

УДК 616.36-002.2:578.891-085.281.8 (575.2) (04)

ПЕРСПЕКТИВЫ ДОСТИЖЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ  
ГЕПАТИТОВ С И В

*М.М. Абдикеримов*

Рассмотрено применение комбинированной терапии пегилированным  $\alpha$ -2а интерфероном в сочетании с рибовирином больным хроническим гепатитом С, или ламивудином – при хроническом гепатите В, длительностью 24 или 48 недель.

*Ключевые слова:* вирусные гепатиты; противовирусная терапия; “Пегасис”; “Копегус”; ламивудин.

Вирусный гепатит имеет широкое распространение с неуклонной тенденцией к росту [1–3]. В группе вирусных гепатитов человека особое внимание клиницистов привлекает гепатит С [4]. Это определяется не только его высокой распространенностью, но и, прежде всего, частой хронизацией. Установлено, что хронические формы гепатита С встречаются несравненно чаще, чем острые, и являются основным источником инфекции, поддерживающим высокий эпидемический потенциал. Вирус гепатита С (НСV) является одной из главных причин хронических заболеваний печени и может приводить к циррозу или гепатокарциноме [5].

На сегодняшний день терапией выбора ХГ С является комбинация пегинтерферон альфа-2а (40 кДа) с аналогом нуклеозидов рибавирином [2, 6]. Как оказалось, у пациентов с иным, чем 1b, генотипом НСV, устойчивый вирусологический ответ (УВО) наблюдался у 76%, а в группе больных с 1b генотипом – 41% [7, 8]. Таким образом, наиболее точной прогностической оценкой проводимого лечения является диагностика УВО (отсутствие РНК НСV через 24 недели после окончания противовирусной терапии).

Цель работы – оптимизация противовирусной терапии и оценка ее эффективности у больных с ХГ С и ХГ В на основе определения устойчивого вирусологического ответа.

**Материал и методы исследования.** В динамике в течение 24 месяцев были обследованы 102 больных с ХВГ, которые лечились в РКИБ. ХГ В наблюдался у 20 (20%) больных, ХГ С – у 45 (44%), ХГ В в сочетании с ХГ С – 27 (26%),

гепатит – 5 (5%), гепатит ТTV – 2 (2%), криптогенный гепатит – у 3 (3%). В исследование были включены мужчины и женщины, средний возраст которых составил  $(42,33 \pm 6,28)$  года. Среди пациентов преобладали мужчины – 71%.

Все больные с ВГ были разделены на группы в зависимости от вида лечения: 1-я – больные, получавшие противовирусную терапию; 2-я – эссенциале Н; 3-я – препарат урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) урсофальк; 4-ю группу составляли пациенты, не применявшие ни противовирусной, ни гепатопротекторной терапии. Таким образом, у 31 больного 1-й группы назначенное лечение включало противовирусную терапию пегасисом (пегилированный  $\alpha$ -2а интерферон фирмы “Хоффманн Ля Рош”) 135–180 мкг/нед, “Копегусом” (рибавирин фирмы “Хоффманн Ля Рош”) 800–1200 мг/сут – при ХГ С или “Зеффиксом” (ламивудин фирмы “Глаксо Смиткляйн”) при ХГ В, которая длилась от 24 до 48 недель.

Лечение пациентов 2-й группы гепатопротекторами (эссенциале Н) проводили по такой схеме: сначала по 5–10 мл внутривенно № 5–10, после чего по две капсулы 3 раза в день в течение 6 месяцев. Препарат УДХК (“Урсофальк” фирмы “Доктор Фальк”) назначали в зависимости от массы тела – 10–12 мг/кг массы/сут в течение одного года больным 3-й группы. 4-я группа пациентов получала терапию, в которую входили препараты, улучшающие обмен в гепатоцитах. С этой целью была использована липоевая кислота (2 мл 2% раствора внутримышечно) в течение 10–15 дней.

Динамика эффективности комбинированной терапии  
пегилированным  $\alpha$ -2a интерфероном (40 кДа)  
в сочетании с рибавирином у больных с ХГ С

Показатель	1-й визит	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	УВО
Всего пациентов	28	22	22	20	18(64%)
Аланинаминотрансфераза, миккат	0,49 ± 5,5	0,24±2,6*	0,12±3,5*	0,10 ± 8,2*	0,08± 4,31*
НСV1 (a, b) генотип	20	14	14	13	11(55%)
НСУ 2–3-й генотип	8	8	8	7	7(87%)
РНК НCV ≥ 2 млн копий НCV/мл	18	6	2	–	–
РНК НCV < 2 млн копий НCV/мл	10	22	–	–	2

\* P = 0,0001 при сравнении показателя аланинаминотрансферазы при первом визите и через 3, 6, 12 месяцев.

Длительность заболевания оценивалась на основании анкетирования и составляла у 27 больных менее года, 45 – 1–5 лет, у 30 – более 5 лет.

Диагноз ХВГ верифицировался на основании исследования сыворотки крови на анти-НСV, HBs Ag, HBe Ag, определении НCV, HBV в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции. Исследования проводили при первом визите больного к врачу, через 1, 3, 6, 12 месяцев от начала лечения. УВО оценивали через 6 месяцев после проведенной терапии.

Из биохимических данных для контроля лечения использовался показатель активности аланинаминотрансферазы. Больные алкогольным гепатитом и стеатозом были исключены из данного исследования.

**Результаты и их обсуждение.** В группе больных, получавших противовирусное лечение, ХГ В был выявлен у трех пациентов, поэтому данный вид лечения получали преимущественно больные с ХГ С (28 пациентов), причем количество больных с генотипом 1a составило 5 человек, с 1b – 15, с 2a – 5, с 3a – 3.

В процессе лечения в группе больных с ХГ В у двух человек наблюдалась сероконверсия HBs Ag и HBe Ag, а также ответ на лечение при контроле в 3 и 6 месяцев и исчезновение ДНК HBV. Вследствие отсутствия ответа на лечение у третьего больного через 3 месяца после проведенного лечения противовирусное лечение было прекращено и в дальнейшем он получал лечение препаратами УДХК.

Из таблицы видно, что противовирусное лечение начали 28 пациентов с ХГ С, причем у 18 была выявлена высокая вирусологическая нагрузка (РНК НCV ≥ 2 млн копий НCV/мл).

После проведенного 3-месячного лечения у 22 больных наблюдался ответ на проводимую терапию и вирусологическая нагрузка стала меньше, чем 2 млн копий НCV/мл.

У шести пациентов не было ответа на лечение, вследствие чего противовирусная терапия была прекращена и больным было рекомендовано лечение гепатопротекторами.

Через 6 месяцев от начала противовирусной терапии у двух больных вновь была выявлена высокая вирусологическая нагрузка, и данный вид лечения был отменен, а пациенты переведены на лечение гепатопротекторами.

Через 6 месяцев после прекращения противовирусной терапии были проведены исследования полимеразной цепной реакцией, и у двух больных вновь была выявлена умеренная вирусологическая нагрузка, эффект лечения этих пациентов оценивался как неудовлетворительный. У больных в общей группе УВО составил 64%, у пациентов с генотипом 1 (a, b) – 55%, с 2-м и 3-м – 87%.

В клиническом исследовании, опубликованном в 2004 г., впервые была изучена комбинированная терапия пегилированным  $\alpha$ -2a интерфероном (40 кДа), (“Пегасис”) 135–180 мкг/нед в комбинации с рибавирином (“Копегус”) 800–1200 мг/сут. Были получены следующие результаты УВО: у больных с 1-м генотипом – 52%, в том числе 47% – у пациентов с высокой вирусологической нагрузкой, с 2-м и 3-м – 84%, с 4-м – 79%, а в общей группе – 63% [9].

Проведенное нами исследование по применению комбинированной терапии “Пегасисом” 135 – 180 мкг/нед в сочетании с “Копегусом” 800 – 1200 мг/сут подтвердило оптимальную эффективность данной терапии у больных с ХГ С.

Следует отметить, что в исследованной популяции преобладает персистенция генотипа вируса 1b – до 61%, чем, возможно, объясняется тот факт, что у 64% пациентов с ХГ С наблюдалась высокая степень вирусологической нагрузки, что требует назначения эффективной противовирусной терапии.

Таким образом, разработка и внедрение пегилированных препаратов интерферона-альфа в практику комбинированной терапии хронического гепатита С позволяют говорить о новом “золотом стандарте” лечения этого заболевания, причем результаты их использования вселяют оптимизм. Чрезвычайно важное значение приобретает вопрос правильного отбора больных для проведения такой терапии, от которого во многом зависят результаты лечения и качество жизни пациента.

#### **Выводы**

1. Наличие устойчивого вирусологического ответа в общей группе больных с гепатитом С до 64%, у пациентов с генотипом 1 (а, b) – 55%, со 2-м и 3-м – 87% доказывает высокую эффективность применения терапии пегинтерфероном альфа-2а (40 кДа) в сочетании с рибавирином.

2. В исследованной популяции преобладает персистенция генотипа вируса 1b – до 61%, у 64% пациентов с ХГ С наблюдалась высокая степень вирусологической нагрузки, что требует эффективной комбинированной противовирусной терапии у данной категории больных.

#### **Литература**

1. *Ивашкин В.Т.* Эволюция проблемы вирусных гепатитов (к 50-летию открытия вирусных гепатитов А и В) // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1995. Т.V, №2. С. 6–9.
2. *Подымова С.Д.* Болезни печени. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 768 с.
3. *Di Bisceglie A.* A new aspects of diagnosis and treatment of chronic viral hepatitis // J. Hepatol. 2000. Vol. 34. P. 1345–1351.
4. *Белозеров Е.С., Иоанниди Е. В.* Вирусные гепатиты. Тбилиси: Издательство: Джангар, 2004. 160 с.
5. *Соринсон С.Н.* Вирусные гепатиты. 2-е изд. СПб.: Тега, 1998. 131 с.
6. *Никулкина Е.Н., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др.* Комбинированная терапия ПегИнтерфероном альфа-2b (ПегИнтроном) и рибавирином (Ребетолом) у первичных больных хроническим гепатитом С // Клин. фармакол. и терап. 2004. № 13 (2). С. 48–52.
7. *Dusheiko GM, Brink BA, Conradie JD, Marimuthu T, Sher R.* Regional prevalence of hepatitis B, delta and human, immunodeficiency virus infection in southern Africa: a large population survey. Am J Epidemiol 1989. 129. 138–145.
8. *Hadziyannis S.J., Sette H.Jr., Morgan T.R. et al.* Peginteron-a2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 140. P. 345–55.