

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СТАНДАРТНОГО ПОДХОДА

М. Г. Романцов, Н. В. Кремень, Т. В. Сологуб¹

Представлены результаты стандартной и усовершенствованной “тройной” терапии 86 больных хроническим вирусным гепатитом С (генотип 1b), со сроком инфицирования до 5 лет. Стандартная терапия включала концентрированный интерферон российского производства интераль и синтетический нуклеозид рибавирин, а модифицированная (усовершенствованная), т. н. “тройная” терапия включала применение интераля, рибавирин и индуктора интерферона циклоферона. Благодаря усовершенствованию схемы лечения хронического вирусного гепатита С, эффективность терапии больных 1b генотипом повысилась на 8,8 %, частота нежелательных реакций снизилась более чем в 3 раза, гистологическое улучшение отмечено у 69,4 – 87,8 % больных.

Ключевые слова: “тройная” терапия, циклоферон, гепатит С, эффективность лечения, нежелательные реакции, качество жизни

ВВЕДЕНИЕ

Хронический вирусный гепатит С (ХГС) — прогрессирующее заболевание с переходом в цирроз и карциному печени. В настоящее время его распространенность в развитых странах составляет 3 % в популяции (колебания от 0,3 до 14,5 %) [11].

Стандартное лечение ХГС предусматривает введение альфа-интерферона 3 раза в неделю в комбинации с ежедневным введением рибавирин (800 – 1200 мг, в зависимости от массы тела больного) в течение 6 – 12 месяцев [9, 13]. В ряде стран с целью повышения эффективности лечения ХГС рекомендовано применение пегилированных интерферонов в комбинации с рибавирином [3, 7, 11]. Однако исследования, проведенные Кокрановским обществом доказательной медицины, показали, что наряду с улучшением терапии ХГС, применение пегилированных интерферонов приводит к резкому увеличению осложнений терапии с уменьшением приверженности пациентов к лечению [5, 8, 10].

В настоящее время повышение эффективности терапии больных ХГС проводится включением в курс стандартной терапии иммуномодуляторов [2, 9], в частности, тимозина [6, 13], талидомида [4, 12], гамма-интерферона [1, 12, 14, 15], обеспечивающих повышение эффективности лечения за счет воздействия на иммунный ответ организма и снижения выраженности побочных реакций противовирусной терапии.

Ранее нами в рандомизированных многоцентровых исследованиях показан синергидный эффект α -интерферона и интерферонгена (в частности, циклоферона), позволяющего поддерживать у пациента постоянный уровень эндогенного интерферона в крови при ле-

чении не только хронического гепатита В, но и хронического гепатита С [1].

В связи со сказанным выше, нами предпринята попытка сравнительной оценки эффективности стандартной терапии ХГС и тройной комбинации с использованием иммуномодулятора, обладающего противовирусной активностью.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 86 мужчин в возрасте 16 – 30 ($22,6 \pm 0,8$) лет с верифицированным диагнозом: хронический вирусный гепатит С; 1b генотип, в фазе репликации (RNA HCV +) с длительностью заболевания от 6 месяцев до 5 лет при уровне АлАТ в 1,5 – 5 раз выше нормы.

В соответствии с методикой рандомизации (метод “конвертов”) сформированы 2 группы пациентов. В первой группе ($n = 43$) проводили стандартную терапию: α_2 -интерферон (3 млн МЕ на 1 м² 1 раз в сутки подкожно 3 раза в неделю) и рибавирин (800 – 1200 мг/сут ежедневно) в течение 48 недель. Во второй группе ($n = 43$) дополнительно к стандартной терапии (α_2 -интерферон + рибавирин) пациенты получали иммуномодулятор циклоферон (внутри 1 раз в сутки по 600 мг два дня подряд, затем 3 раза в неделю) в течение 48 недель. По полу, возрасту, состоянию здоровья, условиям питания, быта и трудовой деятельности группы больных однородны. Больные отрицали другие заболевания гепатобилиарной системы, а также не имели клинически манифестирующей сопутствующей соматической патологии.

Комплексное обследование больных включало клинический осмотр; ультразвуковое исследование органов (УЗИ) брюшной полости и щитовидной железы; ЭКГ-обследование по показаниям; клиническое и биохимическое исследование крови; определение специфических маркеров вирусных гепатитов с использованием метода ИФА, молекулярно-биологическое исследование

¹ Кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. Т. В. Сологуб) Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, 195067, Пискаревский пр., 47.
E-mail: mr@polysan.ru.1

дование крови на детекцию RNA HCV с использованием качественной PCR. Пункционную биопсию печени проводили при отсутствии противопоказаний, индекс гистологической активности (ИГА) определяли по шкале Knodell. Изучен гормональный фон с определением уровня тироксина, тиреотропного гормона и антител к тиреопероксидазе.

При необходимости больные получали гепатопротекторы, спазмолитики, ферменты.

Клиническое и биохимическое исследование крови выполняли каждые 4 недели, вирусологические показатели оценивали в конце 12 и 24 и 48-й недели.

Эффективность лечения оценивали по критериям, рекомендованным Европейским обществом по изучению печени (Париж, 2002). Кроме того, проведена оценка качества жизни пациентов, получавших противовирусную терапию с использованием опросника SF-36.

Для анализа результатов исследования применяли методы описательной статистики (определение средних значений и стандартного отклонения). Значимыми считали полученные результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина репликативной фазы хронического вирусного гепатита С характеризовалась мягким течением и неярко выраженной симптоматикой. Пациенты не предъявляли жалоб активно, они выявлялись только при целенаправленном опросе больных. У большинства больных (до 85 – 87%) клиническая симптоматика заболевания ограничивалась признаками астенического синдрома.

По окончании 3-месячного курса лечения 15,4 % больных, получавших стандартную противовирусную терапию (1-я группа), обращали внимание на улучшение самочувствия и исчезновение астеновегетативных симптомов. Однако 36 (42,8 %) пациентов предъявляли жалобы на снижение физической активности и 7 (8,3 %) больных отмечали ухудшение самочувствия со снижением трудоспособности. Пациенты (69,2 %) 2-й группы, получавшие “тройную” терапию, чувствовали себя лучше, 42 % отмечали повышение работоспособности, что подтвердилось при оценке их качества жизни. Субъективная оценка пациентами параметров — физическая активность (PF), общее восприятие здоровья (GH), социальная активность (SF) — повысилась от 7 до 10 баллов в сравнении с данными до начала противовирусной терапии.

Через 3 месяца противовирусной терапии показатели цитолиза и холестаза улучшались вне зависимости от используемых препаратов. Исключение составили двое больных 2-й группы, получавших усовершенствованную “тройную” терапию, у которых сохранялась гиперферментемия до конца курса лечения.

Антивирусный ответ в этот же срок отсутствовал у 11 (27,5 %) пациентов 1-й группы, получавших стандартную терапию, и у 14 (34,1 %) больных 2-й группы,

получавших “тройную” терапию. Положительная динамика улучшения качества жизни наблюдалась в группах больных уже на третий месяц от начала проводимого лечения. Особенно четко это прослеживалось по параметру PF (физическая активность) с увеличением показателя на 25 – 30 баллов, по параметру BP (физическая боль) — до 14 – 17 баллов, по показателю восприятия здоровья (GH) до 29 – 34 баллов. Социальная активность больных была выше на 16 – 24 балла в сравнении с обследованием пациентов до начала терапии. Эмоционально-психологические особенности качества жизни имели тенденцию к улучшению, показатель RE колебался в пределах увеличения от 7 до 10 баллов. Побочные эффекты терапии к 3 месяцу лечения оказывали влияние на общий уровень качества жизни пациентов, не взвывая на улучшение медицинских показателей и повышение балльной оценки основных параметров, оцениваемых по опроснику SF-36. Больным с отрицательным эффектом терапии (на этапе 3-месячного наблюдения) проведена коррекция лечения (рекомендован 12,5 % раствор циклоферона и пегинтерферон).

При катамнестическом обследовании больных после завершения терапии зарегистрированы биохимические рецидивы у 7 человек 1-й и у 4 — во 2-й группе, но через 3 мес показатели АлАТ нормализовались. К 12 месяцам наблюдения обострений заболевания у больных, вышедших в стабильную ремиссию, не зарегистрировано. Таким образом, предлагаемые варианты комбинированной противовирусной терапии приводили к обратному развитию синдрома цитолиза.

Наиболее выраженную разницу между группами больных по показателям качества жизни наблюдали спустя 6 месяцев от начала лечения. В 1-й группе отказ пациентов от проводимого лечения составлял 25,6 % (11 человек). Во 2-й группе больных, получавших дополнительно к стандартной терапии циклоферон, удовлетворенность качеством жизни, как по физическим, так и по психологическим параметрам, позволила пациентам продолжать лечение до окончания курса терапии. У больных 2-й группы оценка параметров достигла 90 баллов и более по уровню физической активности (PF, RP). Оценка общего восприятия здоровья (GH), уровня жизнеспособности (VT), оценка психического состояния (MH) и эмоционального статуса (RE) превышала 97 баллов.

По окончании годового курса лечения наблюдали незначительное падение, в пределах от 3 до 6 баллов, удовлетворенности пациентами обеих групп качеством жизни, что объяснимо накоплением эмоциональной и физической усталости от проведения длительной противовирусной терапии.

Стабильным ответом на противовирусное лечение больных мы считали нормализацию АлАТ и элиминацию вируса (отрицательная реакция на детекцию RNA HCV) через 48 недель комбинированной терапии.

Устойчивый ответ (стабильная ремиссия) наблюдался у 56,3 % больных, получавших стандартную комбинацию (α -интерферон + рибавирин) и у 65,1 % больных 2-й группы, получавших дополнительно к стандартной терапии циклоферон.

У больных со стойким вирусологическим и биохимическим ответом (стабильная ремиссия) признаков рецидива HCV-инфекции не отмечено в течение 12 месяцев после окончания терапии.

Морфологическое исследование биоптатов печени проведено у 18 человек 1-й группы и у 22 больных 2-й из-за отказа остальных пациентов от данного обследования. Минимальная степень активности (ИГА = 1 – 3 балла) установлена у 3 (16,6 %) и 4 (19 %) больных, низкая (ИГА = 4 – 8 баллов) у 11 (61,1 %) и 12 (57,1 %), умеренная (ИГА = 9 – 12 баллов) — у 4 (22,2 %) и 5 (23,8 %) больных соответственно, в двух группах сравнения. У 35 из 40 (87,5 %) больных выявлен слабый фиброз (ГИС = 1 балл), а у 4 — выраженный фиброз (ГИС = 3 балла).

По данным пункционной биопсии печени нами подтверждено антифибротическое действие проводимой терапии, а также высокая противовирусная активность препаратов даже у тех больных, у которых полная ремиссия (биохимическая и вирусологическая) не была достигнута.

Гистологическое улучшение (снижение активности по шкале Knodell на 2 балла) отмечалось у 12 (37,5 %) человек, получавших стандартную терапию, и у 24 (58,5 %), получавших “тройную” терапию с циклофероном. Снижение активности на 3 – 4 балла выявлялось у 7 (21,9 %) и у 12 (29,3 %) больных в группах соответственно, при отсутствии прогрессирования фиброза, что в 2 раза чаще, вирусологического ответа, на проводимую терапию.

Побочные эффекты противовирусной терапии в период с 24 по 48-ю неделю

Нежелательные (побочные) эффекты проводимой терапии	1-я группа	2-я группа
	Частота выявления эффекта, %	
Гриппоподобный синдром	67,7 *	7,6 *
Артралгии	64,4 *	1,1 *
Миалгии	71,1 *	2,1 *
Обострение хронического панкреатита	3,3	8,6
Депрессия	18,8	20,6
Снижение либидо	12,2	8,7
Выпадение волос	45,5 *	22,8 *
Цитопенический синдром	4,4	1,1
Аутоиммунный тиреоидит	1	–
Снижение массы тела	23,3	15,2
Кожные высыпания	2,2	3,2
В среднем на 1 больного	28,6 *	8,3 *

Примечание. * — различия статистически значимы ($p \leq 0,01$) в сравниваемых группах (в пересчете на одного больного).

Больные обеих групп в целом удовлетворительно переносили терапию. Гриппоподобные явления в виде слабости, усталости, повышения температуры, головокружения, головных и/или суставных болей отмечались у 67,7 % пациентов 1-й группы, против 7,6 % больных в группе получавших дополнительно циклоферон, что обусловлено противовоспалительным действием препарата (таблица).

Кроме того, у 80 % пациентов 1-й и 19,6 % больных 2-й группы отмечалась выраженная гриппоподобная реакция на первые 3 – 5 инъекции α -интерферона. У 6 (18,8 %) больных, получавших стандартную терапию, и у 9 (20,9 %) больных, получавших терапию в сочетании с циклофероном, через 3 месяца противовирусной терапии появлялись нарушения со стороны психоэмоциональной сферы: раздражительность, плохой сон, чувство тревоги, которые купировались назначением седативных препаратов растительного происхождения. Двум пациентам 1-й группы рекомендовали антидепрессивную терапию с прекращением противовирусного лечения.

В период от 3 до 6 месяцев отказались продолжать лечение 11 пациентов 1-й группы. Причиной отказа от продолжения терапии явилось появление побочных эффектов: депрессивная симптоматика, снижение уровня качества жизни в виде астенической усталости, болевых ощущений, трудности в выполнении обычных повседневных дел, невозможности функционировать в привычном для пациентов режиме. В тоже время во 2-й группе пациентов, дополнительно получавших циклоферон, все завершили полный курс лечения.

Нейтропения (менее $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$) отмечалась у одного пациента 1-й группы, потребовав временного снижения дозы рибавирина (до 800 мг в сутки).

Уровень тиреотропного гормона (на фоне лечения) повышался у 4-х больных 1-й группы (12,5 %), у 1 (3,1 %) пациента выявлен аутоиммунный тиреоидит, потребовавший отмены противовирусной терапии (таблица).

Таким образом, лечение прекращено 9 (20,9 %) пациентам 1-й группы (у одного больного аутоиммунный тиреоидит, у 2-х цитопенический синдром, 6 человек самостоятельно прекратили лечение раньше срока — 2 из-за выраженного снижения массы тела; 1 из-за выпадения волос, 3 пациента из-за усиления депрессивной симптоматики, не приводящей к улучшению качества жизни на фоне проводимого лечения).

Среди больных 2-й группы у 5 (11,6 %) человек отмечено обострение сопутствующей гастродуоденальной патологии, у одного — выявлен аутоиммунный тиреоидит. Этим больным противовирусная терапия была продолжена.

Снижение массы тела составило в среднем от 5 до 12 кг. Выпадение волос регистрировалось у 45,5 % больных, получавших стандартную терапию, и лишь у 22,8 %, получавших терапию с циклофероном. Этот

симптом купировали применением шампуней с цинком.

ВЫВОДЫ

1. Стабильная ремиссия в ответ на противовирусную терапию больных с хроническим вирусным гепатитом С при добавлении циклоферона на 8,8 % повысила качество оказываемой медицинской помощи этой категории больных, обеспечив гистологическое улучшение 69,4 – 87,8 % больных.

2. Усовершенствованную комбинированную терапию хронического вирусного гепатита С [α -интерферон + рибавирин + циклоферон] больные переносили лучше, чем стандартную противовирусную терапию. Побочные эффекты регистрировались в 3,4 раза реже, составив 8,3, против 28,6 %, в пересчете на 1 больного.

3. Наиболее выраженный результат от проводимой терапии, сохраняющийся до 12 месяцев, получен спустя 6 месяцев от начала лечения при субъективной оценке больными качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб, Н. В. Кремень и др., *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова*, № 4, 207 – 214 (2007).
2. Т. В. Сологуб, Н. А. Семеняко, *Вестн. Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова*, № 1, 167 – 171 (2009).
3. V. Balan, M. Rosati, M. Anderson, and J. Rakela, *Dig. Dis. Sci.*, **51**(5), 956 – 959 (2006).
4. M. Caseiro, *Rev. Inst. Med. Trop. San Paulo*, **48**(2), 109 – 112 (2006).
5. M. Cornberg, K. Deterding, and M. Manns, *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*, **4**(5), 781 – 793 (2006).
6. F. Garcia-Contreras, A. Nevarez-Sida, and P. Constantino-Casas, *Arch. Med. Res.*, **37**(5), 663 – 673 (2006).
7. J. Hoofnagle and L. Seeff, *N. Engl. J. Med.*, **355**(23), 2444 – 2451 (2006).
8. I. M. Jacobson and S. A. Gonzalez, *Am. J. Gastroenterol.*, **100**(11), 2453 – 2462 (2005).
9. A. Laursen and H. Vilstrup, *Ugeskr Laeger*, **168**(48), 4209 – 4212 (2006).
10. M. Manns, H. Wedemeyer, and M. Cornberg, *Gut.*, **55**(9), 1350 – 1359 (2006).
11. M. Mascolini, *IAPAC*, **11**(12), 386 – 403 (2005).
12. L. Milazzo, M. Biasin, and N. Gatti, *Am. J. Gastroenterol.*, **101**(2), 399 – 402 (2006).
13. E. Tedaldi, *Clin. Infect. Dis.*, **41**(1), 101 – 104 (2005).
14. T. Wang, L. Blatt, and S. Seiwert, *J. Interferon Cytokine Res.*, **26**(7), 473 – 483 (2006).
15. S. Zeuzem, *Antivir. Ther.*, **11**(2), 267 – 271 (2006).

Поступила 04.02.10

USE OF IMMUNOMODULATORS IN THE THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C: IMPROVING STANDARD APPROACH

M. G. Romantsov, N. V. Kremen', and T. V. Sologub

St. Petersburg State Medical Academy, Piskarevskii prospect 47/5, St. Petersburg, 195067, Russia

Results of a comparative study of the standard and an improved (triple) antiviral therapy in a group of 86 patients with chronic viral hepatitis C (1b genotype) with a period of infection up to five years are presented. The standard therapy consisted in the administration of concentrated α -interferon (Interal, Russia) and synthetic nucleoside ribavirin, while the improved (triple) therapy additionally included the administration of the interferon inducer cycloferon. The effectiveness of treatment using the improved scheme increased by 8.8%, the number of adverse drug reactions decreased more than three times, and morphological improvement was observed in 69.4 – 87.8% of patients. Modification of the standard treatment of hepatitis C improves the quality of life of hepatitis C patients.

Key words: Triple therapy, cycloferon, hepatitis C, effectiveness, adverse drug reactions, quality of life