следовательно, можно считать, что желтуха не является ведущим симптомом хронического гепатита С.

Больные обеих групп не отличались между собой и по степени активности патологического процесса в печени (уровню АлАт, табл.1). По степени активности хронического гепатита больные распределялись следующим образом: минимальная степень активности наблюдалась у 21,1% пациентов, умеренно выраженная - у 62,3% и выраженная - у 16,6% больных.

Поскольку у большинства больных длительность заболевания не превышала 5 лет, то и изменения при УЗИ были минимальные и ограничивались гепатоме-галией, повышенной эхогенностью и диффузными изменениями паренхимы печени, а также нарушениями в желчевыводящей системе. Признаки портальной гипертензии, спленомегалии, фиброза были отмечены у 3 пациентов. Асцита ни одного больного не было.

В ходе исследования каждые 3 месяца проводился контроль клинко-лабораторных показателей. Снижение активности аминотрансфераз свидетельствовал о положительной их динамике и установлении биохимической ремиссии у большинства пациентов уже к 3-му месяцу лечения (табл.1).

Таблица 1

Динамика уровня АЛТ и частоты биохимической ремиссии у больных ХГС (генотипом 2 и 3а), получавших комбинированную терапию (интераль+рибавирин)

Сроки обследования	Уровень АлАт (N=0,06-0,14 мккат)		Частота биохимической ремиссии (абс. /%)	
	1 группа (n=30)	2 группа (n=32)	1 группа (n=30)	2 группа (n=32)
До лечения	0,49±0,2	0,52±0,2	-	-
1 мес. терапии	0,16±0,1	0,62±0,1	28/93,3	6/18,7
3 мес. терапии	0,14±0,1	0,54±0,2	30/100	8/25,0
6 мес. терапии	0,12±0,1	0,20±0,2	30/100,0	5/15,6
9 мес. терапии	0,14±0,1	0,36±0,1	29/96,6	5/15,0
После окончания курса	0,14±0,2	0,49±0,1	30/100,0	7/21,8
Через 6 мес. после лечен.	0,13±0,2	0,47±0,3	30/100,0	5/15,6
Через 12 мес. после лечен.	0,10±0,1	0,34±0,1	30/100,0	4/12,5
Через 24 мес. после лечен.	0,12±0,1	0,59±0,1	28/93,3	6/18,7
Через 36 мес. после лечен.	0,14±0,2	0,42±0,2	30/100,0	5/15,0

1 группа (n=30) - терапия интералем + рибавирином

2 группа (n=32) - базисная терапия

Динамика клинических и лабораторных показателей больных ХГС (генотипом 2 и 3а), получавших (интераль+рибавирин)

Клинические и биохимические показатели	До лечения (n=30) абс./%	После лечения (n=30) абс./%	P
Гепатомегалия:			
- до 2 см	20/66,6±0,9	9/30,0±8,9	P<0,001
- более 2,5 см	5/16,6±0,8		
Данные УЗИ печени:	25/83,3±10,3	12/40,0±10,2	P<0,01
- повышен, эхогенности	5/16,6±0,8	2/6,6±4,5	P<0,05
- дифф. изм. паренхимы			
- признаки холецистита, ДЖВП			
Фиброскан исследований:			
F0	2/6,6±3,9	11/36,6±11,1	P<0,05
F1	10/33,3±11,2	12/40,0±12,8	P>0,05
F2	15/33,3±12,5	5/16,6±0,8	P>0,05
F3	3/10±6,7	2/6,6±4,9	P>0,05
F4			
Общий билирубин (ммоль/л)	20,3±1,2	16,6±1,0	P<0,001
Тимоловая проба (ед.)	8,4±0,3	5,4±0,3	P<0,001
Общий белок (г/л)	65,3±0,1	77,6±0,7	P<0,01
Альбумин (%)	45,7±1,5	55,9±0,4	P<0,01
γ - глобулин (%)	24,3±1,4	19,6±1,9	P<0,05
Протромб. индекс (%)	73,2±2,0	78,0±2,4	P>0,05
Гемоглобин (г/л)	132,2±1,7	133,3±1,6	P>0,05
Эритроциты x 10 ⁹ /л	4,2±0,3	4,3±0,1	P>0,05
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	5,1±0,1	4,8±0,2	P>0,05
палочкоядерные (%)	2,7±0,2	2,7±0,2	P>0,05
сегментоядерные (%)	54±0,8	53,7±1,3	P>0,05
эозинофильные (%)	2,0±0,1	1,5±0,1	P>0,05
базофильные (%)	0	0	-
лимфоциты (%)	34,7±1,8	34,7±1,5	P>0,05
моноциты (%)	5,6±0,2	4,7±0,3	P<0,05
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	239,6±3,4	241,1±3,6	P>0,05
СОЭ (мм/час)	5,5±0,4	6,5±0,6	P>0,05
Анемия (п /%)	5/16,6±8,8	2/6,6±0,9	P>0,05
Лейкопения (п/%)	-	4/20,0±8,7	P>0,05
Тромбоцитопения (п %)	2/6,6±5,6	3/10,0±6,7	P>0,05

До начала лечения у ряда пациентов было отмечено умеренное снижение альбуминов до 45-49% и повышение А₂-глобулинов до 24-25%. Проведенная терапия способствовала улучшению белково -синтетической функции печени. Об этом свидетельствовало не только повышение общего белка, но и отчетливая тенденция к снижению частоты гипоальбуминемии и λ - глобулинемии (P<0,05). Как видно из таблицы, изменений показателей клинического анализа крови, ее формулы нами не установлено. Однако регулярно проводимый контроль этих параметров позволил выявить в ходе противовирусной терапии развитие у 5 больных анемии (НВ-ниже 100г/л), у 6 - лейкопении (ниже 4,0x10⁹/л), у 3 тромбоцитопении (ниже 180x10⁹/л). Гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4) на фоне противовирусной терапии оставались в пределах нормы.

Наиболее значимым в оценке эффективности терапии является вирусологический ответ. Ранний вирусологический ответ - это исчезновение РНК HCV или снижение вирусной нагрузки на 2 lg через 3 мес. от начала лечения, поздний-через 6мес. от начала лечения. Прекращение вирусной репликации,

свидетельствует о вирусологической ремиссии, а ее сочетание с биохимической - о полной ремиссии. Целью любого лечения является установленное не только полной, но и длительной и стабильной (сохранение полной ремиссии в течение 6, 12 и более месяцев после завершения курса) ремиссии.

В наших исследованиях, у тех больных, у которых была достигнута вирусологическая ремиссия, она была всегда полной (табл. 3). Однако у 2 пациентов полной ремиссии не наступила за весь наблюдаемый период, это было связано в одном случае периодическим употреблением алкоголя со стороны пациента и в другом случае из-за перерыва в приеме препарата более 3 недель. В результате лечения длительная ремиссия установлена у 28 (93,3%) пациентов с генотипом 2 и 3а, в контрольной группе (получавшие только базисную и симптоматическую терапию) ни в одном случае элиминации вирусов не произошло. В этой группе за наблюдаемый период у 3 больных развился цирроз печени.

Безопасность лечения и частота побочных реакций при использовании комбинации Интерала с рибавирином в лечении ХГС представлены в таблице

3. Переносимость противовирусной терапии на протяжении 24 недель мы расцениваем как удовлетворительную. К наиболее распространенным побочным эффектам терапии относились гриппоподобный синдром и снижение массы тела. Выраженность гриппо-подобного синдрома (лихорадка, утомляемость, головные боли, миалгии)

значительно уменьшились уже к 3-4-й неделе у большинства больных. Гриппоподобный синдром полностью купировался приемом парацетамола.

У 63,3% пациентов отмечено снижение массы тела (в среднем $3,6 \pm 2,3$ кг). После завершения лечения вес достаточно быстро восстанавливался.

Таблица 3

Частота побочных реакций у больных ХГС при комбинированном лечении Интералем и рибавирином

Побочные эффекты	Частота нежелательных явлений (в%)						
	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.	Всего*
Повышение температуры тела	100,0	33,3	20,0	16,6	-	-	100,0
Утомляемость	100,0	66,6	50,0	46,6	40,0	33,3	100,0
Озноб	96,6	40,0	10,0	6,6	-	-	96,6
Головная боль	60,0	36,6	26,6	16,6	16,6	10,0	60,0
Миалгия	53,3	26,6	20,0	10,0	-	-	53,3
Бессоница	10,0	6,6	6,6	-	-	-	10,0
Раздражительность	6,6	3,3	-	-	-	-	6,6
Депрессия	13,3	6,6	-	-	-	-	13,3
Воспаление в месте введения	-	-	-	-	-	-	-
Кожный зуд	6,6	3,3	10,0	-	-	-	6,6
Тошнота	10,0	10,0	6,6	6,6	6,6	-	10,0
Анорексия	3,3	6,6	10,0	-	-	-	6,6
Снижение веса	60,0	63,3	40,0	40,0	36,6	33,3	63,3
Тромбоцитопения	6,6	10,0	3,3	-	-	-	10,0
Анемия	10,0	3,3	6,6	6,6	13,3	13,3	13,3
Выпадение волос	6,6	6,6	3,3	3,3	-	-	6,6
Артралгия	30,0	16,6	10,0	-	-	-	30,0
Прерыв. лечения	-	-	-	-	-	-	-

*доля пациентов, у которых зарегистрирована данная побочная реакция во время противовирусного лечения

Впервые месяцы лечения у больных изменился и психоневрологический статус. Для купирования бессонницы, раздражительности, депрессии назначались успокаивающие препараты на травяной основе.

Лёгкая анемия (I ст.) развилась у 13,3% больных и сохранялась на протяжении всего периода лечения; тромбоцитопения отмечена у - 10,0% пациентов.

Серьезных нежелательных явлений, повлекших снижение доз препаратов или отмену терапии, не отмечено.

Выводы:

1. Результаты применения комбинированной противовирусной терапии с использованием российского препарата - рекомбинантного интерферона - альфа 2 (Интераль) и рибавирина в стандартных дозах у больных ХГС с генотипом HCV 2 и 3 свидетельствуют о высокой их эффективности и удовлетворительной переносимости данной схемы лечения. Полная ремиссия зарегистрирована у 93,3% больных.

2. Серьезных побочных эффектов, повлекших снижение доз препаратов или их отмену не выявлено.

3. Биохимический ответ на 4-й неделе терапии был достигнут у 93,3%, а на 12-ой неделе - у всех больных и сохранился на фоне продолжения противовирусной терапии.

4. Высокоэффективные, относительно недорогие российские препараты рекомбинантных ИФН повы-

сят доступ к лечению большего числа пациентов с хроническими вирусными гепатитами в странах с ограниченными финансовыми возможностями

Литература:

1. Ветров Г.А., Грудинин М.П., Го А.А. и др. Современная генотипическая структура вируса гепатита С в Санкт-Петербурге // Тезисы докладов 6-ой 6-й Всероссийской научно-практической конференции "Вирусные гепатиты - проблемы эпидемиологии, лечения и профилактики? М., 2005. С 50-51.
2. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Язенок Н.С. Использование российских противовирусных препаратов в лечении хронического гепатита С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. -Т.XV. -№1. - С.32.
3. Волчек И.В., Нестеров Т.В. и др. Инфекционные болезни. Опыт использования препаратов рекомбинантных интерферонов для индивидуализированной монотерапии больных с хроническим гепатитом С // Сборник публикаций и отчетов. -2006. С 42-46.
4. Богомолов П. О., Буеверов А.О., Плюснин С.В. Предварительные результаты применения комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами (интераль, рибавег) при хроническом гепатите С // Сборник публикаций и отчетов. 2006.С 46-52.

Рецензент: д.м.н., профессор Тобкалова С.Т.