

вагинального биоценоза. Клинически это выражается в более благоприятном течении послеоперационного периода и сокращении сроков стационарного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аскерханов Г. Р., Голубев А. М., Гусейнов А. Г. // Хирургия. – 2000. – № 9. – С. 8–10.
2. Буянова С. Н., Щукина Н. А., Сенчакова Т. Н. Лечение гнойно-септических заболеваний в гинекологии и их профилактика: метод. рекомендации. – М., 2000. – 24 с.
3. Гостищев В. К., Сажин П. В., Авдovenko А. Л. Перитонит. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 240 с.
4. Краснопольский В. И., Буянова С. Н., Щукина Н. А. Гнойная гинекология (практическое руководство). – М.: Медпресс, 2001. – 282 с.
5. Пятаев Л. А., Котлов И. С., Бояринов Г. А. и др. // Эфферент. тер. – 2002. – № 2. – С. 49–53.

6. Федоров Б. Д. Оценка эффективности внутрибрюшного применения перфторана при этапных лапароскопиях у больных перитонитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2005. – 24 с.

7. Щукина Н. А. Современные аспекты клиники, диагностики и лечебной тактики у гинекологических больных с осложненными формами гнойного воспаления: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001.

8. Balbi G., Piscitelli V., Di Grazia F. // Minerva ginec. – 1996. – Vol. 48. – P. 19–23.

9. Guerra-Infante F. M., Flores-Medina S., Lopez-Hurtado M., et al. // Ginecol. Obstet. Mex. – 1999. – Vol. 67, № 2. – P. 221–226.

10. Richter H. E., Holley R. L., Andrews W. W., et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 181, № 4. – P. 940–944.

УДК 616.36–002–085.244:578.891

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВУХ РЕЖИМОВ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

М. В. Абрамова, П. А. Бакумов, В. Е. Веровский

Кафедра общей врачебной практики и профессиональных заболеваний ВолГМУ,
МУЗ "Городская клиническая больница № 25"

В статье проанализирована эпидемиология вирусных гепатитов в регионе, проведена оценка эффективности двух режимов противовирусной терапии, включающих "Пегасис" или "Роферон" в комбинации с "Рибавирином". Показана большая эффективность "Пегасиса" в комбинации с "Рибавирином", чем "Роферона" с "Рибавирином" в лечении HCV-инфекции 1-го генотипа в регионе, что сопоставимо с данными, полученными в многоцентровых клинических исследованиях. Частично определены предикторы эффективности противовирусной терапии.

Ключевые слова: противовирусная терапия, хронический вирусный гепатит С.

CLINICAL EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPIES IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS TYPE C

M. V. Abramova, P. A. Bakumov, V. E. Verovsky

Abstract. in this study we analyzed the CVH infection epidemiology and efficacy of CVH therapy with "Peginterferon Alpha 2a" and "Ribavirin". "Pegasys" and "Ribavirin" therapy was more effective than "Roferon" and "Ribavirin" therapy in patients with CHV type 1 in our region. Predictors of efficacy endpoint (CVH RNA reduction) were determined partially.

Key words: antiviral therapy, chronic viral hepatitis type C.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые современной гепатологией, хроническая HCV-инфекция – инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), – остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения. В этиологической структуре хронических заболеваний печени около 60% принадлежит HCV-ассоциированным заболеваниям: хроническому гепатиту, циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме.

Количество зарегистрированных случаев гепатита С в г. Волгограде и Волгоградской области в 2005 г. несколько снизилось: с 55 случаев в 2004 г. (показатель – 2,05 на 100 тыс. населения) до 53 случаев в 2005 г. (показатель заболе-

ваемости – 1,98 на 100 тыс. населения). Носительство HCV в 2005 г. снизилось значительно: 207,1 на 100 тыс. населения в 2005 г. против 256,1 в 2004 г. [1], в то время как мировые данные свидетельствуют о значительном росте заболеваемости данной инфекцией – около 4,5 млн инфицированных [4, 5, 9, 12]. Возможно, это снижение связано с недостаточно эффективной скрининговой диагностикой РНК HCV.

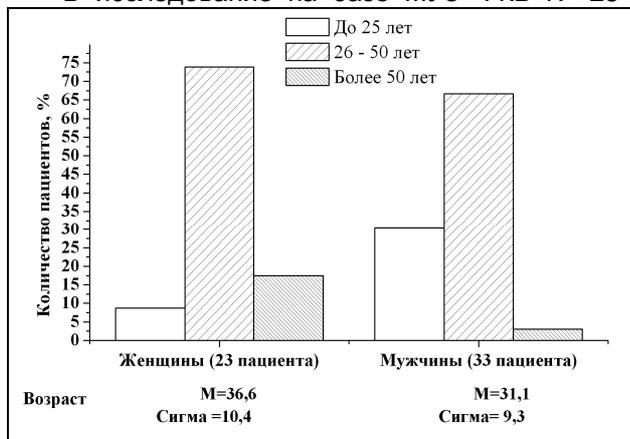
ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность двух режимов комбинированной противовирусной терапии "Роферон[®] + Рибавирин[®]" и "Пегасис[®] + Рибавирин[®]" у

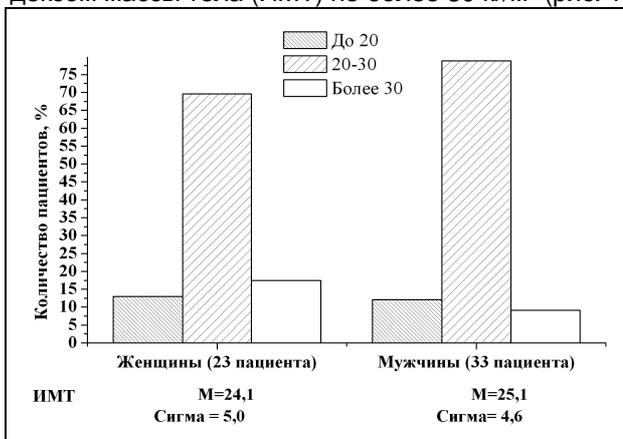
первичных больных хроническим гепатитом С.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование на базе МУЗ "ГКБ № 25"



включены 56 больных (33 мужчины, 23 женщины) хроническим гепатитом С. Основную группу составили пациенты до 50 лет – все больные с индексом массы тела (ИМТ) не более 30 кг/м² (рис. 1).



а

б

Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту и ИМТ

Астенический синдром до начала противовирусного лечения наблюдался у половины больных. Гепатомегалия обращала на себя внимание у 8 (14,2 %) пациентов. Данные анамнеза свидетельствуют о длительности инфицирования на момент обследования (от 2 до 14 лет, в среднем – 7,5 лет).

При вирусологическом обследовании распределение по генотипам выглядело следующим образом: 1-й генотип HCV выявлен у 30 (53 %) пациентов, 2-й генотип – у 8 (14,3 %) пациентов, 3-й генотип – у 18 (32,14 %) пациентов. Таким образом, в нашем исследовании преобладали пациенты с 1-м генотипом (рис. 2).

Уровень виремии HCV < 2·10⁶ копий/мл выявлен у 19 (33,91 %) пациентов, высокая вирусная нагрузка > 2·10⁶ копий/мл выявлена у 37 (33,91 %) пациентов. Среди пациентов с 1-м генотипом также преобладал высокий уровень виремии (табл. 1).

При градации пациентов по уровню активности аланин-аминотрансферазы (АлАТ) ориентировались на верхний предел референтного интервала – 0,45 ммкат/л. Активность АлАТ ниже верхнего предела доверительного интервала встречалась более чем у половины пациентов (58,93 %) (рис. 3).

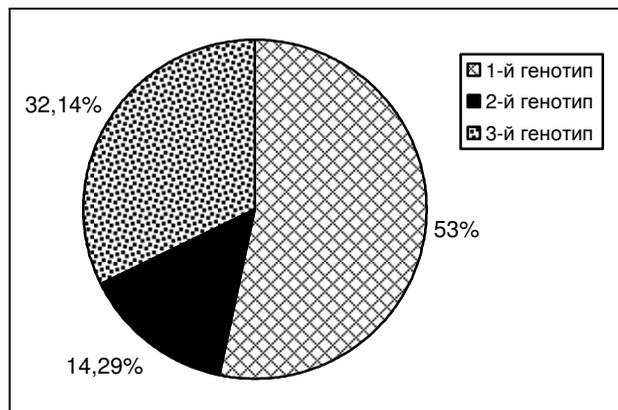


Рис. 2. Распределение пациентов по генотипам вирусного гепатита С

Критериями исключения из исследования были: ожирение (ИМТ > 40 кг/м²), сопутствующая HBV- и HIV-инфекции, патология щитовидной железы, психические расстройства, употребление психоактивных веществ и/или наркологическая ремиссия менее 6 месяцев.

Первой группе пациентов (26 человек – 46,43 %; группа А) назначали препараты по схеме: "Роферон" – 3 млн Ед · 3 раза в неделю + "Рибавирин" – 800 мг ежедневно. Пациентам второй группы (30 человек – 53,57 %; группа Б) – "Пегасис" – 180 мкг 1 раз в неделю + "Рибавирин" – 1000–1200 мг ежедневно.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, длительность терапии определяется генотипом вируса гепатита С: при 1-м генотипе она составила 48 недель, при 2-м и 3-м – 24 недели.

Таблица 1

Распределение пациентов по уровню вирусной нагрузки до начала лечения, %

HCV РНК в сыворотке крови, копий/мл	Частота	
	для всех генотипов (n = 56)	для 1-го генотипа (n = 30)
Низкая (<2·10 ⁶)	33,91 (19)	30 (9)
Высокая (>2·10 ⁶)	66,1 (37)	70 (21)

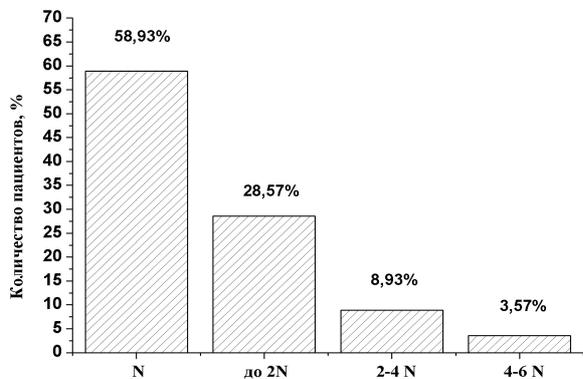


Рис. 3. Частота выявления различных уровней АЛТ
Таблица 2

Распределение больных хроническим гепатитом С в зависимости от длительности лечения

Длительность лечения, нед.	Генотип HCV		
	1-й	2-й	3-й
48	17	1	8
24-47	8	7	10
< 24	5*	—	—

* – в нашем исследовании комплаентность была неполной, так как часть больных покупала препараты самостоятельно.

Однако на продолжительность курса лечения могут оказывать влияние такие факторы, как: индивидуальная непереносимость пациентами компонентов терапии, возникновение серьезных нежелательных явлений, ИМТ >30 кг/м², финансовые возможности пациента [3, 10, 11, 15]. Распределение больных в зависимости от длительности лечения представлено в табл. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения данных групп пациентов приведены в табл. 3. Вне зависимости от генотипа вируса в группе пациентов, принимающих Роферон и Рибавирин, эффективность элиминации вируса (HCV РНК отрицательно) на момент окончания терапии (длительность терапии от 24 до 48 недель) составляла 65,4 %, т. е. доля ус-

пешных исходов с вероятностью 95 % составляла не менее 44 %.

В группе пациентов, принимающих Пегасис и Рибавирин, доля успешного исхода лечения (на момент окончания терапии) была более высокой и составляла – 73,3 %; ДИ (доверительный интервал) – 54,1–87,7.

У пациентов с 1-м генотипом на момент окончания лечения отсутствие положительной реакции HCV РНК наблюдалось у 70,6 % пациентов, принимавших пегасис (ДИ = 44–89,7), в то время как в группе роферона – у 46,2 % (ДИ = 19,2–74,9). Таким образом, прослеживается тенденция большей эффективности терапевтического режима, включающего пегасис при лечении пациентов с 1-м генотипом.

Показатели устойчивого вирусологического ответа, т. е. сохранения отрицательного значения РНК HCV через 6 месяцев после окончания лечения, в группе Б составили 47,1 % (ДИ = 23–72,2), в группе А – 38,5 % (ДИ = 13–68,4). При этом тенденции к увеличению доли рецидивов через 6 месяцев после окончания лечения наблюдаются как в группе Пегасиса, так и в группе Роферона, снижая эффективность проведенной терапии до 47,1 и 38,5 % соответственно.

Данные, полученные в нашем клиническом исследовании, сопоставимы с результатами большинства международных клинических исследований по эффективности режимов противовирусной терапии [3, 9–12, 15].

При анализе эффективности комбинированной противовирусной терапии у пациентов с 1-м генотипом и уровнем АЛТ ниже верхнего предела референтного интервала (0,45 мккат/л) выявлены следующие тенденции: при длительности терапии менее 48 недель у пациентов, окончивших терапию, эффективность лечения составила 60 % (ДИ = 14–94), при этом УВО через 6 месяцев наблюдения составил 33,3 % (ДИ = 4,3–77,7). У пациентов, длительность терапии которых составила 48 недель, наблюдалось повышение эффективности лечения до 66,7 % (ДИ = 34,9–90), при этом УВО через 6 месяцев наблюдения возрос до 54,5 % (ДИ = 23,45–83,3). То есть наблюдается тенденция к повышению эффективности терапии, достижение большим процентом пациентов УВО при увеличении длительности терапии [10, 11, 14]. Данные тенденции также совпадают с результатами многоцентровых исследований [6, 7, 8, 13].

Таблица 3

Эффективность противовирусной терапии на момент окончания и через 6 месяцев после окончания терапии

Схемы лечения	Эффективность лечения, %*** (n = 56)
---------------	--------------------------------------

	Все генотипы		1-й генотип		2-й, 3-й генотипы	
	По окончании*	Через 6 месяцев (УВО)*	По окончании*	Через 6 месяцев (УВО)**	По окончании*	Через 6 месяцев (УВО)*
Группа А (роферон)	65,4 (44,3–82,8)	57,7 (40,6–79,8)	46,2 (19,2–74,9)	38,5 (13–68,4)	84,6 (54,6–98,1)	76,9 (46–94)
Группа В (пегасис)	73,3 (54,1–87,7)	56,7 (37,4–74,5)	70,6 (44–89,7)	47,1 (23–72,2)	79,6 (46,2–95,0)	69,2 (38,6–90,9)

* – эффективность лечения на момент окончания терапии вне зависимости от ее длительности (24, 48 недель);

** – устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 6 месяцев от момента окончания терапии;

*** – эффективность лечения оценивалась по отрицательным результатам HCV РНК (чувствительность 1000 копий/мл).

Выявлены тенденции к снижению эффективности противовирусной терапии в возрастной категории от 50 лет и старше с 56 % (39,6–72,2) до 40 % (14,7–94,7).

Дальнейший поиск факторов, влияющих на успех лечения, показал, что для исследованных двух групп пациентов слабая, но статистически достоверная связь существует только между УВО и генотипом ($R_{\text{Спирмена}} = 0,34$; $p = 0,01$). Анализ возможного влияния сочетания индивидуальных характеристик больного на успех лечения (УВО) с помощью дискриминантного анализа показал, что статистически значимая модель $p = 0,04$ может быть построена с привлечением таких показателей, как генотип, категория возраста (см. рис. 1), препарат, ИМТ. Знаки стандартизованных коэффициентов (–0,88; –0,54; 0,26; –0,22 соответственно) показывают, что направленность влияния этих факторов на УВО соответствует результатам аналогичных клинических исследований.

Статистически значимой корреляционной связи между вирусной нагрузкой и УВО не выявлено.

Необходимы дальнейшие клинические исследования, направленные на изучение влияния индивидуальных особенностей пациента и характера его заболевания, особенно нежелательных явлений на ход противовирусной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. По результатам фармакоэпидемиологического исследования в регионе отмечается тенденция к снижению числа пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, что отличается от данных международных и российских фармакоэпидемиологических исследований.

2. Выявлено преобладание пациентов с 1-м генотипом, высокой вирусной нагрузкой и низким уровнем АлАТ.

3. При 1-м генотипе наиболее эффективной по элиминации вируса оказалась комбинированная противовирусная терапия "Пегасис[®]" + "Рибавирин[®]".

4. У пациентов с 1-м генотипом и нормальным уровнем АлАТ выявлена тенденция к повышению эффективности терапии и достижение большим процентом пациентов УВО при увеличении длительности терапии (с 24 до 48 недель).

5. Эффективность лечения при 1-м генотипе составила в группе А по окончании лечения 46,2 %; УВО (через 6 месяцев наблюдения) – 38,5 %. В группе Б – 70,6 и 47,1 % соответственно.

6. Установлены предикторы эффективности противовирусной терапии – генотип, возраст, препарат, ИМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами на территории Волгоградской области в 2005 г. // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Территориальное Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области (ТУ Роспотребнадзора по Волгоградской области).
2. Гепатит С: Консенсус 2002. Национальный институт здоровья (США), 10–12 июня 2002 г.
3. Пегасис. Монография по препарату. Представительство "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Базель, Швейцария).
4. Шахгильдян И. В. // Вирусные гепатиты: ин-форм. бюлл. – 2000. – № 2 (9). – С. 3–4.
5. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М., 2003.
6. Alberti, et al. // Ann. Intern. Med. – 2002.
7. Foster, et al. // Hepatology. – 1998.
8. French Consensus Conference Treatment Hepatitis C. – 2002.
9. Fried M. W., et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 975-982.
10. Hadziyannis, et al. // Ann. Intern. Med. – 2004.
11. Hadziyannis, et al. // EASL Annual Meeting. – 2002.
12. Manns M. P., et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.
13. NIH Consensus Guidelines – Management of Hepatitis C. – 2002.
14. Zeuzem, et al. // AASLD. – 2003.
15. Zeuzem, et al. // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1666–1672.