

Эффективность различных схем противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С

В.В.Макашова^{1,3}, А.И.Флоряну², М.А.Яковенко², А.К.Токмалаев², В.В.Малиновская⁴, Г.А.Шипулин¹, Е.В.Богословская¹

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва;

²Российский университет дружбы народов, Москва;

³Инфекционная клиническая больница №2, Москва;

⁴НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, Москва

Под наблюдением находились 103 больных хроническим гепатитом С. Проводилась моно- и комбинированная терапия стандартными отечественными препаратами интерферона и Рибамидилом. Показано преимущество комбинированной терапии парентеральными формами интерферона. У больных ХГС с не 1-м генотипом в 61% случаев получен устойчивый вирусологический ответ на комбинированную терапию против 18% при монотерапии и в 45% – у больных ХГС с 1-м генотипом. Частота и выраженность побочных явлений при лечении отечественными препаратами не превышала таковых при использовании импортных средств.

Ключевые слова: хронический гепатит С, терапия, Рибамидил, биохимический и вирусологический ответы, побочные явления

The efficacy of different regimens of antiviral therapy in CHC patients

V.V.Makashova^{1,3}, A.I.Floryanu², M.A.Yakovenko², A.K.Tokmalaev², V.V.Malinovskaya⁴, G.A.Shipulin¹, E.V.Bogoslovskaya¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People Welfare, Moscow;

²People's Friendship University of Russia, Moscow;

³Infectious Diseases Clinical Hospital No 2, Moscow;

⁴N.F.Gamalei Research Institute of Epidemiology and Microbiology;

The observation involved 103 patients with chronic hepatitis C. Mono- and combination therapies included standard Russian interferon drugs and ribamidil. The advantage of combination therapy with parenteral forms of interferon is demonstrated. In CHC patients with more than 1 genotype in 61% of cases a stable virologic response was obtained with combination therapy vs. 18% with monotherapy, and in 45% of CHC patients with 1 genotype. The incidence and severity of side effects in treatment with Russian drugs did not exceed those in using imported drugs.

Key words: chronic hepatitis C, therapy, Ribamidil, biochemical and virologic response, side effects

Гепатит С в настоящее время является основной причиной формирования хронической патологии печени и представляет серьезнейшую медико-биологическую и социальную проблему [1, 2]. Инфицирование вирусом гепатита С в большинстве случаев приводит к развитию хронического гепатита С (ХГС), который часто имеет скрытое, прогрессирующее течение, приводящее к развитию цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы.

В настоящее время стандартом лечения ХГС является комбинированная двойная терапия препаратами интерферона и рибавирина различных производителей [3–5].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка лечебной эффективности моно- и комбинированной терапии у больных ХГС, а также переносимость отечественных препаратов интерферона (Реаферон, Виферон) и Рибамидила.

Пациенты и методы

Под наблюдением на базе инфекционной клинической больницы №2 г. Москвы в течение 2003–2006 гг. находились 103 больных ХГС в возрасте от 21 до 57 лет, из них 85 мужчин (83%) и 18 женщин (17%). Средний возраст пациентов составил $32,11 \pm 0,75$ г. Пациенты возрастной группы 21–30 лет составляли половину (49%) от общего числа больных, 31–40 лет – 34%, в то время как доля лиц старше 40 лет достигала лишь 17%. По результатам эпидемиологического анамнеза, клинико-anamnestических и лабораторных дан-

Для корреспонденции:

Макашова Вера Васильевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул.Новогиреевская, 3а

Телефон: (495) 365-0590

Статья поступила 12.01.2007 г., принята к печати 26.03.2007 г.

Нозология	Число больных, абс.	%
Заболевания желудочно-кишечного тракта	21	52,5
Заболевания эндокринной системы	8	20
Заболевания мочеполовой системы	3	7,5
Другие заболевания	8	20
Всего	40	100

ных, определялся примерный срок с момента инфицирования вирусом гепатита С. Преобладали лица с небольшим сроком заболевания – до 3 лет (62%).

У 40 обследованных пациентов (39%) были выявлены сопутствующие заболевания (табл. 1), среди которых преобладали болезни желудочно-кишечного тракта (52,5%): хронический холецистит (7), хронический гастрит (6), хронический холецистопанкреатит (4), хронический гастродуоденит (1), язвенная болезнь в сочетании с геморроем (1), синдром Жильбера (1), токсический гепатит (1). Регистрировались заболевания эндокринной системы – сахарный диабет II типа (3) и щитовидной железы – эутиреоидный зоб I степени (2), гипотиреоз (2), а также их сочетание (1). Болезни мочеполовой системы отмечались у 3 пациентов: хронический пиелонефрит (2), хронический уретрит (1). Из прочих заболеваний наблюдались: псориаз (1), бронхиальная астма (1), ревматизм в неактивной форме (2), лимфогранулематоз в стадии ремиссии (1), посттравматическая энцефалопатия (2), деформирующий остеоартроз и плечелопаточный периартрит (1).

По данным эпидемиологического анамнеза, 20 пациентов в прошлом перенесли хирургические вмешательства, в 5 случаях имелось четкое указание на переливание крови и ее препаратов, 13 больных заболевание ХГС связывали с лечением у стоматолога, 4 пациента, являясь медицинскими работниками (медсестры, лаборанты), находились в условиях риска профессионального заражения. У 40 человек в анамнезе имелись внутривенные инъекции наркотиков, у 3 – были нанесены татуировки. Половой контакт с больным ХГС отметили 3 пациента. У остальных 15 больных (15%) обстоятельства заражения остались неизвестными. Несмотря на то, что среди обследованных преобладали пациенты, имевшие в анамнезе внутривенные инъекции наркотических средств, в исследование включались лишь больные без наркотической зависимости, у которых с момента последней инъекции прошло не менее 6 мес.

Основную группу составили 96 больных – им назначались препараты интерферона в стандартных дозировках по общепринятым схемам. Монотерапия проводилась препаратами интерферона: Реафероном (отечественный α -2b-интерферон, «Вектор», Новосибирск) внутримышечно по 3 млн МЕ в сутки трижды в неделю в течение 6–12 мес в зависимости от генотипа: Вифероном («Ферон», Москва) – ректальная форма интерферона – в суточной дозе 6 млн МЕ (3 млн МЕ 2 раза в сут с интервалом в 12 ч) по аналогичной схеме. Комбинированная терапия включала применение препарата интерферона (парентеральная или ректальная форма) совместно с ежедневным пероральным приемом Рибамидила в суточной дозе 800–1200 мг в зависимости от массы тела.

Контрольная группа состояла из 7 пациентов, 4 из которых получали ректальные свечи, приготовленные из масла какао и, в отличие от Виферона, не имеющие в своем составе интерферона и антиоксидантов, а 3 пациента получали инъекции физиологического раствора.

Монотерапия препаратами интерферона назначалась 22 пациентам: 11 больным – Реаферон и 11 – Виферон. Комбинированную терапию препаратами интерферона и Рибамидилом получали 74 пациента, которые, в свою очередь, были разделены в зависимости от генотипа на 2 группы: 1-я группа – не 1-й генотип – 51 пациент; 2-я группа – 1-й генотип – 23 больных. В зависимости от проводимого противовирусного лечения в анамнезе 1-я группа была разделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – нелеченные больные (21 пациент), из них 6 пациентов получали Виферон и Рибамидил, а 15 – Реаферон и Рибамидил; 2-я подгруппа – получавшие лечение (30 человек), из них 8 больных получали Виферон и Рибамидил, а 22 – Реаферон и Рибамидил.

Всем больным до лечения, через 1 мес и каждые 3 мес в процессе лечения, а также в катанезе (через 1, 3 и 6 мес) проводились общий анализ крови и мочи, биохимические исследования. Сыворотки крови всех пациентов исследовали на специфические маркеры вирусных гепатитов В, С, D в лаборатории ЦНИИ эпидемиологии методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) на спектрофотометре «Multiscan Rc» (Labsystems, Финляндия). РНК вируса гепатита С определялась в сыворотке крови методом ПЦР в лаборатории ЦНИИ эпидемиологии с использованием тест-системы «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва). Генотипирование вируса гепатита С проводилось до лечения методом анализа длин рестрикционных фрагментов с использованием эндонуклеаз рестрикции с помощью коммерческой тест-системы «АмплиСенс HCV-генотип» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва).

Оценка эффективности терапии проводилась с учетом биохимического и вирусологического ответа.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее частыми жалобами до лечения были тяжесть в правом подреберье (30%), слабость (16,5%), диспептические явления (13,6%), повышенная утомляемость, усталость, нарушение сна, что приводило к прогрессирующему снижению трудоспособности, снижению эмоционального фона (табл. 2). Не было выявлено достоверной зависимости степени выраженности клинических симптомов от длительности заболевания и генотипа.

Таблица 2. Характер и частота клинических симптомов у больных ХГС до начала лечения в зависимости от генотипа

Клинические симптомы	Всего		Не 1 генотип		1 генотип	
	n	%	n	%	n	%
Тяжесть/боль в правом подреберье	31	30	24	30	7	30,4
Слабость	17	16,5	12	15	5	22
Диспептические явления	14	13,6	11	13,75	3	13
Усталость	9	8,7	9	11,25	0	0
Снижение аппетита	7	6,8	6	7,50	1	4
Плохой сон	7	6,8	1	1,25	6	26
Утомляемость	4	4	3	3,75	1	4
Артралгии	2	2	1	1,25	1	4
Носовые кровотечения	1	1	1	1,25	0	0
Увеличение печени	87	84	68	85	19	83
Увеличение селезенки	42	41	32	40	10	43,5
Пальмарная эритема	65	63	45	56,25*	20	87*
Телеангиэктазии	70	68	50	62,50	20	87
Всего	103	100	80	77	23	23

* $p < 0,01$.

Увеличение размеров печени наблюдалось у 84% больных, селезенка пальпировалась у 42 пациентов (41%). Печеночные знаки чаще выявлялись при удлинении срока заболевания, однако четкой закономерности между их выраженностью и сроком болезни не отмечено. Обнаружено, что пальмарная эритема достоверно чаще наблюдалась у больных ХГС с 1-м генотипом.

В группе больных ХГС, получавших монотерапию Реафероном, через 6 мес противовирусной терапии у 9 из 10 больных наблюдалось снижение уровня АЛТ, но только у 5 из 10 больных была достигнута биохимическая ремиссия, у 1 пациента отмечено повышение активности АЛТ в 5 раз по сравнению с исходным уровнем, что связано с употреблением алкоголя (рис. 1). Несмотря на снижение активности АЛТ во время интерферонотерапии, не было выявлено статистически достоверной разницы уровня АЛТ до лечения и через 6 мес ($137 \pm 35,8$ и $74,3 \pm 24,64$ соответственно, $p > 0,05$).

В группе больных ХГС, получающих монотерапию Вифероном, на момент окончания терапии у 5 пациентов из 11 отмечено повышение активности АЛТ по сравнению с исходным уровнем, у 4 из 11 больных – снижение, но не до нормы, у 2 пациентов – активность АЛТ не изменилась. Среднестатистические показатели АЛТ до начала и через 6 мес лечения достоверно не различались, составляя соответственно $160,3 \pm 24$ и $153,5 \pm 33,5$ (рис. 1).

У всех 6 нелеченных больных, получающих Виферон и Рибамидил, к окончанию лечения отмечено небольшое снижение активности АЛТ до $150,2 \pm 47,11$ по сравнению с исходным уровнем ($172,0 \pm 30,74$) без нормализации активности АЛТ в том числе и через 6 мес катамнеза – $146,4 \pm 34,8$ ($p > 0,05$). В группе 15 нелеченных пациентов, получавших Реаферон и Рибамидил, уровень АЛТ достоверно снизился с $82,8 \pm 14,04$ до $24,5 \pm 4,3$ ($p < 0,01$) через 6 мес лечения, сохраняясь в пределах нормы через 6 мес катамнеза – $30,6 \pm 6,0$ ($p < 0,01$). Причем первичная биохимическая ремиссия отмечена у 11 из 12 больных, устойчивая у 10 из 12.

У 9 леченных пациентов, получавших Виферон и Рибамидил, наблюдалось снижение активности АЛТ с $142,0 \pm 39,5$ до лечения до $82,17 \pm 18,94$ через 6 мес терапии ($p > 0,05$) и $65,0 \pm 21,3$ через 6 мес катамнеза ($p > 0,05$). Первичная биохимическая ремиссия достигнута у 2 из 6 человек, устойчивая отмечалась у 1 из 5 пациентов. Среди 21 леченого больного, получавшего Реаферон и Рибамидил, отмечалось достоверное уменьшение активности АЛТ с $117,1 \pm 19,5$ до $34,33 \pm 5,35$ ($p < 0,01$) к окончанию терапии, незначительно

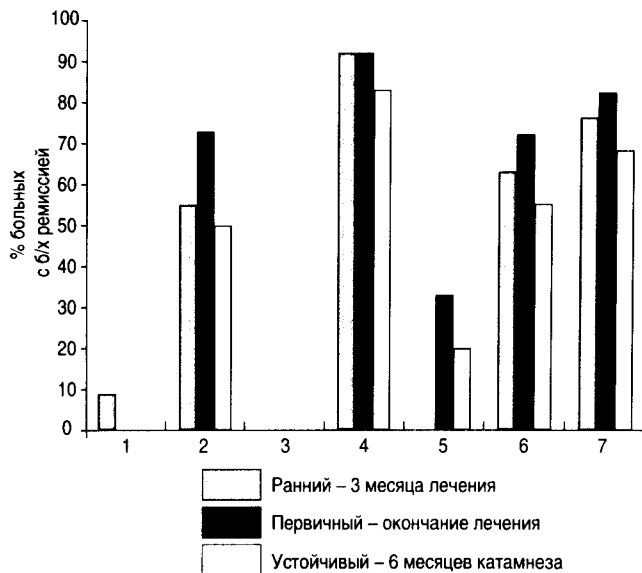


Рис. 1. Удельный вес больных ХГС с биохимической ремиссией при разных схемах лечения

РФ – Реаферон, РМ – Рибамидил; 1 – ВФ; 2 – РФ; 3 – нелеченные ВФ + РМ; 4 – нелеченные РФ + РМ; 5 – леченные ВФ + РМ; 6 – леченные РФ + РМ; 6 – 1-й генотип.

повышаясь в катамнезе – $50,82 \pm 7,5$ ($p > 0,05$). Первичная биохимическая ремиссия достигнута у 13 из 18 человек, устойчивая – у 11 из 20.

Среди больных ХГС с 1-м генотипом до лечения у 3 пациентов активность АЛТ была в пределах нормы, среднестатистический уровень составил $96,57 \pm 13,37$. Через 6 мес проводимой терапии активность АЛТ достоверно снизилась до $36,5 \pm 8,3$ ($p < 0,05$), но у 2 пациентов из 20 отмечено повышение активности АЛТ в 1,5 раза. На момент окончания проводимой терапии (9–12 мес) у 14 из 17 пациентов достигнута первичная биохимическая ремиссия, причем, несмотря на значительное достоверное снижение активности АЛТ (до $32,18 \pm 7,43$), у 1 пациента исходный уровень АЛТ не изменился, а еще у 1 активность АЛТ возросла в 1,5 раза, что связано с употреблением токсических веществ. Через 6 мес катамнеза средний уровень АЛТ составил $32,31 \pm 7,9$, а устойчивая биохимическая ремиссия регистрировалась у 13 из 19 пациентов.

Таким образом, максимальный первичный (92%) и устойчивый (83%) биохимический ответы демонстрировала группа нелеченных больных с не 1-м генотипом, получавшая ком-

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С РИБАВИРИН + ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2b



Рег. №: 001844/01-2002
Телефон: (495) 202-02-97, факс: (495) 290-05-25
E-mail: info@biopharma.ru www.biopharma.ru



Рег. №: ЛС-001040 от 23.12.2005
Телефон: (495) 202-02-97, факс: (495) 290-05-25
E-mail: info@pharmaclon.ru www.pharmaclon.ru

бинированную терапию Реафероном и Рибамидилом (рис. 1). У леченых больных, получавших Реаферон и Рибамидил, первичная биохимическая ремиссия практически не отличалась от таковой у больных с 1 генотипом – 72 и 75% соответственно, устойчивая все же была ниже – 55 против 68%. Половина больных (50%), получавших монотерапию Реафероном, достигла нормализации АЛТ на момент окончания лечения. В группах больных, получавших ректальную форму интерферона в виде моно- или комбинированной терапии, у нелеченных больных биохимической ремиссии не наблюдалось. Нормализация активности АЛТ отмечена только у 33% леченых больных на момент окончания терапии и у 20% через 6 мес катамнеза.

Была проанализирована динамика АЛТ у всех ответивших на лечение пациентов, независимо от генотипа и проводимой терапии, и тех, у кого не наблюдалось исчезновение РНК вируса гепатита С. После начала лечения отмечено снижение активности АЛТ в обеих группах. При этом отмечалась достоверная разница среднестатистического показателя АЛТ обеих групп на всех сроках наблюдения. Но если в группе ответивших больных уровень АЛТ уже через 1 мес терапии был в пределах нормы, то у не ответивших на лечение пациентов активность АЛТ не нормализовалась в течение всего периода наблюдения вплоть до 6 мес катамнеза; максимальное снижение уровня АЛТ до 2 норм отмечалось в течение первых 3 мес. Таким образом, независимо от вида лечения и генотипа, у ответивших пациентов уже в течение первого месяца противовирусной терапии нормализуется активность АЛТ. Из этого можно сделать заключение, что быстрая нормализация активности трансаминаз может считаться ранним прогностическим критерием положительного ответа на лечение.

На фоне терапии Реафероном ранний вирусологический ответ – в первые 3 мес интерферонотерапии – отмечался у 7 из 11 больных (рис. 2). Первичный вирусологический ответ – отсутствие сывороточной РНК ВГС по окончании курса терапии – был достигнут у 3 из 11 пациентов, из них устойчивый

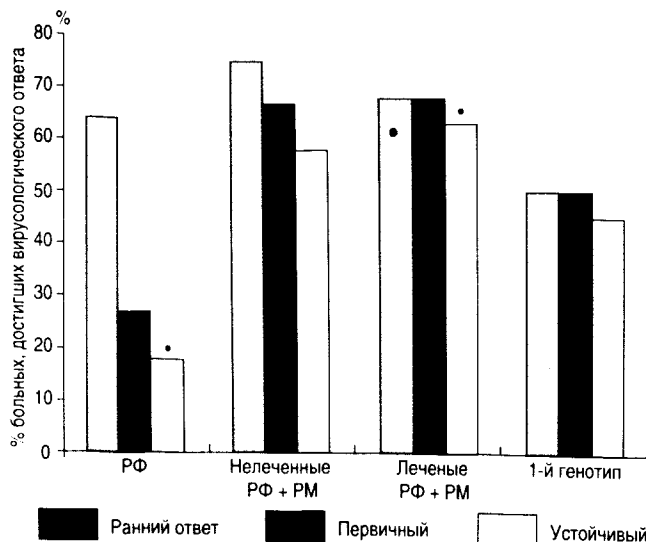


Рис. 2. Вирусологический ответ у больных ХГС в зависимости от проводимой терапии и генотипа (РФ – Реаферон, РМ – Рибамидил, * – $p < 0,01$).

вирусологический ответ, который оценивался через 6 мес после окончания лечения, был получен только у 2 больных. Через 1 мес после окончания лечения у 1 пациента появилась сывороточная РНК ВГС, а также отмечалось повышение активности АЛТ до 4 норм.

На фоне монотерапии Вифероном у всех 11 больных вирусологического ответа не наблюдалось.

Из 15 нелеченных пациентов с не 1-м генотипом, получавших Реаферон и Рибамидил, окончили терапию 12; 2 больных выбыли в течение 3 первых месяцев интерферонотерапии по обстоятельствам социального характера, еще у 1-м пациента парентеральное введение интерферона через неделю после начала терапии вызвало обострение бронхиальной астмы, в связи с чем лечение пришлось прекратить. Ранний вирусологический ответ отмечался у 9 из 12 пациентов. Первичный вирусологический ответ регистрировался у 8 пациентов. Устойчивый ответ наблюдался у 7 пациентов, причем у данных больных биохимические показатели оставались стойко нормальными.

Из группы 22 леченых больных с не 1-м генотипом, получавших комбинированную терапию, в течение первых 3 мес по разным причинам также выбыли 3 пациента. У 13 из оставшихся 19 пациентов наблюдался как ранний, так и первичный вирусологический ответ (рис. 2). Устойчивый ответ отмечался у 12 человек, из них у 10 пациентов он сопровождался стойкой биохимической ремиссией, у одного наблюдалось повышение активности АЛТ до 1,5 нормы, а у другого через 3 мес после окончания терапии регистрировалось повышение АЛТ до 3,5 нормы с последующим снижением до 1,5 нормы при отсутствии у обоих больных РНК ВГС в сыворотке крови.

У 6 нелеченных и 8 леченых пациентов с не 1-м генотипом, получавших комбинированную терапию Вифероном и Рибамидилом, вирусологический ответ не отмечен.

Начинали комбинированную терапию 23 больных ХГС с 1-м генотипом. В течение первых 2 мес лечения выбыли 2 пациента с связи с приемом алкоголя, еще через 1 мес по причине появления выраженных побочных эффектов (выпадение волос, депрессия) прекратила терапию еще одна пациентка. Таким образом, осталось 20 пациентов, 17 из которых получали терапию в течение 9–12 мес, а 3 больных лечились только 6 мес: 1 пациенту была отменена терапия вследствие появления выраженных побочных эффектов (тиреотоксикоз), двое больных самостоятельно перестали принимать препараты. Ранний и первичный вирусологические ответы составили по 50% (10 из 20 больных), а устойчивый – 45% (9 из 20 пациентов).

Таким образом, несмотря на достаточно высокий ранний вирусологический ответ – у 64% пациентов, получавших монотерапию Реафероном, и у 75% нелеченных больных, получавших Реаферон и Рибамидил, отмечалось значительное снижение доли лиц, достигших устойчивого вирусологического ответа – до 18 и 58% соответственно (рис. 2). Относительная стабильность наблюдалась в группах больных ХГС с 1-м генотипом и леченых пациентов, получавших комбинированную терапию. Отмечена достоверная разница в устойчивом ответе между больными, получавшими Реаферон, и лечеными пациентами, получавшими Реаферон и Рибамидил – 18 и 63% соответственно ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что на фоне приема Виферона ни у одного пациента не было зарегистрировано симптомов, которые можно было бы расценить как побочное действие препарата. В то же время у больных, получавших парентеральные формы интерферона, побочные явления наблюдались у 97,5% (табл. 3). При этом чаще всего (у 87% пациентов) отмечалось ожидаемое развитие гриппоподобного синдрома, проявлявшегося в повышении температуры тела до 38–39°C, которое сопровождалось ознобом, головной болью, болью в мышцах. Указанные симптомы появлялись через 2–4 ч после введения препарата и сохранялись в течение 2–6 ч, а слабость, вялость и разбитость сохранялась до 48 ч. Лихорадка купировалась применением жаропонижающих и десенсибилизирующих препаратов (парацетамола и клемастина). Как правило, эти побочные явления наблюдались в течение первых 2–5 нед от начала терапии и затем исчезали.

У 68% пациентов отмечалось снижение массы тела более чем на 5 кг (максимально – на 18% от исходной).

Изменения со стороны ЦНС регистрировались у 51% больных и проявлялись в раздражительности, беспокойстве, повышенной возбудимости, ощущении постоянной тревоги, плохом сне или бессоннице, сменяющихся нарастающей усталостью, вялостью, апатией, развитием депрессивного состояния.

Кожные проявления наблюдались в среднем у 37% пациентов и были многообразны: пиодермии, *acne vulgaris*, папулезные, геморрагические высыпания, обострение псориаза, но их появление не послужило поводом для отмены терапии. Причем, достоверно чаще появление кожных высыпаний наблюдалось у больных ХГС с 1-м генотипом – 76% против 18% при не 1-м генотипе ($p < 0,01$).

Выпадение волос вместе с изменением структуры волоса у 28% пациентов появлялось на 2–3-м мес лечения и стало поводом для отмены терапии у 1 пациентки, вследствие развития у нее в связи с этим депрессивного состояния.

Все вышеперечисленные симптомы полностью регрессировали после окончания лечения.

На фоне комбинированной терапии у 3 пациентов развился интерферон-индуцированный тиреоидит с яркой клинической картиной (тахикардия, тремор рук, чувство песка в глазах, раздражительность, плохой сон, у 1 больной слуховые галлюцинации), подтвержденный лабораторно превышением нормы уровня гормонов щитовидной железы в 4 раза и данными УЗИ. Еще у 1 пациентки было отмечено появле-

Таблица 3. Побочные эффекты, возникающие на фоне противовирусной терапии парентеральными формами интерферона

Побочный эффект	Всего больных		Больные ХГС с 1-м генотипом		Больные ХГС с не 1-м генотипом	
	n	%	n	%	n	%
Количество до лечения	71		23		48	
Количество после лечения	65		21		44	
Гриппоподобный синдром	62	87	22	96	40	91
Снижение массы тела	42	68	12	57	30	68
Изменения со стороны ЦНС	33	51	11	52	22	50
Кожные проявления:	24	37	16	76*	8	18*
Выпадение волос	18	28	10	48	8	18
Алопеция	2	3,1	2	9,5	0	0
Геморрагический синдром	8	12	5	45	3	7
ИФН-индуцированные заболевания	4	6	3	14	1	2
Появление аутоиммунных антител	13	20	3	14	10	23

* $p < 0,0$.

ние гиперпролактинемии – клиническая симптоматика (выделение молозива из молочных желез, слабость) сопровождалась превышением уровня пролактина в сыворотке крови нормального значения в 2 раза. После прекращения противовирусной терапии симптомы постепенно регрессировали, но не нормализовались, отмечалось постепенное снижение уровня гормонов с последующей нормализацией к 9-му мес катамнеза.

Необходимо также отметить, что комбинированная терапия была отменена через 1 нед у 1 нелеченной пациентки вследствие обострения хронического заболевания, а именно – развития астматического статуса.

Антитела к интерферону появились у 13 (20%) больных к 6-му мес противовирусной терапии и у 3 пациентов (23%) они сохранялись через 6 мес после прекращения лечения.

Не было выявлено достоверных различий в степени выраженности побочных явлений у больных, получавших комбинированную противовирусную терапию Реафероном и Рибамидилом в зависимости от генотипа, кроме уже упомянутых кожных проявлений.

Таким образом, биохимическая ремиссия достоверно чаще регистрировалась у нелеченных больных с не 1-м генотипом, получавших комбинированную терапию (Реаферон и Рибамидил): первичная – в 92%, устойчивая – в 83% случаев, – и не зависела от генотипа, что согласуется с данными литературы [6].

Ранняя устойчивая нормализация активности трансаминаз достоверно чаще наступала у ответивших больных независимо от генотипа и проводимого лечения.

ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ – ИНТЕРФЕРОН ГАММА

Показания к применению:

- хронический вирусный гепатит С
- хронический вирусный гепатит В
- ВИЧ / СПИД инфекция и туберкулез легких
- онкологические заболевания
- осложнения хронической гранулематозной болезни
- генитальная герпесвирусная инфекция
- опоясывающий лишай
- урогенитальный хламидиоз



Комбинированная терапия отечественными препаратами значительно эффективнее монотерапии. Монотерапия Реафероном приводила к раннему, но неустойчивому вирусологическому ответу – 64 против 18%. Комбинированная терапия парентеральными формами интерферона и Рибавидилом больных ХГС с не 1 генотипом приводила к высокому раннему и устойчивому вирусологическому ответу. Устойчивый вирусологический ответ не зависел от проводимого ранее противовирусного лечения (нелеченные – 58%, леченые – 63%). Аналогичные данные были получены в 1990-е гг. рядом исследователей [6–8]. В 1998 г. мульти-центровое исследование с участием 43 центров на материале 832 больных ХГС, ранее не получавших противовирусную терапию, показало, что интерферон- α в «стандартной» дозе с Рибавирином (800–1200 мг в зависимости от массы тела) в течение 48 нед приводит к стойкому ответу в 43% случаев по сравнению с 19% – при монотерапии интерфероном- α .

У пациентов с 1-м генотипом наблюдался более низкий устойчивый вирусологический ответ по сравнению с больными ХГС с не 1-м генотипом – 45 против 61% соответственно, что согласуется с данными литературы [9, 10].

Частота и выраженность побочных явлений при использовании отечественных препаратов не превышает таковую при лечении импортными препаратами [11, 12].

У больных, получавших парентеральные формы интерферона, нежелательные явления наблюдались у 97,5% больных, причем их выраженность не зависела от генотипа.

Интерферон-индуцированные заболевания (тиреоидит и гиперпролактинемия) развивались у 6% больных, что согласуется с данными литературы [13, 14].

Эффективность отечественных препаратов интерферона и Рибавидила в терапии больных ХГС не уступает импортным аналогам, а стоимость их значительно меньше, что имеет важное социально-экономическое значение.

Литература

1. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2005; (1): 20–5.
2. Poynard T., Yuen M.F., Ratziu V., et al. Viral hepatitis C. Lancet 2003; 20: 2095–100.
3. Климова Е.А., Знойко О.О., Максимов С.Л., Ющук Н.Д. Хронический гепатит С: рациональная противовирусная терапия. Фарматека 2003; (7): 10–6.
4. Блохина Н.П. Новые стратегии интерферонотерапии больных хроническим вирусным гепатитом С. Вирусные гепатиты 1999; (2): 11–8.
5. Heathcote J., Main J. Treatment of Hepatitis C. J Viral Hepat 2005; 12 (3): 223–35.
6. Lindsay K.L. Therapy of hepatitis C: overview. Hepatology 1997;26(3 Suppl 1): 71–7.
7. Moussalli J., Opolon P., Poynard T. Management of hepatitis C. J Viral Hepat 1998; 5(2): 73–82.
8. Poynard T., Marcellin P., Lee S., et al. Randomized trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998; 352: 1426–32.
9. Fried M., Shiffman M., Reddy K., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. New Engl J Med 2002; 347: 975–82.
10. Nakano I., Fukuda Y., Katano Y., et al. Interferon responsiveness in patients infected with hepatitis C virus 1b differs depending on viral subtype. Gut 2001; 49: 263–7.
11. Shiffman M.L. Side effects of medical therapy for chronic hepatitis C. Ann Hepatol 2004; 3(1): 5–10.
12. Громова Н.И., Богомолов Б.П. Сравнительная оценка комбинированной терапии интроном А и пегинтроном в сочетании с рибавирином больных хроническим вирусным гепатитом С. Терапевтический архив 2004; (2): 31–5.
13. Chan W.B., Chow C.C., Cockram C.S. Interferon alpha treatment and endocrine disease. J R Soc Med 2003; 96: 481–5.
14. Moncoucy X., Leymarie F., Delemer B., et al. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. Gastroenterol Clin Biol 2005; 29(4): 339–45.