

Применение препарата Лайфферон в составе комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С

¹ М.Ю. Серебряков, ¹ А.В. Воронов, ¹ Л.В. Паршина, ² М.С. Тищенко, ² Д.Ю. Серебряков, ³ С.Н. Таргонский, ³ С.В. Усова

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Медицинский Центр, лаборатория медико-генетических технологий (Москва)

² Карельская ассоциация врачей-инфекционистов (Петрозаводск)

³ Закрытое акционерное общество «Вектор-Медика» (п. Кольцово Новосибирской обл.)

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, ИФА, ПЦР, противовирусная терапия, интерферон.

Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в настоящее время является одной из актуальных проблем гепатологии [1, 3]. Большинство специалистов применяет комбинированную терапию «международного стандарта», которая включает использование препаратов – рекомбинантных интерферонов альфа-2b (пегасис, пегинтрон и др.) в комбинации с циклическими нуклеозидами (рибавирин и его аналоги) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Необходимо отметить, что комбинированная терапия указанными выше препаратами приводит к выраженным побочным явлениям у значительного количества больных и осложнениям: повышение температуры, головные боли, депрессивный синдром, лейкопения, тромбоцитопения. При лечении препаратами рекомбинантных интерферонов, в состав которых входит сывороточный альбумин, в течение более 12 недель у больных также появляются аллергические реакции [8, 10].

В последнее время созданы и активно применяются менее дорогие новые отечественные препараты: реаферон, интераль, лайфферон, которые дают меньше осложнений при терапии [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Препаратами выбора являлись не содержащий альбумин препарат из группы интерферонов – Лайфферон (производства ЗАО «Вектор-Медика») [10, 11, 12]; и отечественный нуклеозидный аналог рибавирина, препарат – Рибамидил (производства ЗАО Биофарма, Москва) [15].

Целью исследования явилось изучение эффективности лечения больных ХВГС противовирусными препаратами: Лайфферон и Рибамедил в комбинации с гепатопротекторами: Фосфоглив и Фосфонциале.

Материалы и методы

За период 2009–2011 гг. на базе клеточно-диагностической лаборатории Медицинского центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова было обследовано 147 пациентов с диагнозом ХВГС (89 мужчин и 58 женщин в возрасте от 19 до 55 лет, средний возраст пациентов составил $39,1 \pm 9,9$ лет).

Критериями включения в исследования являлись:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет.

2. Больные ХВГС (наличие в анамнезе положительного теста на антитела к вирусу гепатита С (HCV); наличие вирусной нагрузки – более 10 тысячи копий РНК в 1 мл. плазмы).

3. Пациенты с повышенным уровнем АЛТ.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Пациенты с ВИЧ инфекцией и больные другими вирусными гепатитами и хроническими заболеваниями печени.

2. Больные с патологией щитовидной железы.

3. Наличие тяжелого психического или нейропсихического заболевания.

4. Наличие в анамнезе талассемии или другой гемоглобинопатии.

5. Состояние после трансплантации органов, постоянный прием иммуносупрессивных препаратов.

6. Больные женского пола, кормящие ребенка грудью, или те, у которых отмечен положительный результат теста на беременность.

7. Выраженная патология со стороны сердечно-сосудистой системы.

8. Наличие выраженной патологии со стороны органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, системы кроветворения.

9. Алкогольная и/или лекарственная зависимость.

У обследованных больных по данным анамнеза длительность заболевания составляла от 5 до 10 и более лет. Всем пациентам на базе клеточно-диагностической лаборатории проводились стандартные исследования: УЗИ органов брюшной полости, биохимические (ала-

инаминотрансфераза – АЛТ, аспаратаминотрансфераза – АСТ, глютаминаминотрансфераза – ГГТ), определение белка острой фазы как одного из показателей воспалительного процесса в печени – церулоплазмينا; клинические исследования крови по следующим показателям: лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты. Проводили также исследования на маркеры HCV методами ИФА и ПЦР.

В сыворотке крови больных методом ИФА определяли антитела к антигенам HCV (анти-HCV), а также определяли спектр антител класса IgM и класса IgG к структурному белку ядра (coreAg) и неструктурным функциональным белкам (NS3-Ag, NS4-Ag и NS5-Ag) HCV наборами производства НПО «Диагностические Системы» (г. Нижний Новгород). Для количественной оценки степени позитивности получаемых в ИФА результатов и проведения сопоставления их в динамике использовали коэффициент позитивности (КП) – показатель превышения уровня оптической плотности образцов с определяемыми IgM- и IgG-антителами в сравнении с отрицательными образцами, не содержащими IgM- и IgG-антитела (К-), который рассчитывали как отношение оптической плотности (ОП) образца к ОП К-: $KP = \frac{ОП \text{ образца}}{ОП \text{ К-}}$. В плазме крови с антикоагулянтом ЭДТА и биопсийном материале печени методом ПЦР определяли вирусную нагрузку и генотипы HCV с помощью отечественных наборов производства ООО НПФ «ГЕНТЕХ» и ООО «ИнтерЛабсервис». В сыворотке крови больных иммунохимическим методом также определяли церулоплазмин.

Для противовирусного лечения больных использовали безальбуминный препарат интерферона – Лайфферон по 3 млн. ЕД ежедневно в течение 5 дней, затем по 3 млн. ЕД 3 раза в неделю в/м в комбинации с циклическим нуклеозидом Рибамедил по 1000–1200 мг/сут. в комбинации с гепатопротекторами Фосфоглив и Фосфонциале назначали по 2 капс. х 3 раза в день. Курс лечения всех пациентов составлял 48–64 недели.

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям:

- Биохимический ответ
 - ✓ частичный – снижение уровня АЛТ более чем на 50% от исходного;
 - ✓ полный – нормализация уровня АЛТ.
- Вирусологический ответ
 - ✓ частичный – снижение уровня РНК HCV в плазме крови;
 - ✓ полный – отсутствие РНК HCV.

Устойчивым вирусологическим ответом считали отсутствие РНК HCV в плазме крови через 3–6 мес. после окончания терапии.

Результаты исследования были статистически обработаны с помощью стандартных методик.

Результаты исследования

После предварительного обследования в ПЦР все пациенты по вирусной нагрузке были разделены на 3 группы: 1 группа – с высокой вирусной нагрузкой (от 100000 до 1000000 и более копий РНК в 1 мл крови, в среднем $359000,9 \pm 255000,1$), 31 больной; 2 группа – со средней вирусной нагрузкой (от 10000 до 100000 копий РНК HCV, в среднем $45000,9 \pm 23000,9$), 83 больных; и 3 группа – с низкой вирусной нагрузкой (от 5 до 10 тысяч копий РНК, в среднем $5,0 \pm 6,1$), 33 больных. При генотипировании у 80% больных (Таблица 1) в группах с высокой, средней и низкой вирусной нагрузкой, выявлены генотипы 1b, 3a. В 3 группе с низкой репликацией HCV у 4 пациентов генотип вообще не определялся.

У всех пациентов с высокой вирусной нагрузкой (31 человек) было выявлено повышение аминотрансфераз: АЛТ – до 150–300 (норма 5–40), в среднем $265,1 \pm 35,6$ Ед/л, АСТ – до 85–120 (норма 5–40) в среднем $90,5 \pm 12,2$ Ед/л, ГГТ – до 90–170 (норма 7–55) в среднем $120,8 \pm 20,0$ Ед/л. У 13 пациентов из 31 был отмечен высокий уровень церулоплазмينا. По данным УЗИ у всех 31 больного обнаружена гепатомегалия с умеренными и выраженными диффузными изменениями в паренхиме печени.

В группе со средней вирусной нагрузкой (83 пациента) была обнаружена умеренная аминотрансфераземия: АЛТ 90–130 Ед/л (в среднем $109,8 \pm 13,2$), АСТ 70–105 Ед/л (в среднем $83,0 \pm 11,1$), ГГТ 75–140 Ед/л (в среднем $92,0 \pm 15,1$). Уровень церулоплазмينا был в пределах нормы. По данным УЗИ были отмечены умеренные диффузные изменения в паренхиме печени.

У 18 пациентов с низкой вирусной нагрузкой выявлено незначительное повышение аминотрансфераз: АЛТ до 50–65 Ед/л, (в среднем $52,7 \pm 9,9$); АСТ до 50–60 Ед/л, (в среднем $50,3 \pm 8,9$); ГГТ до 60–70 Ед/л, (в среднем $65,2 \pm 4,5$); у 15 пациентов значения аминотрансфераз были нормальными. Уровень церулоплазмينا был в пределах нормы. По данным УЗИ у всех пациентов выявлены умеренные диффузные изменения в паренхиме печени, гепатомегалии не отмечалось.

Таблица 1. Распределение больных ХВГС по генотипам в зависимости от вирусной нагрузки

Генотипы	Число больных с вирусной нагрузкой			Общее число больных:	Всего (в %)
	высокой (1 группа)	средней (2 группа)	низкой (3 группа)		
1b	24	48	17	89	58,1
3a	4	29	14	47	31,1
1b/3a	2	4		6	5,2
3b	1			1	1
2		2	2	4	4,6

При анализе спектра антител к HCV в ИФА у пациентов всех трех групп выявлены антитела к HCV: КП по данным скрининга составлял в группе с высокой вирусной нагрузкой 8,9–12,1; со средней вирусной нагрузкой – 9,7–13,9; с низкой вирусной нагрузкой – 8,0–11,9.

В группе пациентов с высокой вирусной нагрузкой в спектре антител IgM у 100% больных выявлялись анти-coreAg (КП 3,5–6,6) и анти-NS3 (КП 1,4–5,7), а у 82% больных анти-NS4 и- NS5 (КП 1,6–5,4).

В группе больных со средней вирусной нагрузкой были выявлены анти-coreAg у всех пациентов (КП 2,3–7,5); анти-NS3 (КП 1,7–4,7); анти-NS4 (КП 1,5–6,2) и анти-NS5 (КП 1,7–3,6) соответственно у 82-56-74% больных. В группе с низкой вирусной нагрузкой анти-coreAg был обнаружен у 77% пациентов (КП 1,7–3,7), анти-NS3 у 61% (КП 1,5–3,6); анти-NS4 и- NS5 определялись лишь у 15% (КП 1,7–3,5). В спектре антител IgG достоверных различий не обнаружено (КП 8,4–12); антитела выявлялись у 77–100% больных (Таблица 2).

Представленные данные свидетельствовали о том, что по сравнению с первой группой больных с высокой вирусной нагрузкой в группах 2 и 3 (со средней и низкой вирусной нагрузкой) антитела класса IgM (ранние антитела) выявлялись у меньшего числа больных.

На фоне лечения больных с высокой вирусной нагрузкой исчезновение копий РНК HCV в крови отмечалось через 3–6 месяца у 72,7% больных от начала лечения, у 14% больных через 9–12 месяцев и через 18 месяцев РНК к HCV отсутствовала у 97% больных. Нормализация биохимических показателей отмечалась у всех больных к 6 месяцу от начала лечения: АЛТ до 30–40 Ед/л, (в среднем $30,8 \pm 7,2$); АСТ до 20,8–39,5 Ед/л, (в среднем $25,7 \pm 6,9$); ГГТ до 35,9–51,5 Ед/л, (в среднем $33,2 \pm 6,2$).

За 3-6 месяцев комбинированной терапии у 38 пациентов с высокой и средней вирусной нагрузкой с генотипами: 3а, 3б, 2 отмечались улучшение общего самочувствия, исчезновение дискомфорта и болезненности в правом подреберье, нормализация аппетита. По данным объективного исследования у данных пациентов отмечались нормальные показатели размеров печени и селезенки и нормализация биохимических показателей крови: АЛТ до 28–35 Ед/л, (в среднем $30,3 \pm 4,2$); АСТ 20,5–36,4 Ед/л, (в среднем $34,6 \pm 2,1$); ГГТ 35,5–40,9 Ед/л, (в среднем $38,0 \pm 2,5$). Через 9–16 месяцев у всех пациентов с высокой и средней вирусной нагрузкой

с генотипом 3а и 2 наблюдался полный вирусологический ответ. У 69 пациентов с высокой и средней вирусной нагрузкой с генотипом 1b и 1 пациента с генотипами 1b/3а на фоне комбинированной терапии через 9–12 месяцев отмечался полный вирусологический ответ.

Из 33 пациентов с низкой вирусной нагрузкой с генотипами 1b, 3а и 2 на фоне 6–9 месячной комбинированной терапии полный вирусологический ответ наблюдался у 27 больных; у 3 пациентов с генотипом 1b на фоне терапии отмечался частичный вирусологический ответ, сохранялась минимальная вирусная репликация HCV – от 2000 до 4000 копий. (Рис. 1).

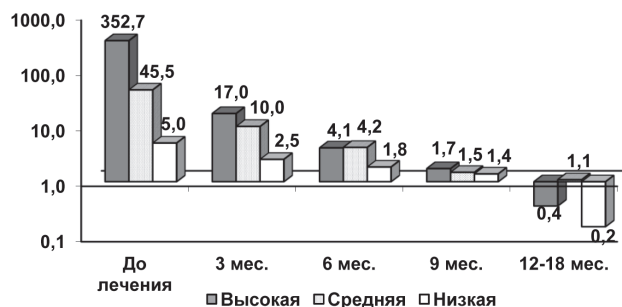


Рис. 1. Динамика вирусной нагрузки на фоне противовирусного лечения

У всех больных к окончанию 9–12 месяцев лечения отмечался полный биохимический ответ: АЛТ до 18–25 Ед/л, (в среднем $20,2 \pm 4,2$); АСТ до 15,6–19,9 Ед/л, (в среднем $17,6 \pm 3,3$); ГГТ 29,7–36,9 Ед/л, (в среднем $33,0 \pm 3,2$).

Частота вирусологического ответа в зависимости от исходной вирусной нагрузки представлена в таблице 3.

Как видно из таблицы, полный вирусологический ответ наблюдался у всех больных с высокой вирусной нагрузкой по истечении 12–18 месяцев лечения. Минимальный эффект обнаружен у пациентов 2 и 3 групп – полный вирусологический ответ составлял соответственно 63,6% и 92,3%.

В процессе лечения отмечено снижение КП по всем типам антител в спектре IgM и IgG у большинства больных (92,3%). В группе больных с высокой вирусной нагрузкой наиболее выраженные изменения отмечены по анти-NS3 и анти-NS5. На фоне терапии анти-NS3 снижались на 20–60% как в спектре IgM так и в спектре IgG. Снижение анти-NS5 в спектре IgM

Таблица 2. Частота выявления антител в ИФА по спектру IgM и IgG у больных ХВГС

Группы больных	Спектр IgM				Спектр IgG			
	Анти core Ag	Анти NS ₃	Анти NS ₄	Анти NS ₅	Анти core Ag	Анти NS ₃	Анти NS ₄	Анти NS ₅
1 группа до лечения	100%	100%	82%	82%	100%	100%	100%	91%
1 группа после лечения	91%	81%	81%	45%	100%	100%	100%	88%
2 группа до лечения	100%	82%	56%	74%	100%	100%	100%	100%
2 группа после лечения	87%	56%	26%	30%	100%	100%	100%	100%
3 группа до лечения	77%	61%	15%	15%	100%	92%	85%	92%
3 группа после лечения	61%	30%	7%	7%	100%	92%	77%	84%

Таблица 3. Частота вирусологического ответа в зависимости от исходной вирусной нагрузки

Группы больных	Сроки от начала лечения								
	6 месяцев			9 месяцев			12–18 месяцев		
	ПО	ЧО	ОО	ПО	ЧО	ОО	ПО	ЧО	ОО
1 группа (высокая нагрузка)	72,4%	27,6%	–	54,5%	45,5%	–	100,0%	–	–
2 группа (средняя нагрузка)	65,2%	34,8%	–	56,5%	43,5%	–	63,6%	37,4%	–
3 группа (низкая нагрузка)	61,5%	30,8%	7,7%	61,5%	38,5%	–	92,3%	7,7%	–

Примечание: ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, ОО – отсутствие ответа

отмечалось у 50% больных на 40–80%; у остальных антитела не обнаруживались. В спектре IgG уровень анти-Ns5 у всех пациентов снижался в 1,5–3 раза.

При сопоставлении динамики вирусной нагрузки и КП в ИФА на фоне терапии у больных с исходно высокой вирусной нагрузкой нами была выявлена высокая степень прямой корреляционной связи с динамикой КП по anti-Ns₅-IgM ($r_{xy}=0,72$) и anti-Ns₃-IgG ($r_{xy}=0,67$), что позволяет учитывать эти параметры для мониторинга эффективности проводимой терапии (Рис. 2).

В группе со средней вирусной нагрузкой на фоне терапии в спектре IgM наиболее выраженное снижение выявлялось по антителам к неструктурным белкам: у 26–60% их уровень снижался в 1,5–3 раза, а у 40–74% пациентов – они вообще не обнаруживались. В спектре IgG отмечено снижение уровня у 15–30% пациентов в 1,5–4 раза.

В группе больных с низкой вирусной нагрузкой к концу лечения в спектре IgM и в спектре IgG были обнаружены низкие значения КП.

Представленные данные по анализу антител спектра IgM и IgG позволяют рекомендовать метод ИФА для динамического наблюдения за состоянием больных ХВГС.

Практически все больные переносили данную терапию удовлетворительно. Из 147 пациентов у 24 больных на фоне инъекций Лайфферона отмечалось кратковременное повышение температуры до 38°C. После приема парацетамола температура быстро нормализовалась. У 12 пациентов после 3–6 месячного курса лечения отмечалось умеренное снижение уровня лейкоцитов до $2,9–3,2 \times 10^9/\text{л}$, при нормальных показателях лимфоцитов и тромбоцитов. Выявленные изменения не требовали корректировки курса лечения, так как носили кратковременный транзиторный характер. После 12 месяцев терапии уровень лейкоцитов нормализовался. Данная терапия не вызывала ни у одного из пациентов аллергических реакций и имела достаточно выраженную клиническую эффективность.

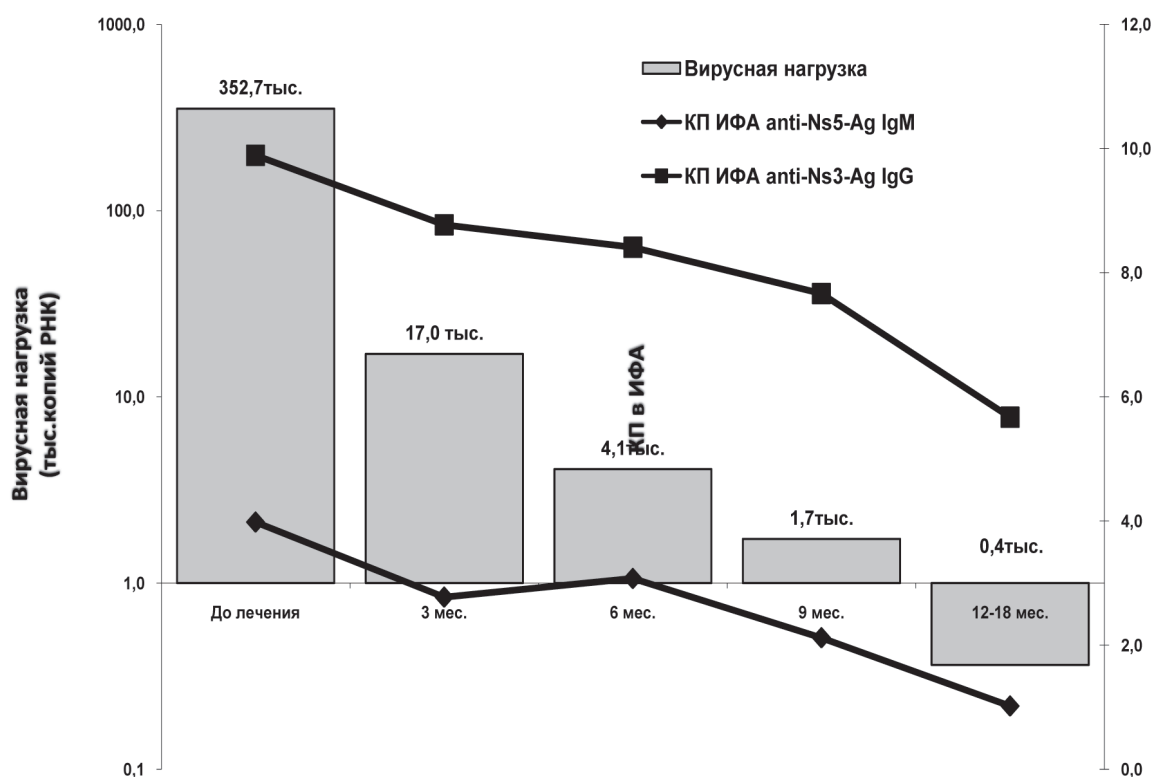


Рис. 2. Динамика вирусной нагрузки и КП в ИФА на фоне терапии у больных ХГС с исходно высокой вирусной нагрузкой

Выводы

1. Разработанная комплексная терапия позволила получить полный вирусологический ответ у 75,6–95,5% больных хроническим вирусным гепатитом С.

2. На фоне комбинированной терапии препаратами Лайфферон, Рибамедил был отмечен устойчивый вирусологический ответ через 12–18 месяцев у 93% больных с HCV генотипов 2, 3a и 3b.

3. Применение противовирусной терапии препаратами Лайфферон, Рибамедил, у пациентов с генотипами HCV 1b и 1b/3a в течение 12–18 месяцев позволило получить полный вирусологический ответ у 85% больных.

4. У пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой наблюдалась положительная корреляция между снижением вирусной нагрузки на фоне лечения и КП anti-NS₅-IgM и anti-NS₃-IgG, что позволяет рекомендовать метод ПЦР и ИФА для контроля эффективности терапии у больных с исходно высокой вирусной нагрузкой.

5. При использовании препаратов Фосфоглив и Фосфонциале в комбинации с противовирусной терапией Лайффероном в сочетании с Рибамедилом, отмечалась нормализация аминотрансфераз через 1,5–3 месяца от начала терапии.

6. Более 94% больных с ХГС переносили рекомендованную терапию Лайфферон в комбинации с Рибамедилом удовлетворительно.

Список использованной литературы

1. Ивашкин В.Т., Золоторевский Б.В., Маевская М.В., Надинская М.Ю. *Болезни печени и желчевыводящих путей*. // Руководство для врачей. Москва 2002.
2. Alter HJ, Seeft L.B. *Recovery, persistence, and sequelae hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome*. *Semin Liver Dis* 2000; 20:17-35.
3. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Язенок Н.С. *Использование Российских противовирусных препаратов в лечении хронического гепатита «С»* // Рос. Журн. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2005. - Т.15 №1 - С.32.
4. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Плюснин С.В. *Ранний биохимический и вирусологический ответ на комбинированную терапию больных хроническим гепатитом С отечественными противовирусными препаратами «Интераль» и «Рибавег»* // Журн. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 1, 2006 с.23-26.
5. Сологуб Т.В., Белозерова Л.А., Волчек И.В. и др. *Способ индивидуального подбора лекарственных препаратов для лечения больных этиологически различными острыми и хроническими вирусными гепатитами*. Патент РФ. №2002110960 от 05. 2003.
6. Fried M.W., Shiffmon M.L., Reddy K. R. et al. *Pegylated (40 kDo) interferon alfa-2a in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase 111, randomized, actively-controlled, multicenter study* // *Gastroenterology*. - 2001. - Vol. 20, suppl. 1/-P. A 55.
7. Davis GL, Esteban- Mur R, Rustgi V, et al. *interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C* / *International Hepatitis interventional Therapy Group (see comments)*. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-99.
8. Нелюбов М.В., Шкалев М.В., Калюжин О.В. *Новые аспекты терапии гепатита С*. Сборник материалов XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (тезисы докладов). 14-18 апреля 2008 г. – Москва, 2008. – Стр.243.
9. *Методическое указание для Врачей «Лайфферон» ЗАО «Вектор- Медика» г. Новосибирск 2007г.*
10. Якоб Л.Е.. *Применение Лайфферона в терапии Хронического вирусного гепатита С*. Отчет ГКУЗ, ДЦАК Г. Барнаул 2007.
11. Иониди Е.А., Кувшинова Т.Д., Беликов Е.А. *Применение Лайфферона в лечении больных хроническим гепатитом С*. Отчет ГОУВП Волгоградского Медицинского Университета. Кафедры инфекционных Болезней.
12. Молостова В.В., Юргель В.В. *Опыт применения Лайфферона в комбинированной терапии хронического гепатита С*. Отчет Омской Государственной Медицинской Академии 2007г.
13. Никитин И.Г. *Продлить жизнь улучшая ее качество*. Журнал Мед. Вестник. Раздел школа клинициста №31 (416) с. 1 – 4. 2007г.
14. Маевская И.В. *Новые возможности в борьбе с хронической болезнью*. Журнал Мед. Вестник. Раздел школа клинициста №42 (427) с.14. 2007г.
15. Язенок Н.С. *Комбинированное лечение хронического гепатита С (генотип 3a) российскими противовирусными препаратами (реаферон, интераль, веро-рибавирин, рибамидил): эффективность и безопасность* // Автоореферат диссертации к.м.н. Москва 2005г.