

ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ПЕГАСИС» ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

И.А. Боброва, А.О. Боброва, В.Б. Шевчук

Институт эпидемиологии и инфекционных болезней АМН Украины, Киев

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, «Пегасис».

В настоящее время краеугольным камнем проблемы гепатита С является эффективность лечения конкретного больного [1, 2, 5]. Именно ответ организма на лечение определяет перспективу и качество жизни пациентов [3, 4]. Неудовлетворительные результаты терапии хронического гепатита С дают основание в некоторых случаях сравнивать его с ВИЧ/СПИДом. Однако с тех пор, как в Украине был зарегистрирован препарат пегилированного интерферона альфа-2а (40 kDa) «Пегасис» компании «Рош», появилась возможность получить максимальный эффект противовирусной терапии со стойкой ремиссией, что для многих больных означает исцеление [6—9].

Материалы и методы исследования

В течение 2003—2005 гг. в поликлинике Института эпидемиологии и инфекционных болезней «Пегасис» был применен для лечения 17 больных репликативной формой хронического гепатита С (ХГС). Его вводили подкожно по 180 мкг 1 раз в 1 нед дополнительно к комбинированной противовирусной терапии (ПВТ). В качестве второго компонента все пациенты получали перорально препараты на основе рибавирина: «Копегус» (8 человек), «Веро-рибавирин» или «Рибавин» (9 человек) в стандартных дозировках, то есть от 800 до 1200 мг/сут с учетом массы тела пациента и генотипа вируса.

Мужчин было 12 (таблица). Возраст до 45 лет имели 14 человек (минимальный — 20 лет, максимальный — 64 года).

Согласно программе клинико-лабораторного обследования у всех больных проведены биохимические исследования и выполнены общий анализ крови, определение маркеров вирусов гепатита С (HCV) и В (HBV) по методу иммуноферментного анализа (ИЭИБ, Украинский лечебно-диагностический центр — УЛДЦ), РНК HCV по методу полимеразной цепной реакции с последующим генотипированием (УЛДЦ), а также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и щитовидной железы на аппарате «Алока-1000» (ИЭИБ) в динамике болезни.

В плане тестирования перед ПВТ исследовали: антинуклеарные (ANA) и антимитохондриальные антитела (AMA), тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к тиреоглобулину (АТТГ), тиреоидные микросомальные антитела (АМС), сывороточное железо (УЛДЦ).

(Авторы приносят извинения за не совсем корректную обработку данных в связи с малой выборкой больных. Наблюдения продолжаются.)

Результаты и их обсуждение

Обычно все пациенты сообщали об обнаружении до лечения маркеров HCV-инфекции. Единичные экстрапеченочные знаки в виде 2 телеангиэктазий на лице выявлены у 1 больной с наиболее длительным эпиданамнезом (5,9%).

В эпидемиологическом анамнезе указывали на перенесенный острый вирусный гепатит С два человека (11,8%), 4 сообщили об употреблении наркотических веществ в прошлом (23,5%). Серьезные парентеральные вмешательства за 3—15 лет до начала ПВТ (гемотрансфузии и/или операции по поводу различных кровотечений, ДТП) перенесли 6 пациентов (35,3%). Один из них подвергся многократным переливаниям препаратов крови в связи с хроническим миелобластным лейкозом (противовирусная терапия начата по настоянию родственников).

У 5 больных выявлены анти-HBcor IgG при отрицательных маркерах активизации HBV (29,4%). Признаков цирроза печени в группе наблюдения не отмечено.

У 15 пациентов (88,2%) исходную биохимическую активность оценивали как низкую или умеренную. В 4 случаях показатель аланинаминотрансферазы (АЛТ) не превышал двух норм, в одном находился в пределах нормы. У больного с ХГС на фоне лейкоза и химиотерапии отмечалась высокая биохимическая активность процесса (см. таблицу).

Вирусная нагрузка колебалась в широких пределах, достигая 10 млн копий/мл, без четких закономерностей, в единственном случае она была низкой — в пределах от 1 000 до 10 000 копий/мл.

У 8 (47,0%) больных установлен генотип 1В, у 7 — генотип 3А (41,2%), у 2 — генотипы 1А, 1В, 2 и 3А не установлены (11,8%).

Во время ультразвукового исследования щитовидной железы в 2 случаях выявили признаки умеренной ее гиперплазии, в 1 — аутоиммунного тиреоидита при нормальных показателях ТТГ, АТТГ и АМС.

Ультрасонографически у одного пациента отмечалось увеличение печени на 3,5 см, у остальных (94,1%) гепатомегалия не превышала 1—2,0 см. Ультразвуковая картина органов брюшной полости укладывалась в четыре основных типа, или варианта (И.А. Боброва):

1-й — диффузные изменения печени с явлениями жировой инфильтрации без спленомегалии;

2-й — диффузные изменения печени с явлениями жировой инфильтрации и спленомегалией (обычно умеренной);

Таблиця. **Распределение больных**

Показатель	Количество больных
Пол:	
мужской	12 (70,6)
женский	5 (29,4)
Возраст, годы:	
< 20	—
20—45	14 (82,3)
> 45	3 (17,6)
Генотип:	
1А	—
1В	8 (47,0)
2	—
3А	7 (41,2)
другой	2 (11,8)
Биохимическая активность:	
нормальная	1 (5,9)
низкая	4 (23,5)
умеренная	11 (64,7)
высокая	1 (5,9)
Тип ультразвуковой картины печени:	
I	12 (70,6)
II	3 (17,6)
III	1 (5,9)
IV	1 (5,9)
Противовирусная терапия:	
первичная	15 (88,2)
повторная	2 (11,8)

Примечание. В скобках указано количество пациентов в процентах.

3-й — очаговые/мелкоочаговые изменения печени — зернистый или «пестрый» вид (за счет мелкофиброзных очажков) без спленомегалии;

4-й — очаговые — мелкоочаговые изменения — «зернистая» или «пестрая» печень (с мелкофиброзными очажками) и спленомегалией.

У больных из группы наблюдения преобладал 1-й тип УЗИ ОБП (12 человек, или 70,6%); у 3 человек был 2-й тип (17,6%), 3-й и 4-й типы имели по одному больному (появление 4-го типа с выраженной спленомегалией можно объяснить лейкозом).

УЗИ желчного пузыря свидетельствовало о хроническом холецистите и/или билиарном сладже без конкрементов у 9 пациентов (52,9%); у одного больного выявлен калькулезный холецистит (5,9%).

Из обследованных больных 15 (88,2%) получали ПВТ впервые, а двум назначили их повторно в связи с рецидивом после первого курса лечения стандартными препаратами интерферона (генотипы 3А). У

больных с 1В генотипом лечение продолжалось 12 мес, с другими генотипами — 6 мес.

Противовирусную терапию пришлось отсрочить у 4 (23,5%) человек из-за выявления положительных антинуклеарных антител в высоких титрах (1 : 160 до 1 : 640). В связи с этим проведена соответствующая коррекция (плазмаферез + «Вобэнзим» или «Селл-септ» по показаниям) до нормализации ANA.

Курс лечения проводили амбулаторно, за исключением одного пациента с анафилактическим шоком на «Лаферон» в анамнезе. Ему ПВТ начали в стационаре по индивидуальной схеме. Начали с «Роферона-А» в нарастающих дозах — (1—2—3 МЕ), а на 4-е сутки лечения была введена первая «щадящая» доза «Пегасиса» (135 мкг).

Отмечены следующие побочные эффекты. На фоне терапии чаще всего отмечался гриппоподобный синдром умеренной выраженности после первых 1—3 инъекций «Пегасиса»: температура тела не превышала 38,2 °С. Потеря массы тела в первые месяцы лечения составляла от 3 до 6 кг с последующим ее восстановлением. Лишь у одного больного она достигла 10—12 кг при избыточной исходной массе тела (108 кг).

Наблюдались гематологические изменения. «Некритическую» лейкопению корректировали назначением «Метилурацила» или «Цефарансина». В 2 случаях (11,8%) «критической» лейкопении (менее 1,5 тыс.) парентерально введен «Нейпоген» (гранулоцитарный фактор) без отмены ПВТ. «Критическая» тромбоцитопения отмечалась только у пациента с ХГС на фоне лейкоза (менее 10 тыс.), из-за чего потребовались периодические интервалы и снижение дозы противовирусных препаратов наряду с трансфузиями препаратов крови.

У 3 больных через 1,5—2,5 мес после начала ПВТ (2 женщины и 1 мужчина, у всех генотип 1В) развилась тиреопатия (17,6%). Клинически она проявлялась резкой слабостью и отечностью лица, лабораторно — нарастанием АТТГ и/или АМС, у 2 пациенток — в сочетании с явлениями гипотиреоза и высокими показателями ТТГ (42,98 и 85,42 mIU/ml, при норме 0,3—3,57). ПВТ продолжили после гормональной коррекции тироксином и значительного улучшения показателей функции щитовидной железы в динамике.

Через 3 мес лечения хороший биохимический и вирусологический ответ на ПВТ с полной нормализацией АЛТ и РНК HCV был отмечен у 13 больных (76,5%). У 3 пациентов (17,6%) ответ расценивали как неполный из-за повышенных показателей АЛТ (от 0,94 до 1,56 ммоль/л) при прекращении вирусной репликации — РНК HCV не выявлены.

У одного больного с генотипом 1В и сопутствующим лейкозом эффект терапии был неудовлетворительным, без положительной динамики АЛТ и РНК как через 3, так и через 6 мес. ПВТ продолжена по желанию родственников вопреки рекомендациям и прогнозам специалистов.

В конце курса лечения хороший полный ответ отмечен у 16 пациентов (94,1%), включая 7 с генотипом 1В.

На сегодня 5 человек (29,4%) наблюдаются более года после завершения курса ПВТ: по данным контрольных исследований, у них сохраняется стойкая биохимическая и вирусологическая ремиссия.

Выводы

1. При исходной компенсированной патологии щитовидной железы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С при применении ПВТ возможен риск развития гипотиреоза, который поддается коррекции терапией сопровождения и не требует отмены лечения.

2. Тяжелые соматические состояния (онкологическая патология) является неблагоприятным прогностическим фактором в достижении ответа на ПВТ.

3. Нарушение схемы лечения: перерывы, уменьшенные дозы противовирусных препаратов неизбежно приводит к снижению эффективности лечения.

4. Комбинированная противовирусная терапия ХГС (включая генотип 1в) с применением препарата «Пегасис» обеспечивает высокую эффективность лечения (94,1%) и длительную стойкую биохимическую и вирусологическую ремиссию более 1 года после завершения курса ПВТ.

Более детальную информацию о применении препарата «Пегасис» при вирусных гепатитах можно получить на сайтах www.pegasys.com.ua, www.gepatit.com.ua или по телефону горячей линии: 8-800-50-454-50 (все звонки по Украине бесплатные).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блохина Н.П., Цурикова Н.Н. Лечение острого гепатита С препаратами интерферонового ряда // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы: Информ. бюл.— 2002.— № 2 (150).— С.12—16.

2. Гепатит С: Консенсус-2002 // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы: Информ. бюл.— 2002.— № 2.— С. 3—11.

3. Малый В.П. HCV-инфекция (острая и хроническая).— К., 2005.— 292 с.

4. Никитин И.Г. Клиника, диагностика и этиопатогенетическое лечение хронического HCV-гепатита: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — М., 2000.— 32 с.

5. Chander G., Sulkowski M.S., Jenckes M.W. et al. Treatment of chronic hepatitis C // J. Hepatol.— 2002.— Vol. 36.— P. 135—144.

6. Ferenci P. Peginterferon alfa-2a (40 kD) (Pegasys) for the treatment of patients with chronic hepatitis C // Int. J. Clin. Practice.— 2003.— Vol. 57, N7.— P. 610—615.

7. Fried M.W., Hadziyannis S.J. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin // Semin Liver Dis.— 2004.— Vol. 24 (Suppl. 2).— P. 47—54.

8. Keating Gillian M., Curran Monique P. Peginterferon-a-2a (40 kD) Plus Ribavirin. A review of its Use in the Management of Chronic Hepatitis C // Drugs.— 2003.— 63 (7).— 701—730.

9. Zeuzem Stefan, Welsch Christoph, Herrmann Eva. Pharmacokinetics of Peginterferons // Seminars in Liver Disease.— 2003.— Vol. 23, Suppl. 1.— P 23—28.

ТАКТИКА ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «ПЕГАСИС» ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

І.А. Боброва, А.О. Боброва, В.Б. Шевчук

У статті проаналізовано власний досвід застосування препарату пегільованого інтерферону альфа-2а («Пегасису») в комбінації з «Рибавірином» у хворих на хронічний гепатит С. Надано детальну характеристику хворих, особливо з варіантами ультрасонографічних змін. Представлено тактику ведення хворих з урахуванням протипоказань та негативних реакцій на терапію.

TACTICS OF PEGASYS USAGE FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

I.A. Bobrova, A.O. Bobrova, V.B. Schevchuck

Own experience of pegylated interferon alfa-2a (Pegasys) plus ribavirin usage in patients with chronic hepatitis C has been analyzed in the article. The detailed description of the observed group is given, especially the variations of ultrasonographic changes. Tactics of chronic hepatitis C management, taking into account contradictions to the therapy and negative reactions, is presented.