

Влияние независимых факторов на эффективность и переносимость комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита с препаратами Лайферон и Рибавирин

Удилов В.С., к.м.н., врач-инфекционист инфекционного отделения № 3 МУ «ГКБ № 40», г. Екатеринбург Русяков Д.В., к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург Борзунов В.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

Influence of independent factors on effectiveness and portability of combined antiviral therapy of chronic hepatitis c by medication – Liferon and Ribavirin

Udilov V.S., Rusljakov D.V., Borzunov V.M.

Резюме

Существенную роль в становлении стойкой вирусологической ремиссии имеет генотип, схема терапии, исходные показатели вирусной нагрузки, массы тела, гистологического индекса фиброза, активности АЛТ. Противовирусная терапия хронического гепатита С препаратами интерферон- α 2b и рибавирин сопровождается астеническим, гриппоподобным, дерматологическим, нейроциркуляторным, психастеническим, диспепсическим и цитопеническим синдромами, которые обратимы и быстро регрессируют к концу периода наблюдения. Применение индукционной схемы введения интерферон- α 2b увеличивает частоту кожных проявлений, психоневрологических симптомов, диспепсических жалоб и сопровождается более выраженным угнетением лейкопоэза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, рибавирин, интерферон- α .

Summary

Essential role in formation of stable virus remission has genotype, scheme of therapy, initial figures of virus burden, mass of body, histological index of fibrosis, activity of ALT.

Antiviral therapy of chronic hepatitis C by interferon - α 2b medication and ribavirin is accompanied by asthenic, influenzal-like, dermatologic, neurocirculatory, psychasthenic, dyspepsial and citopenic syndromes, which are reversible and regress fast to the end of the observation period.

Application of inductive scheme of bringing in interferon - α 2b increases the frequency of skin manifestations, psychoneurological symptoms, dyspepsial complaints and is accompanied by more expressed depression of leucopoiesis.

Key words: chronic hepatitis C, ribavirin, interferon- α .

Введение

Широкое применение в практике здравоохранения интерферона- α (IFN- α) в терапии хронического гепатита С позволило всесторонне изучить его биологические свойства. Данный препарат приводит к развитию множества побочных эффектов, к числу которых относятся гриппоподобный синдром, цитопения, дерматологические реакции, депрессия, угнетение функции щитовидной железы и др. [1, 2, 3]. Длительное назначение IFN- α ведет к аутоиммунизации, появлению специфических антител к IFN. Нарботке антител способствует присутствие в сывороточного альбуми-

на, который широко используется в качестве стабилизатора. Альбумин получают из донорской крови, в связи, с чем имеется риск заражения инфекциями, передающимися через кровь. Не-желательные эффекты, связанные с приемом препаратов IFN- α , приводят к снижению эффективности проводимой терапии [1, 2]. Разработана принципиально новая лекарственная форма IFN- α 2b – лайферон, не содержащая альбумин. Препарат предпочтителен для лиц с повышенной аллергенностью к белкам сыворотки крови.

Цель исследования - изучить эффективность и переносимость комбинированной против-вирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С препаратами IFN- α 2b – лайферон и рибавирин.

Материалы и методы

Наблюдалось 36 пациентов с диагнозом хронический гепатит С: 19 мужчин (52,8%) и 17 женщин (47,2%). Сред-

Ответственный за ведение переписки -
Удилов Виталий Станиславович,
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189,
e-mail: 75ent@mail.ru

ний возраст больных составил $29,1 \pm 1,3$ года. Диагноз подтвержден обнаружением в сыворотке крови антител HCV, положительным тестом PCR-HCV-RNA и гистологической картиной печеночного биоптата. Выявлено 13 больных (36,1%) с генотипом 1b и 23 – с другими генотипами (63,9%): генотип 3a – 20 чел. (55,6%) и генотип 2 – 3 чел. (8,3%). В количественном тесте PCR-HCV-RNA определялась высокая вирусная нагрузка (VL) у 8 чел. (22,2%) и невысокая – 28 чел. (77,8%). Массу тела больше 75 кг имели 10 чел. (27,8%). Нормальный уровень АЛТ фиксирован у 13 чел. (36,1%), повышение активности фермента до 2 норм выявлено у 8 чел. (22,2%), выше 2 норм – 15 чел. (41,7%). При гистологической оценке печеночного биоптата определена минимальная активность у 23 чел. (63,9%), умеренная – 10 чел. (27,8%), высокая – 3 чел. (8,3%). Гистологические признаки 1 стадии фиброза выявлены у 20 чел. (55,6%), 2 стадии – 14 чел. (38,9%) и 3 стадии – 2 чел. (5,6%).

Всем больным проводилась комбинированная ПВТ, включающая IFN- α 2b – лайферон в дозе 3 млн. МЕ и рибавирин – ребетол. Подбор дозы ребетоло осуществлялся в зависимости от генотипа и массы тела при генотипе 1b. В зависимости от схемы терапии больные распределялись на две группы. В первую группу вошло 21 чел. (58,3%), получавших терапию по схеме: IFN- α 2b – лайферон 3 млн. МЕ через день внутримышечно и ребетол 800 мг, 1000 мг или 1200 мг per os в зависимости от генотипа и массы тела при генотипе 1b. Во вторую группу включено 15 чел. (41,7%), которым IFN- α 2b – лайферон в дозе 3 млн. МЕ первые 12 недель вводился ежедневно, а последующие 12 недель – через день. Доза ребетоло второй группы была идентичной дозе первой группы. Общая продолжительность терапии составила 24 недели.

Изучение эффективности ПВТ проводилось на основании оценки биохимического и вирусологического ответов. Нормализация уровня АЛТ – биохимический ответ оценивался на 4, 12 и 24 неделе терапии. Отрицательный тест PCR-HCV-RNA – вирусологический ответ (ВО) анализировался на 4 (быстрый – БВО), 12 (ранний – РВО), 24 (поздний – ПВО) неделе терапии и на 24 неделе по окончании терапии (стойкий – СВО) [1, 2].

Переносимость и безопасность изучаемой ПВТ оценивалась на основании жалоб, клинических симптомов, показателей периферической крови. Общий анализ крови контролировался на этапе скрининга, на 4, 12, 24 неделе ПВТ, через 24 недели по окончании ПВТ. При скрининговом исследовании выявлены жалобы на общую слабость – 33,3 – 40,0%, тяжесть в правом подреберье – 28,6 – 33,3%, кожный зуд – 4,8%, головокружение – 4,8 – 6,7%, головную боль – 4,8%, метеоризм – 4,8 – 13,3%, тошноту – 4,8%. Межгрупповых отличий не наблюдалось. Показатели периферической крови не отличались от нормальных величин в данном географическом регионе ($p > 0,05$).

Результаты и обсуждение

На первом месяце ПВТ у большинства пациентов наблюдалось развитие астенического синдрома: общая слабость – 57,1% – 60,0% ($p < 0,05$). Межгрупповых отличий не обнаружено ($p > 0,05$). Фиксировано появление групп

поподобного синдрома – лихорадочная реакция – 80,0% – 81,0%, артралгия – 60,0% – 71,4%, миалгия – 73,3% – 76,2%, офтальмиалгия – 52,4% – 53,3% ($p < 0,05$) на первые инъекции IFN- α 2b – лайферона. Частота возникновения перечисленных симптомов не отличалась в зависимости от схемы терапии ($p > 0,05$). У отдельных пациентов выявлены признаки поражения кожи – ломкость волос – 14,3% – 33,3% ($p < 0,05$), дерматит – 4,8% – 13,3%, сухость кожи – 47,6% – 53,3% ($p < 0,05$), кожный зуд – 4,8% – 13,3% ($p < 0,05$), обострение псориаза – 4,8% ($p < 0,05$), экзантема – 4,8% – 13,3% ($p < 0,05$). Дерматологические симптомы чаще наблюдались в группе больных, получавших IFN- α 2b – лайферон в ежедневном режиме ($p < 0,05$). Характерным оказалось появление умеренно выраженных нейротоксических симптомов – головокружение – 26,7% – 28,6%, головная боль – 46,7% – 47,6%, нарушение сна – 23,8% – 33,3%, тревога – 4,8% – 6,7% ($p < 0,05$), депрессия – 4,8% ($p < 0,05$). Группы различались по частоте выявления депрессии ($p < 0,05$). Наблюдались признаки диспептического синдрома – диарея – 4,8% – 13,3%, сухость во рту – 23,8% – 40,0% ($p < 0,05$), тошнота – 9,5% – 20,0% ($p < 0,05$), тяжесть в правом подреберье – 23,8% – 26,7%. Межгрупповая разница фиксирована в большей частоте развития диареи и гипосаливации у пациентов II группы ($p < 0,05$). Токсическое поражение органов дыхания рассматривалось по частоте появления кашля. Данный симптом выявлен в 19,0% – 20,0% ($p < 0,05$) без межгрупповых отличий ($p > 0,05$). У большинства пациентов вне зависимости от схемы терапии отмечено незначительное снижение массы тела – 90,5% – 93,3% ($p < 0,05$). Наблюдалась активизация вирусной инфекции, вызванной H. Simplex – 9,5% – 20,0% и бактериальной гнойничковой инфекции – 4,8% – 6,7% ($p < 0,05$), без наличия межгрупповой разницы ($p > 0,05$).

В периферической крови наблюдалось развитие незначительной лейкопении – $5,4 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и $3,7 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), более выраженной в группе пациентов, получавших IFN- α 2b – лайферон в индукционном режиме ($p < 0,05$). Статистически значимое снижение числа нейтрофилов – $1,7 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ выявлено только во второй группе ($p < 0,05$). Оказалось, что число пациентов, получавших терапию по схеме № 1 и имеющих лейкопению $< 3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ значительно ниже – 0,0% аналогичного показателя в группе № 2 – 20% ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность обнаружена в отношении нейтрофилов. Так, количество больных первой группы с нейтропенией $< 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ значительно ниже – 0,0% аналогичного показателя второй группы – 33,3%, ($p < 0,05$). Во всех группах отмечено уменьшение числа эритроцитов – $4,1 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$ и $3,9 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ и гемоглобина $132,7 \pm 3,7$ г/л и $126,4 \pm 4,5$ г/л ($p < 0,05$). Межгрупповой разницы не замечено ($p > 0,05$). Число пациентов первой группы с эритропенией $< 3,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$ и гемоглобином < 110 г/л значительно ниже – 9,5% и 4,8% аналогичного показателя второй группы – 40,0% и 13,3% ($p < 0,05$). Число тромбоцитов снизилось только во второй группе ($p < 0,05$), без существенного отличия между группами – $217,9 \pm 14,9 \cdot 10^9/\text{л}$ и $197,9 \pm 9,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$). Достоверных различий между группами по количеству пациентов с числом тромбоцитов

$< 150 \cdot 10^9/\text{л}$ также не зафиксировано ($p > 0,05$).

Уровень АЛТ во всех группах к концу четвертой недели снизился по сравнению со стартовыми значениями ($p < 0,05$). Схема терапии не влияла на степень уменьшения активности фермента ($p > 0,05$). Процент больных, имеющих повышение активности АЛТ до 2 норм и выше 2 норм в первой группе, оставался на стартовом уровне – 57,1% и 42,9%, тогда как во второй группе изменился - 60% и 40% ($p < 0,05$ по сравнению к start, $p > 0,05$ по сравнению с первой группой).

У большинства пациентов к концу четвертой недели терапии был достигнут БВО – 31 чел. (86,1%). Тем не менее, кровь пяти больных (13,9%) давала положительный результат теста PCR-HCV-RNA. При генотипе 1b достичь отрицательного теста PCR-HCV-RNA удалось у 10 чел. (76,9%). При менее резистентных генотипах HCV 2 и 3a удавалось достичь быстрого ответа в 91,3% случаев (21 чел.), $p > 0,05$. Высокая VL позволила добиться БВО у 6 пациентов (75%). В то время как при низкой VL 89,3% (25 чел.) были HCV-RNA отрицательными ($p < 0,05$). При массе тела больше 75 кг БВО достигнут у 9 чел. (90%). При массе тела меньше 75 кг БВО фиксирован у 22 чел. (84,6%), $p > 0,05$. БВО выявлен у 12 пациентов (75%), имеющих фиброз 2 – 3 и у 19 больных с фиброзом 1 (95%), $p < 0,05$. При исходно нормальном уровне АЛТ БВО удалось достичь в 76,9% случаев (10 чел.). При уровне АЛТ > 2 норм, БВО составил 91,3% (21 чел.), $p < 0,05$. При схеме терапии № 1 БВО достигнут в 90,5% случаев (19 чел.). Индукционный режим введения IFN- $\alpha 2b$ - лайфферона позволил добиться отрицательного результата HCV-RNA в 80% случаев (12 чел.), $p > 0,05$. Итак, на формирование БВО существенное влияние оказали VL, гистологический индекс фиброза, уровень АЛТ ($p < 0,05$).

В сроки 7 – 10 недель 5 пациентов по разным причинам прекратили ПВТ и не учитывались в дальнейшем анализе. Причинами отмены терапии послужило:

1. Выраженное обострение псориаза в сроке 10 недель.
2. Снижение уровня гемоглобина до 86 г/л с яркими признаками анемического синдрома в сроке 10 недель.
3. Самовольное прекращение терапии пациентом в сроке 8 недель, без аргументированной мотивации.
4. Прекращение лечения в сроке 8 недель, согласованное с врачом, в связи с психологическими и психастеническими проблемами (неустойчивость настроения, депрессия, отсутствие желания продолжать ПВТ).
5. Завершение терапии в сроке 7 недель в связи с рецидивом наркомании.

На втором – третьем месяце лечения у большинства пациентов сохранялся ассоциированный с терапией астенический синдром – общая слабость – 69,2% – 72,2% ($p < 0,05$). Однако не выявлено тенденции к прогрессированию нарастания симптоматики ($p > 0,05$). Выраженный гриппоподобный синдром отсутствовал. Но у части больных сохранялся субфебрилитет – 16,7% – 30,8%, артралгии – 11,1% – 15,4%, миалгии – 5,6% – 7,7%, офтальмалгии – 5,6% – 7,7% ($p < 0,05$), особенно у пациентов, получавших IFN- $\alpha 2b$ - лайфферон в ежедневном режиме ($p < 0,05$). Участилось число некоторых кожных симпто-

мов – ломкость волос – 33,3% – 61,5%, сухость кожи – 72,2% – 84,6% ($p > 0,05$), экзантема – 30,8% ($p < 0,05$). Значительно чаще дерматологические симптомы отмечены у пациентов, которым IFN- $\alpha 2b$ - лайфферон вводился в индукционном режиме ($p < 0,05$). На данном этапе терапии наблюдалось уменьшение частоты некоторых неврологических проявлений в I группе – головная боль – 16,7%, депрессия – 0%, в то время как во II группе нарастали явления тревоги – 23,1%, депрессии – 7,7% ($p < 0,05$). Из диспепсических проявлений отмечено уменьшение частоты диареи – 0% ($p < 0,05$), гипосаливации ($p < 0,05$). В группе пациентов, получавших IFN- $\alpha 2b$ – лайфферон по традиционной схеме существенно реже выявлены диарея, гипосаливация, кашель, метеоризм, тяжесть в правом подреберье ($p < 0,05$). Отмечена меньшая частота обострения гнойничковой инфекции в I группе по сравнению с предыдущим этапом ($p < 0,05$). У пациентов II группы относительно группы, получавшей терапию по классической схеме, существенно чаще происходила активизация *H. Simplex* и гнойничковой флоры ($p < 0,05$).

Сохранялось миелосупрессивное воздействие IFN- $\alpha 2b$ – лайфферона, что выражалось в лейкопении ($5,1 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и $3,8 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$) и ней-тропении ($2,8 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и $1,9 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$), более выраженных в группе с ежедневным введением IFN- $\alpha 2b$ – лайфферона. При классической схеме, произошло прогрессирование лейкопении по сравнению с четвертой неделей ($p < 0,05$). При ежедневном введении IFN- $\alpha 2b$ – лайфферона такой закономерности не выявлено ($p > 0,05$). Процент больных, получавших терапию по схеме № 1 с лейкопенией $< 3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ существенно ниже – 5,6% показателя группы № 2 – 23,1% ($p < 0,05$). Выявлено 11,1% пациентов первой группы с нейтропенией $< 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, что достоверно меньше показателя второй группы – 38,5% ($p < 0,05$). Не отмечено динамических и межгрупповых различий между количественными показателями красной крови и тромбоцитов ($p > 0,05$). Однако при сравнении частот встречаемости признака обнаружено, что процент пациентов с эритропенией $< 3,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$ и гемоглобином < 110 г/л при классической схеме лечения значительно ниже – 22,2% и 16,7% показателей больных с индукционной схемой терапии – (38,5% и 30,8%) $p < 0,05$. Существенной межгрупповой разницы по количеству пациентов с числом тромбоцитов $< 150 \cdot 10^9/\text{л}$ не отмечено ($p > 0,05$).

У подавляющего большинства больных выявлен нормальный или не-значительно повышенный уровень АЛТ (92,3 - 94,4%). Среднее значение активности фермента снизилось, как по отношению к стартовому показателю ($p < 0,05$), так и к уровню АЛТ на четвертой неделе ($p < 0,05$). Межгрупповых отличий по анализируемому признаку не обнаружено ($p > 0,05$).

РВО оценивался в конце 12 недели ПВТ. На данном этапе исследования у 27 чел. (90,3%) зарегистрирован отрицательный результат теста PCR-HCV-RNA. Пациенты, инфицированные генотипом 1b в 75% случаев (9 чел.) имели РВО. У 3 больных (25%) сохранялась репликативная активность HCV. Лучшие результаты получены при анализе РВО у больных HCV генотипом 2 или 3. У 19 чел. (100%) с генотипом 2 или 3a выявлен отрицательный результат теста PCR-HCV-RNA ($p < 0,05$). Исходно высокая VL препятствовала достиже-

нию РВО в 28,6 % (2 чел.) случаев. При изначально низкой репликативной активности РВО сформировался в 95,8% случаев (23 чел.), $p < 0,05$. Масса тела несущественно влияла на РВО. Пациенты с массой тела больше и меньше 75 кг имели 90,0% и 90,5% РВО соответственно ($p > 0,05$). У больных со стартовым уровнем фиброза I балл получен 100% (17 чел.) РВО. Более высокая стадия заболевания приводила в 21,4% (3 чел.) к отсутствию РВО. Больные с исходным уровнем АЛТ выше 2 норм в 100% (18 чел.) случаев имели РВО. Отсутствие повышенной биохимической активности АЛТ перед началом лечения привело к меньшему проценту (76,9%, 10 чел.) случаев РВО. Схема терапии не оказывала влияние на формирование РВО – 88,9% и 92,3% случаев. Таким образом, генотип, VL, гистологический индекс фиброза, уровень АЛТ во многом определяли РВО ($p < 0,05$).

При динамическом наблюдении на четвертом – шестом месяце ПВТ отмечено сохранение астенического синдрома – общая слабость – 83,3% – 84,6% у пациентов всех групп, без тенденции к нарастанию ($p > 0,05$). Уменьшилось число больных с миалгией и офтальмалгией во всех группах ($p < 0,05$). Процент пациентов с субфебрилитетом в I группе сохранялся на прежнем уровне – 11,1% ($p > 0,05$), в то время как во II группе – снизился до 15,4 % ($p < 0,05$). Из кожных симптомов зарегистрировано нарастание частоты аллопеции – 55,6 % – 92,3 % ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении фигурирует большая частота встречаемости дерматологических признаков в группе пациентов, получавших IFN- $\alpha 2b$ – лайфферон в индукционном режиме ($p < 0,05$). Увеличилось количество больных I группы с симптомами угнетения работы центральной нервной системы – нарушение сна – 38,9%, депрессия – 5,6% ($p < 0,05$), в то время как в группе, получавшей IFN- $\alpha 2b$ – лайфферон в ежедневном режиме такой динамики не прослеживалось ($p > 0,05$). Во II группе чаще встречались нейротоксические симптомы – головная боль – 23,1%, нарушение сна – 61,5%, тревога – 15,4%, депрессия – 15,4% ($p < 0,05$). В первой группе несколько увеличилось число больных с диареей – 5,6%, уменьшилась частота симптома тошноты – 0% ($p < 0,05$), во второй группе снизился процент больных с жалобой на тяжесть в правом подреберье – 15,4% ($p < 0,05$). Существенные межгрупповые отличия выявлены по числу пациентов с гипосаливацией, метеоризмом, тошнотой, тяжестью в правом подреберье ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение числа пациентов со снижением массы тела во всех группах больных – 38,5 – 38,9% (по сравнению с 5 – 12 недель). На данном этапе наблюдения во II группе у одного пациента – 7,7% диагностирован гипотиреоз (по сравнению с 0 – 12 недель и I группой). Активизация гнойничковой микрофлоры обнаружена только во второй группе пациентов – 15,4% ($p < 0,05$) не чаще чем предыдущие этапы наблюдения ($p > 0,05$). Реактивация инфекции, вызванной H. Simplex в I и II группе наблюдалась с одинаковой частотой ($p > 0,05$). У больных, которым IFN- $\alpha 2b$ – лайфферон вводился в индукционном режиме, герпетическая инфекция обострялась с меньшей частотой, чем на предыдущих этапах исследования ($p < 0,05$).

Не выявлено прогрессирования лейкопении ($5,1 \pm 0,5 * 10^9/л$ и $3,7 \pm 0,4 * 10^9/л$) и нейтропении ($2,6 \pm * 10^9/л$

и $2,0 \pm * 10^9/л$), $p > 0,05$. При межгрупповом сравнении, более выраженная лейкопения сохранялась в группе, получавшей терапию по схеме № 2 ($p < 0,05$). При оценке частот встречаемости лейкопении и нейтропении обнаружено, что у больных, которым вводился IFN- $\alpha 2b$ – лайфферон по схеме № 1 лейкопения $< 3,0 * 10^9/л$ встречалась существенно реже – 11,1%, чем в группе № 2 – 38,5% ($p < 0,05$). В первой группе не выявлено больных с нейтропенией $< 1,5 * 10^9/л$, тогда как во второй группе таких пациентов насчитывалось – 30,8 % ($p < 0,05$). Сохранялась умеренно выраженная анемия, без существенной динамики ($p > 0,05$) и межгрупповых отличий ($p > 0,05$). Эритропения $< 3,5 * 10^{12}/л$ при индукционной схеме встречалась значительно чаще – 38,5% и 22,2% ($p < 0,05$). Не выявлено различия числа пациентов с тромбоцитамии $< 150 * 10^9/л$ ($p > 0,05$).

На данном этапе исследования у 100% больных уровень АЛТ не превышал двух норм. Активность АЛТ в зависимости от схемы терапии составила – $22,6 \pm 1,8$ ед/л и $25,5 \pm 2,0$ ед/л соответственно ($p > 0,05$).

При окончании ПВТ анализировался поздний вирусологический ответ (РВО). Из 31 пациента полностью окончивших 24 недельный курс ПВТ 80,6% (25 чел.) имели отрицательный тест PCR-HCV-RNA. По сравнению с РВО (75%, 9 чел.), уменьшилась частота достижения РВО (58,3%, 7 чел.) у больных с генотипом 1b ($p < 0,05$). Процент РВО (94,7%, 18 чел.) по сравнению с РВО (100%, 19 чел.) у пациентов с другими генотипами также уменьшился ($p < 0,05$). Сохранялось достоверное отличие в частоте достижения РВО между различными генотипами (58,3% и 94,7%, $p < 0,05$). Отмечено уменьшение процента случаев РВО (42,9 %, 3 чел.) по сравнению с РВО (71,4%, 5 чел.) у больных с исходно высокой VL ($p < 0,05$) при несущественном изменении числа пациентов с РВО (91,7%, 22 чел.) относительно РВО (95,8%, 23 чел.) с низкой VL ($p > 0,05$). Сохранялось существенное различие в частоте РВО, между пациентами с исходно различной VL (42,9% и 91,7%, $p < 0,05$). Показатель исходной массы тела не существенно влиял на РВО ($p > 0,05$). Уменьшился процент больных с отрицательным тестом PCR-HCV-RNA на 24 неделе (64,3%, 9 чел.) по сравнению с предыдущим этапом наблюдения (78,6%, 11 чел.) у больных с исходным гистологическим индексом фиброза выше I балла ($p < 0,05$). Подобная закономерность выявлена и в отношении больных с исходным гистологическим уровнем фиброза I балл (100 %, 17 чел. и 94,1%, 16 чел., $p < 0,05$). Тем не менее, сохранялось отличие в частоте достижения РВО в зависимости от исходной стадии заболевания ($p < 0,05$). Снизилась частота РВО (53,8%, 7 чел.), по сравнению с РВО (76,9 %, 10 чел.) у больных с исходно нормальным уровнем АЛТ ($p < 0,05$), тогда как в группе больных со стартовым значением АЛТ выше 2 норм процент РВО и РВО не отличались – 100 %, 18 чел. ($p > 0,05$). Частота РВО пациентов с исходно нормальным показателем АЛТ, существенно уступает значению РВО больных с активностью АЛТ выше 2 норм ($p < 0,05$). Использование индукционной схемы введения IFN- $\alpha 2b$ – лайфферона не оказывало влияния на достижение РВО (77,8% и 84,6%, $p > 0,05$). Следовательно, существенное влияние на РВО оказали генотип, VL, гистологический индекс фиброза, исходный уровень АЛТ ($p < 0,05$).

Спустя 24 недели по окончании ПВТ большинство жалоб и объективных симптомов, связанных с лечением исчезли. Легкая астенизация сохранялась у 5,6% - 7,7% пациентов, что существенно меньше, чем на стартовом уровне и на всех этапах наблюдения ($p < 0.05$). Гриппоподобные и ревматологические жалобы полностью отсутствовали. Среди дерматологических проявлений сохранялся небольшой кожный зуд у 5,6% - 7,7% пациентов. Частота симптома уменьшилась в сравнении с предыдущими этапами только во второй группе ($p < 0.05$ по сравнению с 5-24 неделями, $p > 0.05$ по сравнению с I группой). Неврологические симптомы, психастенические жалобы полностью регрессировали. Диспепсические явления сохранялись у части пациентов только в форме легкой тяжести в правом подреберье, что подчас связывалось с субъективной оценкой своего заболевания самим пациентом, знающим, где находится печень. Проявления гипотиреоза сохранялись у одного пациента - 7,7% во второй группе, что потребовало проведения гормональной коррекции.

У всех пациентов показатели периферической крови не отличались от стартовых значений ($p > 0.05$).

К концу исследования у 16,7% пациентов первой группы и у 7,7% - второй - выявлено повышение активности АЛТ выше 2 норм ($p > 0.05$ между группами, $p < 0.05$ по сравнению с окончанием терапии).

По окончании периода наблюдения произведена оценка СВО. Общий СВО на комбинированную ПВТ препаратами IFN- $\alpha 2b$ - лэйфферон и ребетол составил 61,3% (19 чел.). Анализ СВО (41,7%, 5 чел.) больных генотипом 1b показал сохранение отрицательной динамики частоты определения репликации HCV в сравнении с РВО (75%, 9 чел.) и ПВО (58,3%, 7 чел.) ($p < 0.05$). У пациентов с другими генотипами также снизилась частота СВО (73,7%, 14 чел.) в сравнении с ПВО (94,7%, 18 чел.) и РВО (100%, 19 чел.), $p < 0.05$. Существенно меньший процент СВО наблюдался у пациентов с генотипом 1b (41,7% и 73,7%, $p < 0.05$). Полученные показатели не противостоят литературным данным [1, 2, 4, 5, 6]. Большое различие фиксировано в частоте СВО в зависимости от исходной VL. СВО больных с высокой VL составил всего лишь 14,3%, 1 чел., в то время как у пациентов с низким стартовым уровнем RNA данный показатель составил 75,0%, 18 чел. ($p < 0.05$). СВО определялся всего у 3 человек (30%) с исходной массой тела выше 75 кг, тогда как у больных с меньшим весом отрицательный тест PCR-HCV-RNA наблюдался в 76,2% (16 чел.) $p < 0.05$. Сохранялось отличие частоты СВО, в зависимости от исходного гистологического индекса фиброза (88,2%, 15 чел.

и 28,6%, 4 чел., $p < 0.05$). Вне зависимости от исходного уровня АЛТ уменьшилась частота СВО по сравнению с РВО и ПВО ($p < 0.05$). Фиксировано существенное отличие значений СВО между группой пациентов с исходно нормальным уровнем АЛТ (15,4%, 2 чел.) и группой больных с активностью АЛТ выше 2 норм (94,4%, 17 чел.), $p < 0.05$. Классическая схема введения IFN- $\alpha 2b$ - лэйфферона приводила к достижению СВО в 44,4% (8 чел.) случаев, что существенно уступало проценту достижения СВО с использованием ежедневного введения препарата первые 12 недель (84,6%, 11 чел.), $p < 0.05$.

Выводы

1. Комбинированная ПВТ препаратами IFN- $\alpha 2b$ - лэйфферон и ребетол сопровождается умеренно выраженными проявлениями астенического, гриппоподобного, дерматологического, нейрциркуляторного, психастенического и диспепсического синдромов, которые полностью регрессируют к концу периода наблюдения.

2. Применение индукционной схемы введения IFN- $\alpha 2b$ - лэйфферона увеличивает частоту кожных проявлений, психоневрологических симптомов, диспепсических жалоб и не влияет на выраженность астенизации и степень потери массы тела.

3. Использование противовирусных препаратов IFN- $\alpha 2b$ - лэйфферон и ребетол вызывает развитие переходящего умеренно выраженного цитопенического синдрома, проявляющегося компенсированной лейкопенией, нейтропенией, анемией, тромбоцитопенией, что в большинстве случаев не требует коррекции дозы или отмены препаратов.

4. Ежедневное введение IFN- $\alpha 2b$ - лэйфферона сопровождается более выраженным временным угнетением лейкопоза, которое, тем не менее, не приводит к декомпенсации и исчезает после прекращения лечения.

5. Назначение IFN- $\alpha 2b$ - лэйфферона и ребетола, независимо от схемы терапии, за первые три месяца ведет к нормализации биохимической активности в 92,3% - 94,4% случаев. Стойкую биохимическую ремиссию удается достичь в 77,8% - 92,3% случаев.

6. Комбинация противовирусных средств IFN- $\alpha 2b$ - лэйфферон и ребетол определяет формирование стойкого вирусологического ответа в 61,3 % случаев.

7. Существенную роль в становлении стойкой вирусологической ремиссии играет генотип, схема терапии, исходные показатели вирусной нагрузки, массы тела, гистологического индекса фиброза, активности АЛТ. ■

Литература:

1. Кокорева Л.Н., Змызгова А.В., Шалыгина Н.Б. Интерферонотерапия больных хроническим вирусным гепатитом. факторы, влияющие на результаты лечения. Терапевтический архив 1996; 68(2): 10-14.
2. Крель П.Е., Никулкина Е.Н., Лопаткина Т.Н. Комбинированная терапия Интроном А и ребетолом хронического гепатита С: наиболее эффективный режим лечения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2002; 12(2): 51-54.
3. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. СПб: Фолиант; 2003.
4. Чуланов В.П. Молекул-рыбные методы диагностики и оптимизации лечения хронического гепатита С. Клиническая гепатология 2007; 3(2): 19-25.
5. Dienstag J.L., McHutchison J.G. American Gastroenterological Association medical position statement on the management hepatitis C. Gastroenterology 2006;130:225-230.
6. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004;39:1147-1171.