

## ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ГЕПАТИТА С

Е.А. Михайлова, О.Л. Соболевская

*Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород*

### Justification of the program therapy of acute hepatitis C

E.A. Mikhailova, O.L. Sobolevskaya

Nizhegorodskaya State Medical Academy, Nizhniy Novgorod

**Резюме.** Лечение острого гепатита С остается одной из основных проблем гепатологии. Существует большое количество вариантов лечения, вместе с тем, нет единого мнения о схеме и сроках начала терапии. С другой стороны, раннее начало терапии позволяет предупредить хронизацию более чем в 70 % случаев. Специфическая терапия была проведена у 135 больных острым гепатитом С в возрасте от 16 до 52 лет (26,5±0,7 лет). Наши исследования показали, что лучший вариант — это начало специфической терапии на 2-м месяце болезни с использованием монотерапии α-интерфероном по индукционной схеме.

**Ключевые слова:** острый гепатит С, противовирусная терапия, индукционная схема лечения.

### Введение

С момента изучения инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), научная оценка проблемы острого гепатита С (ОГС) претерпела значительные изменения: от первоначального отрицания ее до признания одной из наиболее актуальных [1–4]. Соответственно, подходы к лечению ОГС до настоящего времени окончательно не определены. Не существует единого мнения о схеме лечения, препаратах и сроках начала терапии. Так, помимо традиционных методов противовирусной терапии гепатита С (альфа-интерферон + рибавирин) предлагается монотерапия интерфероном, а также индукторы интерферона [5–7].

**Цель исследования** — оценка эффективности разных вариантов противовирусной терапии острого гепатита С, сроков ее начала и длительности.

### Материалы и методы

Первым этапом работы явился подбор группы больных с верифицированным диагнозом острого гепатита С. Диагноз ОГС основывался на оценке клинико-эпидемиологических данных с учетом парентерального анамнеза: при наличии «точки отсчета» по данным эпиданамнеза (факультативный

**Abstract.** Treatment of acute hepatitis C remains one of the main problems of modern hepatology. There are many variants of treatment, but there is no common opinion about scheme and time of onset of the therapy. From the other hand, early treatment can prevent chronisation in more than 70 % of cases. Specific therapy was used 135 patients with acute hepatitis C aged from 16 to 52 years (26,5±0,7 years). Our analysis has shown, that its better to start specific therapy on the second month of the disease with α-interferon monotherapy by induction scheme.

**Key words:** acute hepatitis C, antiviral therapy, induction treatment scheme.

признак), синдрома острого гепатита при отсутствии указаний на подобные заболевания в прошлом, выявления признаков желтухи (факультативный признак), значительное повышение уровня АлАТ (в 5 и более раз), впервые обнаруженных маркеров а/HCV и HCV РНК. Учитывалось наличие в анамнезе инъекций и парентеральных медицинских манипуляций в терапевтических и диагностических целях. У всех больных диагноз был верифицирован обнаружением специфических маркеров HCV: а/HCVcoreIgM, а/HCVns3-5, а/HCVcoreIgG и HCV-РНК. Маркеры других гепатитов (гепатита А, острого или хронического гепатита В) были отрицательными. Больные с суперинфекцией вирусами А и В в разработку не включались. С учетом этих критериев в исследуемую группу вошли 135 больных: 102 мужчины (75,5%) и 33 женщины (24,5%) в возрасте от 16 до 52 лет, средний возраст 26,5±0,7 лет. У 48 больных был 1в генотип (35,6%), у 54 — 3а (40%) и у 33 — генотип 2 (24,4%).

Противовирусная терапия назначалась после верификации диагноза, купирования синдрома интоксикации, снижения желтухи, при этом уровень билирубина не превышал 2 норм. Большинству пациентов специфическое лечение назначалось в ранние сроки — в течение первых двух месяцев

болезни. Однако некоторые пациенты получали лечение в более поздние сроки — 3–6 мес. от начала заболевания. Курс лечения составлял 3–6 мес. По окончании лечения пациенты оставались под наблюдением в течение как минимум 2 лет, каждые 3–6 месяцев проводилось исследование биохимических показателей, маркерного спектра, HCV РНК. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) оценивался как отсутствие HCV РНК в течение 6 месяцев после окончания терапии. УВО (так называемое «выздоровление») регистрировался у больных, у которых в течение 2 лет после окончания терапии отмечался нормальный уровень печеночных трансаминаз, отсутствие HCV РНК и отсутствие наработки или исчезновение антител к белкам вируса. В соответствии с этим выздоровление было отмечено у 58 больных (43%), хронизация — у 77 (57%).

В соответствии со схемой лечения больные были разделены на 4 группы (табл. 1).

Таблица 1

## Схемы специфической терапии больных ОГС

Номер группы	Число больных	Схема терапии
1	35	Монотерапия стандартным интерфероном по 3 млн 3 раза в неделю, длительность лечения — 6 мес.
2	32	Монотерапия интерфероном по индукционной схеме — по 3 млн ежедневно в течение 1–3 мес. (в зависимости от БВО и РВО), затем через день — до 6 месяцев
3	35	Комбинированная терапия — стандартный интерферон по 3 млн ежедневно в течение 1–3 мес., затем через день плюс рибавирин 800–1000 мг в течение 6 месяцев
4	33	Препараты иммуномодулирующего действия (циклоферон, амиксин) по стандартным схемам

Распределение больных в группы производилось по случайному принципу, без учета генотипа. Статистическая обработка данных проводилась на компьютере с использованием программ «Statgraphics 5.1» и «Biostat». Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В первую очередь мы оценивали биохимический ответ в разных группах больных — динамике показателей АлАТ (рис. 1). Как показал анализ, уровень АлАТ быстрее снижался у больных, получавших монотерапию интерфероном (группы 1 и 2). Уже к 4-й неделе лечения уровень АлАТ у них не превышал 2 норм. Однако пациенты, по-

лучавшие лечение по 1 схеме к 6-му месяцу терапии продемонстрировали повышение цитолиза —  $1,3 \pm 0,16$  ммоль/л\*ч, в то время как у пациентов, получавших индукционную терапию, уровень АлАТ продолжал снижаться и к моменту окончания терапии достиг нормальных значений. Эти различия, очевидно, связаны с реактивацией инфекции в первой группе. У пациентов, получавших комбинированную терапию, показатели АлАТ снижались медленнее. К 4-й неделе лечения средний уровень АлАТ составлял  $2,39 \pm 0,18$  ммоль/л\*ч, к 12-й неделе —  $1,56 \pm 0,2$  ммоль/л\*ч, и только к исходу 6 месяца терапии уровень АлАТ достигал 1,5 норм. Вероятно, это объясняется влиянием рибавирина на функцию панкреато-дуоденальной зоны. Отсутствие положительной динамики АлАТ отмечено у больных, получавших стимуляторы эндогенного интерферона. В этой группе не было снижения уровня АлАТ до нормальных цифр ни у кого, уровень цитолиза оставался высоким на протяжении всего периода наблюдения.

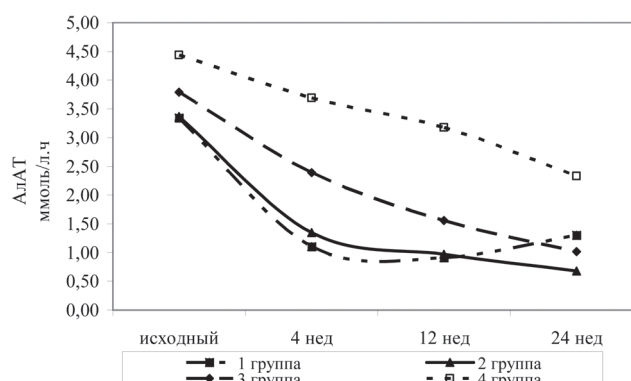


Рис. 1. Динамика уровня АлАТ при разных схемах лечения

Наибольший интерес представили результаты анализа вирусологического ответа при разных схемах лечения. В соответствии с современными критериями оценивался быстрый вирусологический ответ (БВО), ранний вирусологический ответ (РВО) и УВО.

БВО был отмечен у большинства пациентов, получавших вторую схему лечения (рис. 2). К 4-й неделе вирус не определялся у 27 из 32 больных (84,4%). Достаточно высокая частота БВО была отмечена и в первой группе — 60% (21 больной). Достоверно ниже была частота БВО при третьей схеме лечения — только треть больных продемонстрировали отсутствие РНК после месяца терапии. И, наконец, ни одной больной, получавшей индукторы интерферона, не достиг БВО ( $p < 0,0001$ ).

РВО также был отмечен преимущественно во второй группе — у 28 из 32 больных (87,5%) и у 28 из 35 (80%). В третьей группе только 24 из 35 больных были HCV-РНК-негативны к 12-й неделе

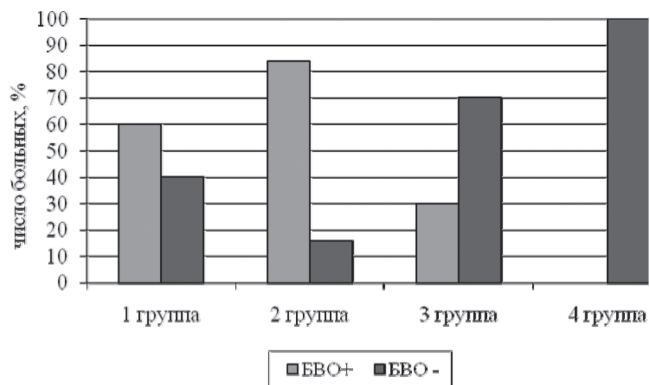


Рис. 2. Частота БВО у пациентов при разных схемах лечения

лечения. И только в 4-й группе ни один больной не достиг РВО ( $p = 0,006$ ).

При анализе влияния схемы лечения на исход оказалось, что наибольшая частота выздоровления была отмечена у больных второй и третьей групп (рис. 3). Из 32 больных, получавших монотерапию интерфероном по индукционной схеме (2-я группа), выздоровели 23 (71,9%), а из 35 больных, пролеченных интерфероном и рибавирином (3-я схема), устойчивый ответ отмечен у 23 (65,7%). Следует подчеркнуть, что увеличения в частоте выздоровления при применении комбинированной терапии у больных ОГС не было. Более того, частота выздоровления была даже ниже, что, очевидно, связано с худшей переносимостью и большей частотой побочных эффектов, связанных с приемом рибавирина. Эти моменты, как следствие, приводили к коррекции схемы лечения. Это подтверждает достаточность монотерапии интерфероном по индукционной схеме и нецелесообразность назначения комбинированной терапии больным ОГС.

Только треть больных достигли УВО при лечении интерфероном по стандартной схеме – 11 из 35 (31,4%). Наихудшие результаты лечения от-

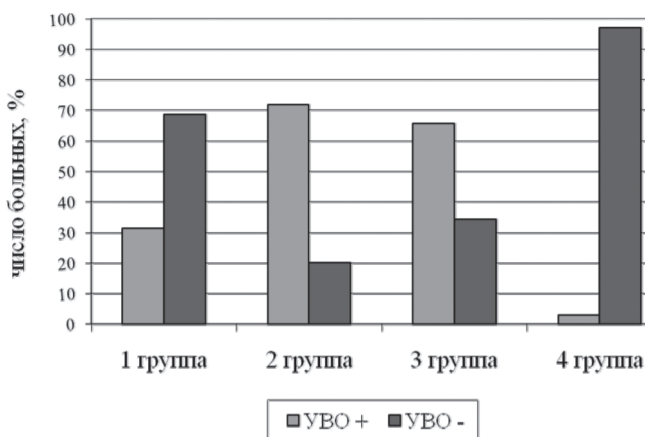


Рис. 3. Частота УВО у пациентов ОГС в зависимости от схемы лечения

мечены в группе, получавшей индукторы интерферона – только у 1 из 33 больных зафиксирован УВО ( $p < 0,0001$ ). Это еще раз подчеркивает неэффективность этой группы препаратов в лечении вирусных гепатитов.

При анализе влияния сроков начала терапии на исход оказалось, что оптимальным для начала лечения является 2-й месяц заболевания (рис. 4). У пациентов, начавших лечение в эти сроки, был отмечен наилучший ответ на терапию – БВО зарегистрирован у 34 из 42 пациентов (81%), УВО – у 25 из 42 (59,5%). У больных, терапия которым была начата в 1-й месяц болезни, БВО и УВО регистрировались реже – у 23 из 78 (29,5%) и у 29 из 78 (37,2%) соответственно. Близкие результаты были отмечены и для пациентов, начавших лечение на 3-м месяце болезни. У больных, которым лечение было назначено на 6-м месяце болезни, не было отмечено ни БВО, ни УВО. Отмеченные различия были достоверны с  $p < 0,0001$  для БВО и  $p = 0,038$  для УВО.

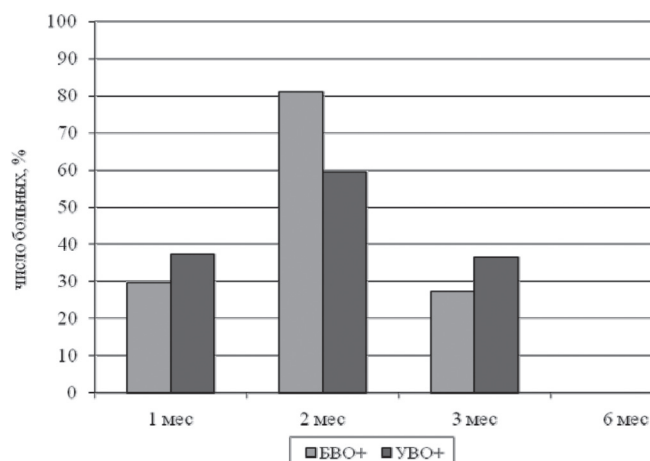


Рис. 4. Частота БВО и УВО у пациентов с ОГС в зависимости от сроков начала ПВТ

Для анализа влияния длительности терапии на исход мы анализировали только результаты пациентов, получавших интерферонотерапию. Оказалось, что результаты лечения у пациентов, получавших препараты интерферона 3 и 6 мес., были близкими – УВО отмечен у 38 из 73 пациентов, лечившихся 3 мес. (52,1%), и у 19 из 29 больных, пролеченных в течение 6 месяцев (65,5%,  $p = 0,311$ ). Для определения оптимальной продолжительности, по-видимому, необходимы дальнейшие исследования иммунных механизмов.

### Заключение

Лечение гепатита С остается одной из главных проблем современной гепатологии. Очевидно, что лечение в острую фазу является важным фактором снижения риска хронизации. Назначение

ПВТ в острую фазу позволяет предупредить хронизацию у 70% больных. Оптимальной является монотерапия интерфероном по индукционной схеме под контролем БВО и РВО. Даже без учета генотипа вируса она оказалась эффективнее комбинированной терапии. Комбинированная терапия не дает лучших результатов в связи с большим количеством побочных эффектов и как следствие модификации доз препаратов. С другой стороны, применение иммуномодуляторов даже в острую фазу не продемонстрировало заявленного эффекта.

#### Литература

1. Jackel, E. The course and therapy of acute hepatitis C viral infection. Is a prevention of its becoming chronic possible? / E. Jackel, M.P. Manns // Z. Gastroenterol. — 2000. — № 38. — P. 387–395.
2. Gerlach, T.J. Acute hepatitis C: Natural course and response to antiviral treatment / T.J. Gerlach [et al.] // Hepatology. — 2001. — № 34. — P. 341.
3. Wedemeyer, H. Whom? When? How? Another piece of evidence for early treatment of acute hepatitis C / H. Wedemeyer [et al.] // Hepatology. — 2004. — № 39. — P. 1201–1203.
4. Бакулин, И.Г. Актуальные вопросы противовирусной терапии хронических гепатитов В и С / И.Г. Бакулин // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. — 2010. — № 5. — С. 3–9.
5. Magnia, A. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial / A. Magnia [et al.] // Hepatology. — 2008. — № 47. — P. 43–50.
6. Wiegand, J. Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha / J. Wiegand [et al.] // J. Antimicrob Chemother. — 2008. — № 62. — P. 860–865.
7. Конусова, В.Г. Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина 1 $\beta$  человека / В.Г. Конусова [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 20–28.

---

#### Авторский коллектив:

Михайлова Елена Александровна — доцент кафедры инфекционных болезней Нижегородской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: 8(831)433-44-46, e-mail: mikhailov-letto@yandex.ru;

Соболевская Оксана Львовна — доцент кафедры инфекционных болезней Нижегородской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: 8-910-396-91-37, e-mail: vad5584@yandex.ru.