

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ И КУРОРТНЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

Н.В. Драгомирецкая, И.Б. Заболотная, Т.И. Малыгина, А.Н. Ижа

Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации и курортологии, Одесса

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, курортное лечение, «Роферон», «Веро-рибавирин».

Актуальность проблемы HCV-инфекции трудно переоценить в связи с широкой распространенностью хронического гепатита С (ХГС) и риском неблагоприятных исходов этого заболевания.

По прогнозам специалистов, через 10—20 лет HCV-инфекция будет представлять огромную медицинскую, социальную и экономическую проблему [14]. В настоящее время у 0,5—2% населения Земли диагностируется хронический гепатит С (ХГС). При этом частота выявленных случаев HCV-инфекции в развитых странах составляет от 1 до 5 на 100 000 населения (истинная частота превышает эти показатели в 5—8 раз). Что касается стран СНГ, то частота вновь выявленных случаев HCV-инфекции составляет 60—80 на 100 000 населения [8]. Еще более печальная статистика выявляемости ХГС в Украине. В последние годы распространенность ХГС в Украине составила 612 на 100 000 населения. Впечатляют цифры распространенности ХГС в Одессе (2037 на 100 000 населения) и в Одесской области (1662 на 100 000 населения).

Согласно литературным данным [1—3, 7, 9], примерно у 80% больных острый гепатит С переходит в хроническую форму. Цирроз развивается у 10—20% больных ХГС и выявляется, как правило, через 10—20 лет после заражения. При сформировавшемся циррозе могут развиваться такие осложнения, как желтуха, асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, энцефалопатия, что указывает на переход заболевания в фазу декомпенсации.

Статистические данные за 2004 г. свидетельствуют о том, что в Украине распространенность цирроза печени составила 110 на 100 000 населения, а заболеваемость циррозом печени — 24 на 100 000 населения. В Одесской области эти данные в 2 раза превышали сведения по Украине и составили соответственно 223 (распространенность) и 52 (заболеваемость) на 100 000 населения.

Терминальная стадия ХГС является основным показателем к пересадке печени. Согласно оценке специалистов, необходимость в пересадке печени во всем мире значительно возрастет к 2008 г. [2]. К сожалению, для большинства больных ХГС в Украине такая операция недоступна.

Патогенетическое лечение ХГС основано на противовирусной терапии, направленной на элиминацию вируса, замедление прогрессирования заболевания, уменьшение риска развития гепатоцеллюлярной

карциномы. В настоящее время стандартной схемой лечения хронического гепатита С считают комбинацию α -интерферона (α -ИФН) в стандартной дозе 3 000 000 МЕ 3 раза в 1 нед в течение 24—28 нед с рибавирином по 1000—1200 мг/сут. При этом устойчивый вирусологический ответ достигается в 30—40% случаев и сопровождается благоприятной динамикой гистологических показателей [12, 13].

Применение пегилированных α -ИФН у пациентов с ХГС 1b генотипом HCV повышает эффективность комбинированной противовирусной терапии до 75—76% стойкого вирусологического ответа [2, 8, 11].

В качестве недостатков предложенных схем лечения следует упомянуть высокую стоимость препаратов, применяемых для терапии ХГС, большую продолжительность лечения и высокую частоту побочных реакций при лечении противовирусными препаратами (гриппоподобный синдром с лихорадкой, миалгиями, депрессии, психозы, лейкоцитоз и тромбоцитопения, анемия, развитие аутоиммунных реакций).

Таким образом, необходимо разрабатывать эффективные и экономически доступные методы патогенетической терапии.

В настоящее время возможности лечения ХГС медицинская общественность во всем мире связывает только с использованием лекарственных препаратов. При этом не рассматривается вопрос о целесообразности использования курортных ресурсов.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение эффективности сочетанного применения противовирусных препаратов («Роферон» + «Веро-рибавирин») и курортных факторов при хроническом вирусном гепатите С в фазу репликации.

Материалы и методы исследования

Наблюдали 48 больных хроническим гепатитом С в стадии минимальной активности процесса (фаза репликации). Из них было 26 мужчин и 22 женщины в возрасте от 35 до 58 лет.

Диагноз верифицировали на основании комплексного обследования, включающего изучение анамнеза, физикальное исследование, проведение общепринятых клинических, биохимических и инструментальных методов исследования. Маркеры HCV-инфекции определяли иммуноферментным методом (а-HCV, а-HCV IgM). HCV РНК определяли дважды методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), про-

водили генотипирование вируса гепатита С. Морфофункциональное состояние гастродуоденальной системы оценивали на основании данных эзофагогастродуоденофиброскопии (ЭГДФС) и компьютерной рН-метрии (метод В.М. Чернобрового).

У пациентов четырежды (до начала лечения, через 24 сут, 3, 6 и 12 мес) проводили биохимическое исследование крови, маркеров HCV-инфекции.

Все больные были рандомизированно распределены на 2 группы. Первую группу (контроля) составили 17 больных, которые амбулаторно получали α -ИНФ 2а в виде препарата «Роферон» (фирма «Хоффман Ля Рош», Швейцария) по 3 МЕ внутримышечно или подкожно через 1 сут в комбинации с «Веро-рибавирином» («Верофарм», Россия) по 800—1200 мг в 1 сут (в зависимости от массы тела больного). Вторую группу (основная) составил 31 пациент. Они получали комбинированный комплекс лечения в виде комбинации препаратов «Роферон» и «Веро-рибавирин» наряду с использованием факторов курортного лечения: психо-, климато-, диетотерапия; кислородные ванны; прием маломинерализованной минеральной воды (2,5 г/л) сульфатно-гидрокарбонатно-хлоридно-натриевого состава по 200 мл 3 раза в 1 сут за 30—45—60 мин до еды (в зависимости от уровня базального кислотообразования). Температура воды — 38—40 °С). Курс санаторно-курортного лечения в условиях гастроэнтерологического санатория составил 24 сут.

Далее больные обеих групп продолжали получать традиционную терапию в виде комбинации «Роферона» с «Веро-рибавирином» на протяжении 12 мес. При этом пациенты основной группы продолжали прием минеральной воды еще в течение 1 мес.

Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести течения заболевания.

Следует оговорить, что включение курортных факторов в комплекс противовирусной терапии больных ХГС был обусловлен полученными нами ранее данными [4—6], свидетельствующими об эффективности вышеперечисленных курортных факторов у больных, перенесших вирусные гепатиты.

Результаты терапии оценивали сразу после окончания курса санаторно-курортного лечения, через 3, 6 и 12 мес от начала лечения.

Результаты и их обсуждение

HCV РНК была выявлена у всех 48 обследованных больных. Наиболее часто встречался генотип 1b (42 больных), реже — генотипы 2а и 3а (6 пациентов). Следует отметить, что по данным одесской областной СЭС, в Одессе преобладает генотип 1b.

До начала лечения у всех больных наиболее характерными были проявления астено-вегетативного синдрома в виде выраженной общей слабости, быстрой утомляемости (100%), у 22,92% — депрессии. Боль в правом подреберье беспокоила (77,08%) пациентов. Несколько менее выраженными были жалобы на боль в надчревной и пилорoduоденальной областях (31,25%), левом подреберье (29,16% лиц). Диспепсический синдром одинаково часто проявлялся горечью во рту, тошнотой (33,33%), отрыжкой и изжогой (31,25%).

При объективном обследовании у 89,58% больных определялась увеличенная печень плотной консис-

тенции, болезненная при пальпации, у 25% пациентов — увеличенная и болезненная селезенка.

У 56,25% больных была нарушена функция кишечника в виде запора, у 35,42% пациентов это сопровождалось явлениями кишечной диспепсии в виде вздутий живота и метеоризма или болями по ходу кишечника (27,08%). Болезненность при пальпации толстой кишки была выявлена у 64,58% пациентов.

Анализ лабораторных показателей выявил у всех больных гипертрансфераземию в виде повышения уровня АлАТ в среднем до $(2,84 \pm 0,43)$ ммоль/(ч·л) и АсАТ в среднем до $(1,32 \pm 0,11)$ ммоль/(ч·л). У 35,41% больных наблюдались явления холестаза, что характеризовалось повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) до 1,5—2 N, гамма-глутамил-транспептидазы — до 2 N, показателей прямого билирубина — в среднем до $(29,34 \pm 3,46)$ мкмоль/л. У 79,16% наблюдений были повышены показатели тимоловой пробы ($12,00$ ед. $\pm 2,58$ ед. (S-H)) и уровень гамма-глобулинов ($28,24\% \pm 4,36\%$), что свидетельствовало о мезенхимально-воспалительной реакции.

Согласно результатам проведения ЭГДФС, в начале лечения у 68,75% обследованных лиц наблюдалась выраженная гиперемия слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, что у 43,75% пациентов сопровождалось явлениями минимальной гиперацидности желудочного сока (в среднем показатели рН составили $1,41 \pm 0,03$). У 39,58% больных наблюдалась исходная гипоацидность, тогда как нормальные значения рН были зарегистрированы лишь у 8 пациентов.

Кишечный микробиоценоз был нарушен в той или иной степени у 100% больных ХГС. У 18,75% диагностирована 1-я степень, у 54,16% — 2-я и у 27,08% 3-я степень дисбактериоза кишечника.

Установлено, что степень нарушений кишечного микробиоценоза возрастает пропорционально выраженности функциональных нарушений печени, а также степени воспалительных изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. При этом наиболее часто угнетался рост кишечной палочки (68,75%), бифидобактерий (81,25%) и лактобацилл (70,83%). Отмечен значительный рост кишечной палочки с гемолизирующими свойствами (56,25%). Наряду с этим выявлено повышенное количество других условно-патогенных и патогенных аэробных микроорганизмов — клебсиелл, стафилококков, протей и грибов рода *Candida*.

К концу курса санаторно-курортного лечения наблюдались существенные отличия в клиническом течении заболевания у больных основной и контрольной групп.

В первую очередь следует отметить, что уже на 7—10-е сутки пребывания в санатории пациенты второй группы отмечали значительное улучшение общего самочувствия, уменьшение общей слабости, улучшение сна и настроения, повышение работоспособности.

Крайне важен тот факт, что все больные, проходившие санаторно-курортное лечение, лучше переносили противовирусную терапию по сравнению с больными контрольной группы. Так, у пациентов основной группы явления миалгии, температурной реакции, суставная боль были значительно менее выражены в сравнении с группой контроля, а проявления

гриппоподобного синдрома исчезли после третьей инъекции «Роферона». Следует отметить и отсутствие других побочных реакций интерферонотерапии — анемии, лейко- и тромбоцитопении у больных основной группы. В то же время у 2 пациентов из группы контроля через 2 мес от начала лечения снизились концентрации гемоглобина до 112 г/л и тромбоцитов до 150 г/л.

Случаев непереносимости либо появления отдельных побочных действий «Веро-рибавирин» нами ни у одного больного не выявлено.

В процессе лечения явления астено-вегетативного характера сохранились только у 12,90% больных основной группы, в то время как у пациентов группы контроля наблюдалась лишь тенденция к уменьшению общей слабости, утомляемости, сохранялись признаки депрессии ($P < 0,01$). Боль в правом подреберье оставалась у 35,48% больных основной группы, чего не наблюдалось в группе контроля, где она, хотя и меньшей интенсивности, продолжала беспокоить практически всех больных ($P < 0,003$).

Через 24 сут от начала лечения в основной группе достоверно уменьшались жалобы на горечь во рту, изжогу, отрыжку, вздутие живота ($P < 0,05$). В группе контроля лишь наметилась тенденция к уменьшению этих симптомов ($P > 0,05$). Также стоит отметить значительное улучшение функции кишечника у больных основной группы: нормализовался стул ($P < 0,05$), уменьшились или исчезли боль по ходу кишечника и метеоризма ($P < 0,05$). Положительная динамика клинических проявлений нарушения функции кишечника сопровождалась позитивными изменениями кишечного микробиоценоза, что проявлялось увеличением концентрации общего количества кишечной палочки, бифидобактерий и лактобацилл, а также значительным снижением концентрации гемолизирующей кишечной палочки и других условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. В то же время у пациентов группы контроля существенных положительных изменений функции кишечника не отмечено.

Кроме того, у больных из группы контроля сохранялась увеличенная и болезненная при пальпации печень, в то время как в основной группе к концу курса санаторно-курортного лечения, несмотря на сохранение патологических размеров печени у большинства пациентов, ее пальпация у трети больных была безболезненна, а консистенция ткани более мягкая.

При выписке из санатория у больных второй группы отмечено достоверное снижение уровня АлАТ ($1,10 \pm 0,10$ ммоль/(ч·л); $P < 0,001$) и АсАТ ($0,51 \pm 0,04$ ммоль/(ч·л); $P < 0,001$), однако полной нормализации этих показателей не наблюдалось. В то же время отмечены нормализация концентрации общего билирубина в среднем до ($18,54 \pm 0,87$) мкмоль/л ($P < 0,003$), тенденция к снижению активности ЩФ и ГГТП ($P > 0,05$). Улучшились показатели мезенхимально-воспалительной реакции печени. Так, показатель тимоловой пробы к концу лечения снизился в 1,8 раза ($P < 0,05$) и составил ($6,64 \pm 0,48$) ед. (S-H), а уровень гамма-глобулинов в среднем составлял ($25,32 \pm 0,38$)%.

В эти же сроки (через месяц от начала противовирусной терапии) в контрольной группе больных из-

менения функционального состояния печени были достоверно менее значимыми в сравнении с показателями больных второй группы. Так, активность АлАТ и АсАТ составила соответственно ($1,52 \pm 0,15$) ммоль/(ч·л), ($P < 0,05$) и ($0,89 \pm 0,03$) ммоль/(ч·л) ($P < 0,001$).

Следует отметить, согласно данным ЭГДФС и рН-метрии, нормализацию кислотообразующей функции желудка у всех пациентов основной группы, что в большинстве случаев сопровождалась исчезновением или значительным уменьшением воспалительных изменений слизистой оболочки пищеварительной системы ($P < 0,003$).

Результаты обследования пациентов через 3 мес после начала лечения продемонстрировали выраженные преимущества курортных факторов.

Прежде всего об этом свидетельствовали достоверные отличия между показателями функционального состояния печени у больных основной и контрольной групп. Так, средний уровень АлАТ и АсАТ у пациентов основной группы находился в пределах нормы: ($0,58 \pm 0,11$) ммоль/(ч·л) и ($0,36 \pm 0,81$) ммоль/(ч·л) соответственно, ($P < 0,003$). При этом у одной пациентки с генотипом 2а и у 2 больных с генотипом 3а HCV РНК и а-HCV IgM в крови не определялись. Больные продолжали получать противовирусную терапию еще в течение 3 мес.

Положительная динамика гипертрансфераземии в основной группе сопровождалась нормализацией показателей мезенхимально-воспалительной реакции, о чем свидетельствовали нормальный уровень и тимоловой пробы, и гамма-глобулинов ($P < 0,05$). Такая же тенденция отмечена и при изучении показателей холестаза: у 82,35% больных основной группы полностью нормализовалась активность щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы.

В отличие от основной группы в группе контроля сходных изменений не наблюдалось. Средние показатели синдрома цитолиза лишь несколько снизились: АлАТ — до ($1,18 \pm 0,26$) ммоль/(ч·л), ($P > 0,05$), АсАТ — до ($0,68 \pm 0,10$) ммоль/(ч·л), ($P < 0,05$). Однако они были выше допустимых значений. Не достигли нормы и показатели холестаза: уровни щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы составляли 1,3—1,5 N. Что касается явлений мезенхимально-воспалительной реакции, то ее проявления отмечены у большей части пациентов, хотя значительно менее выраженные. Так, средний показатель тимоловой пробы составлял ($5,28 \pm 0,24$) ед. (S-H), а уровень гамма-глобулинов — ($24,38 \pm 0,46$)%, что достоверно выше таковых результатов в основной группе больных.

Через 3 мес после начала лечения у 3 пациентов основной группы и у 1 больного контрольной группы маркеры репликации HCV не определялись.

Через 6 мес от начала лечения у 48% больных основной группы и у 32% из группы контроля на фоне стойкой клинико-биохимической ремиссии маркеры активности вирусного гепатита С (HCV РНК ПЦР, анти-HCV IgM) не определялись.

По прошествии 12 мес от начала лечения у всех больных отмечена стойкая клинико-биохимическая ремиссия. Элиминацию вируса из крови констатировали у 56% лиц из контрольной группы и у 74% — из основной.

Выводы

1. Для больных ХВГС в стадию умеренной активности, фазу репликации характерны астено-вегетативный синдром (100%) с выраженной депрессией (22,92%), болевой (77,08%) и диспепсический (33,33%) синдромы, умеренная гипертрансфераземия (100%), незначительно выраженный холестаза (1/3 пациентов), признаки мезенхимально-воспалительной реакции.

Более чем у половины больных нарушается функция кишечника, чаще в виде запора (56,25% лиц) и метеоризма. Боль в надчревной области и пищеварительной зоне отмечена в 31,25% случаев, что в значительной степени обусловлено соответственно нарушениями кишечного микробиоценоза (100% больных) и нарушениями морфофункционального состояния пищеварительной зоны.

2. У больных ХВГС степень нарушений кишечного микробиоценоза возрастает пропорционально выраженности функциональных нарушений печени, а также степени выраженности воспалительных процес-

сов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

3. Комбинированная противовирусная терапия («Роферон» + «Веро-рибавирин») способствует ранней (через 6 мес) элиминации вируса из крови у больных с генотипом 2a и 3a HCV, стойкой клинико-биохимической ремиссии у больных с разными генотипами, исчезновению маркеров репликации у 56% больных. Хорошая переносимость и умеренная стоимость лечения, достаточно высокая эффективность препаратов позволяют рекомендовать предложенную схему противовирусной терапии большинству больных ХВГС.

4. Применение курортных факторов (маломинерализованная минеральная вода, кислородные ванны, диетотерапия, климатотерапия, психотерапия) в комплексе с противовирусным лечением («Роферон» + «Веро-рибавирин») нивелирует побочные действия последнего и повышает его эффективность до 74% случаев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бабак О.Я.* Хронические гепатиты.— К.: Блиц-Принт, 1999.— 208 с.
2. *Бабак О.Я., Кушнир И.С.* Хронический вирусный гепатит С: достижения и перспективные направления фармакотерапии // Сучасна гастроентерологія.— 2004.— № 6.— С. 17—23.
3. *Дегтярёва И.И.* Клиническая гастроэнтерология.— М.: Медицинское информационное агентство, 2004.— 616 с.
4. *Драгомирецкая Н.В.* Раннее курортное лечение больных, перенесших вирусный гепатит // Медицинская реабилитация и курортология.— 1995.— № 2—3.— С. 12—14.
5. *Драгомирецкая Н.В.* Эффективность курортной реабилитации больных хроническим гепатитом С // Intern. J. immunorehabilitation.— 2001.— Vol. 3, 2.— P. 112.
6. *Драгомирецкая Н.В., Мальяхина Т.И., Ижа А.Н.* Применение маломинерализованной минеральной воды и цитрагина в комплексном лечении больных хроническим гепатитом С // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2005.— № 1.— С. 11.
7. *Мастер К.П.* Гепатит и последствия гепатита.— М: Гэотар медицина, 1999.— 423 с.
8. *Никитин И.Г.* Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 6.— С. 11—16.

9. *Харченко Н.В.* Лечение больных хроническим гепатитом С // Сучасна гастроентерологія і гепатологія.— 2000.— № 2.— С. 60—63.

10. *Davis G.L., Albriht J.E., Cook S. et al.* Projecting the future healthcare burden from hepatitis C in the United States // Hepatology.— 1998.— 28 (4, pt) .— P. 390 A.

11. *Hadziyannis S., Cheinquer H., Morgan T. Et al.* Prospective evaluation of early virologic response associated with peginterferon alfa-2a (PEGASIS) plus ribavirin therapy from a phase III, randomized, double-blind study examining the effect of treatment duration and ribavirin dose. American Association for the study of Liver disease, 52nd Annual Meeting, November 9—13th 2001, Dallas, USA.

12. *Mc Hutchinson J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al.* Interferon as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis international Therapy Group // N. Engl. J. Med.— 1988.— Vol. 116.— P. 1485—1492.

13. *Poynard T., Mc Hutchinson J.G., Goodman Z. et al.* Isan «a la carte» combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group // Hepatology.— 2000.— Vol. 31.— P. 211—218.

14. *Wong J.B., Mc Quillan G.M., Mc Hutchinson J.G. et al.* Estimating future hepatitis C morbidity, mortality and costs in the United States // Am. J. Public Health.— 2000.— 90.— P. 1562—1569.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА КУРОРТНИХ ЧИННИКІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ С

Н.В. Драгомирецка, І.Б. Заболотна, Т.І. Мальяхіна, Г.М. Іжа

Обґрунтовано поєднане застосування курортних чинників у комплексі із противірусною терапією («Роферон» + «Веро-рибавірин») при хронічному вірусному гепатиті С. Продемонстровано, що застосування курортних чинників нівелює побічну дію противірусної терапії та підвищує її ефективність до 74%.

EFFECTIVENESS OF COMPLEX USE OF ANTIVIRAL THERAPY AND RESORT FACTORS ON PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

N.V. Dragomeretska, I.B. Zabolotna, T.I. Malykhina, G.M. Izhа

The substitution is given for the complex use of resort factors and antiviral therapy (Roferon + Vero-ribavirin) for the treatment of patients with viral hepatitis C. It has been demonstrated that the use of resort factors attenuate side effects of antiviral therapy and increase its effectiveness to up to 74%.