

УДК: 616.36-002.14/.2+615.281.8:616-02-097

Анализ раннего вирусологического ответа на лаферон (интерферон α-2b) у больных хроническим вирусным гепатитом С

И.А. Зайцев, Е.А. Чебалина, Ю.Я. Бабаев, О.Н. Домашенко,
А.А. Заплотная

Донецкий государственный медицинский университет

Ключевые слова: лаферон, хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является распространенным заболеванием. Число инфицированных вирусом гепатита С в мире приближается к 150-200 млн. человек, из них около 10 млн. приходится на страны Восточной Европы [8].

Точных данных о количестве больных в Украине нет, поскольку ни острый, ни хронический вирусный гепатит С (ВГС) не регистрируется. В тоже время, проведенные в последние годы эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что Украина относится к региону с высокой инфицированностью населения ВГС [1,4]: при скрининговом обследовании антитела к вирусу гепатита С выявляются у 1,3-8,9% доноров

крови, 3,4% - медицинских работников, 4,7% соматических больных, 4,2% беременных, 21,4% больных кожно-венерологического диспансера, 34,2% наркоманов, 43% больных хроническими заболеваниями печени.

Естественное течение ХВГС предполагает возможность трансформации заболевания в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Согласно данным Di Bisceglі, острый ВГС переходит в хронический у 85% больных. Цирроз печени развивается у 20% и служит причиной смерти 3,6% больных ХВГС [13].

Современная комбинированная противовирусная терапия Pegintron и Rebetol позволяет добиться полного выздоровления, в среднем, у 61-72% больных (веро-

ятность развития устойчивого вирусологического ответа варьирует от 48% у больных с 1-м генотипом вируса до 88% - со 2-м и 3-м) [18], в связи с чем главной целью лечения становится эрадикация вируса. У неответивших на терапию, по-прежнему, наиболее актуальной задачей является долговременная профилактика цирроза печени, что, в принципе, достижимо у большинства больных.

Высокая стоимость препаратов ограничивает их применение в Украине небольшой группой пациентов из огромного количества нуждающихся в терапии. В связи с этим представляют интерес данные о перспективности использования для лечения ХВГС интерферонов отечественного производства (Лаферон, Реаферон, Виа-

ферон). В литературе имеются лишь единичные публикации на эту тему [2, 5, 7, 6, 3], в связи с чем мы посчитали целесообразным обобщить и представить собственные данные о применении Лаферона для лечения ХВГС.

По результатам многоцентровых рандомизированных исследований, вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) при лечении ХВГС интерфероном-б составляет 10% при 6-месячном курсе терапии. Увеличение продолжительности лечения до 12-18 мес. позволяет добиться стойкой ремиссии еще у 5-7% больных [16], а у приближающихся к критериям «идеального кандидата» для лечения интерфероном, этот показатель выше еще на 10-15% [23, 19]. Столь низкая эффективность терапии, особенно у «сложных» больных (инфицированных 1-м генотипом, имеющих высокую вирусную нагрузку) в свое время была причиной поиска альтернативных, как правило, высокодозовых схем терапии (под высокодозовым понимают лечение интерфероном в дозе более чем 3 МЕ на одно введение или более 9 МЕ в неделю [22]). Последние существенно не влияли на величину устойчивого ответа, по сравнению со стандартной терапией, однако, обуславливали большую частоту первичного ответа (к 12 неделе лечения), что было признано целесообразным у больных с 1-м генотипом вируса и (или) высокой вирусной нагрузкой.

Мы исследовали эффективность высокодозовой терапии ХВГС лафероном (интерферон α -2b производства «Биофарма» г. Киев), полагая, что лечение больных по стандартной схеме будет малоэффективным. Использовали индукционный (по 5 МЕ ежедневно в течение 1-3 мес., далее по 3 МЕ 3 раза в неделю 9-11 мес.) или постоянный (по 5 МЕ ежедневно в течение 12 мес.) вариант высокодозовой терапии.

Целью настоящего исследования была оценка сравнитель-

ной эффективности и безопасности этих схем лечения по раннему (к концу 12 недели терапии) биохимическому (нормализация АЛТ), вирусологическому (отрицательная ПЦР) и клиническому ответу на лечение.

Под наблюдением находилось 43 пациента (Таблица 1) с ХВГС. Индукционную терапию получали 26 больных (группа А), высокодозовый вариант терапии - 17 пациентов (группа В). Возраст больных колебался от 17 до 65 лет, в обеих группах преобладали лица молодого возраста (до 40 лет). Большую часть обследованных составили мужчины, однако, удельный вес женщин в группе В был несколько выше. Вес обследованных колебался от 48 до 98 кг и был приблизительно одинаков в обеих группах, лица с избыточным весом отсутствовали. Продолжительность заболевания у большинства больных не превышала 5 лет. Таким образом, молодой возраст, отсутствие избыточного веса, небольшая продолжительность заболевания являлись хорошими предикторами ответа на терапию.

Диагноз устанавливали на основании наличия в сыворотке антител к HCV более 6 месяцев, обнаружения РНК вируса методом полимеразной цепной реакции и морфологического исследования биоптатов печени с определением гистологической активности и стадии заболевания по шкале METAVIR [9].

Инфицирование было связано с гемотрансфузиями у 3 больных в группе А (11%), у 4 - в группе В (23%), внутривенным введением наркотиков, соответственно, у 2 (7%) и 4 (23%) больных. Половой путь передачи нельзя было исключить у 3 (11%) больных из группы А и у 1 (6%) больного из группы В, ещё 16 (61%) больных из группы А и 6 (35%) больных из группы В указывали на какие-либо парентеральные вмешательства в лечебных и косметологических учреждениях. У остальных больных явной причины гепатита

не было.

У всех больных до начала лечения проведено тестирование на наличие РНК ВГС. Генотип ВГС определен у 26 пациентов. Преобладал вариант 1b (18), 1a (2), 2a (1) и 3a (5). В группе А 58% от общего количества составили пациенты, инфицированные 1-м генотипом вируса. Только у 11% из них инфицирование было связано с гемотрансфузиями, что не соответствует известным данным о преимущественном инфицировании 1-м генотипом при переливании крови. Количественное определение РНК проведено у 22 больных. У 7 вирусная нагрузка превышала 2 млн. копий в мл. (все были инфицированы 1b генотипом вируса $\chi^2 = 8,71$, $df = 3$, $p < 0,05$).

Биопсия проведена у 32 (74%) больных. У большей части обследованных в биоптатах печени выявлена умеренная гистологическая активность и минимальный фиброз. У 2 - цирроз печени. Нами не выявлено какой-либо зависимости между гистологической и биохимической активностью гепатита ($\chi^2 = 5,57$, $df = 6$, $p > 0,05$), продолжительностью и стадией заболевания ($\chi^2 = 6,11$, $df = 9$, $p > 0,05$).

Таким образом, несмотря на то, что по возрасту, весу, продолжительности заболевания группы были равноценны, нам не удалось добиться полной идентичности. Так в группе В относительно больший процент пациентов составляли женщины, исходный уровень трансаминаз был несколько ниже, выявлен меньший процент больных с высокой вирусной нагрузкой, а также реже встречался первый генотип вируса. Всё это, а priori, предполагало лучший ответ на проводимую противовирусную терапию у больных в группе В.

Результаты исследования.

К концу 12 недели вирусологический ответ на лечение был получен у 15 (57,7%) больных, получавших индукционную тера-

Таблица 1.

Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика больных	Схема терапии	
	Индукционная (N=26)	Высокодозовая (N=17)
Возраст – лет	36,9±2,4	33,8±2,5
Пол – м/ж	21/5	10/7
Вес – кг	71,1±2,0	67,2±2,1
АЛТ (верхних границ нормы)	4,7±1,2	3,1±0,4
АСТ (верхних границ нормы)	4,0±1,0	2,1±0,3
РНК HCV в сыворотке		
Число копий/мл – $\times 10^6$	0,8±0,2	0,6±0,3
> 2 $\times 10^6$ копий/мл – n (%)	6 (23)	1 (6)
Продолжительность болезни (лет)	5,3±0,9	5,7±1,2
Путь инфицирования – n (%)		
Гемотрансфузии	3 (11)	4 (23)
В/в введение наркотиков	2 (7)	4 (23)
Половой	3 (11)	1 (6)
Мед. манипуляции	16 (61)	6 (35)
Генотип – n (%)		
1	15 (58)	5 (29)
2		1 (6)
3	3 (12)	2 (12)
METAVIR A (активность)	2,7±0,1	2,7±0,2
1 – n (%)	2 (8)	1 (6)
2 – n (%)	3 (12)	2 (12)
3 – n (%)	12 (46)	9 (53)
4 – n (%)	2 (8)	1 (6)
METAVIR F (стадия 0-4)	2,3±0,2	1,6±0,2
1 – n (%)	4 (15)	7 (41)
2 – n (%)	8 (31)	4 (24)
3 – n (%)	6 (23)	2 (12)
4 – n (%) (цирроз)	2 (8)	-

пию, и у 12 (70,6%) больных, получавших высокодозовую терапию ($\chi^2=0,732$, $df=1$, $p>0,05$). Биохимический ответ получен, соответственно, у 19 (73,1%) и 14 (82,3%) ($\chi^2=0,183$, $df=1$, $p>0,05$). Таким образом, высокодозовая терапия лафероном оказалась эффективнее индукционной.

Литературные данные относительно эффективности высокодозовой терапии препаратами ин-

терферона-альфа зарубежного производства, оцененной по раннему ответу на лечение, довольно противоречивы. Так, [10] отмечают отсутствие сколь-нибудь значимых различий к концу 8 недели лечения в частоте нормализации сывороточных трансаминаз у больных, получавших интерферон в стандартной дозе и по 6 МЕ 3 раза в неделю (65% и 73%, соответственно). Di Marco с соавт. [14] продемонстрировали от-

сутствие РНК в сыворотке 56% больных, получавших альфа-интерферон в течение 4 нед в дозе 10 МЕ ежедневно. Layden TJ, с соавт. [17] наблюдали развитие устойчивого вирусологического ответа на лечение у 55% больных ответивших на индукционную терапию консенсус-интерфероном в течение месяца, причем все больные, имевшие устойчивый вирусологический ответ на лечение, ответили на индукционную терапию. У 16 из 28 больных (57%), инфицированных 1-м генотипом вируса индукционная терапия высокой дозой интерферона альфа позволяет добиться значимого (> 2 log) снижения уровня РНК в течение 12 недель [20].

Таким образом, полученные нами данные об эффективности терапии хронического вирусного гепатита С Лафероном, оцененные по раннему вирусологическому ответу на лечение, выглядят довольно оптимистичными.

Независимыми факторами, определившими вероятность ответа на лечение в нашем исследовании, были уровень вирусной нагрузки и генотип вируса: среди ответивших на лечение высокая вирусная нагрузка была только у 15% больных ($\chi^2=3,95$, $df=1$, $p<0,05$). У подавляющего большинства (92%) «неответчиков» был 1b генотип вируса ($\chi^2=2,73$, $df=1$, $p>0,05$). Женщины отвечали на лечение чаще мужчин (75% и 58%, соответственно, различия недостоверны). Мы не получили сколь-нибудь значимой зависимости ответа на лечение от возраста, веса больных, исходного уровня сывороточных трансаминаз, давности заболевания, гистологической активности гепатита и выраженности фиброза. При анализе зависимости вирусологического ответа от суммарной дозы лаферона на 1 кг веса больного за 12 недель терапии установлено, что у ответивших больных она была не-

Таблица 2.

Частота побочных эффектов при лечении лафероном в зависимости от режима терапии

Побочные эффекты	Вид терапии				Всего (N=43)	
	Индукционная (N=26)		Высокодозовая (N=17)			
	N	%	N	%	N	%
Прекращение терапии в связи с тяжелыми побочными эффектами	-		-		0	0
Снижение дозы в связи с побочными эффектами	1	4	1	6	2	4,65
Анемия	-	-	4	24	4	9,3
Тромбоцитопения	1	4	1	6	2	4,65
Лейкопения	2	8	4	24	6	14
Др. (указать)			3 [†]	18	3	7
Гриппоподобный синдром		45,4		74,2		
Головная боль	10	38 *	14	82 *	24	55,8
Усталость	8	31 *	12	71 *	20	46,5
Недомогание	9	35 *	12	71 *	21	48,8
Миалгия	9	35	11	65	20	46,5
Артралгия	1	4	3	18	4	8
Лихорадка	23	88	14	82	37	86
Гастроинтестинальные синдр.		7,3		18,8		
Анорексия	2	8	4	24	6	14
Диспепсия	2	8	4	24	6	14
Тошнота	1	4	2	12	3	6
Рвота	2	8	1	6	3	6
Диарея	2	8	2	12	4	8
Боль в животе	2	8	6	35	8	18,6
Снижение веса	3	12			3	6
Психиатрические симптомы		9,8		16,8		
Беспокойство			2	12	2	4,65
Нарушение внимания	1	4	1	6	2	4
Депрессия	1	4	2	12	3	7
Эмоциональная лабильность	2	12*	5	29 *	7	16,2
Нарушение сна			3	18 *	3	7
Раздражительность	5	19	4	24	9	21
Респираторные симптомы		4,0		12,0		
Кашель			2	12	2	4
Одышка	1	4			1	2
Дерматологические симптомы		10,8		14,2		
Алопеция	5	19	5	29	10	23,2
Зуд	1	4	1	6	2	4
Сыпь	3	12 *	3	18 *	6	12
Сухая кожа	4	15	2	12	6	12
Воспаление в месте инъекции	1	4	1	6	2	4
Побочных эффектов на 1 больного		3,92		7,6		

† - тиреодит, панкреатит, сахарный диабет;

* - различия в величине показателей в группе больных, получавших индукционную и высокодозовую терапию, достоверны ($p < 0,05$)

сколько выше ($4,63 \pm 0,28$), чем у неответивших ($4,00 \pm 0,39$) ($p > 0,05$), что лишний раз подтверждает важность учета веса больного как предиктора ответа на лечение.

Побочные эффекты (Таблица 2) встречались достаточно часто: в среднем, 3,92 из 29 анализированных возможных побочных эффектов приходилось на 1 больного, получающего индукционную терапию, и 7,6 – высокодозовую терапию, тем не менее, коррекция дозы потребовалась только у 2 больных (5%). Частота побочных

эффектов зависела, главным образом, от дозы лаферона. Наиболее часто встречался гриппоподобный синдром. Головная боль, усталость, недомогание, миалгии возникали в 2, а артралгии в 3 раза чаще при применении высокодозовой терапии, чем индукционной. Лихорадка регистрировалась одинаково часто в обеих группах. Значительно реже встречался гастроинтестинальный синдром: при лечении высокими дозами лаферона тошнота и снижение веса возникали в 2,5-3 раза, а нарушение стула в 1,5 раза чаще, чем при

применении индукционной терапии. Психические расстройства в виде нарушения сна, эмоциональной лабильности, раздражительности при высокодозовой терапии также встречались в 1,5-2 раза чаще. То же можно сказать и о дерматологических синдромах в виде алопеции, кожного зуда и сыпи. Ни у одного больного в группе А мы не наблюдали развитие анемии, в то время как у каждого четвертого в группе В наблюдалось различной степени выраженности снижение количества эритроцитов и гемоглобина. Тромбоцитопения возникала в 1,5, а лейкопения - в 3 раза чаще у больных получающих высокодозовую терапию, чем индукционную. Мы не наблюдали каких-либо необычных побочных эффектов у Лаферона, не свойственных другим интерферонам.

Нами не было выявлено какой либо зависимости частоты побочных эффектов от возраста ($\chi^2 = 0,92$, $df = 4$, $p > 0,05$) и веса больных ($\chi^2 = 4,22$, $df = 4$, $p > 0,05$), однако у женщин частота побочных эффектов была несколько выше ($\chi^2 = 6,8$, $df = 2$, $p < 0,05$).

Таким образом, доза препарата была решающим фактором, определяющим возможность развития побочных эффектов: их частота у больных, получавших высокодозовую терапию, была почти что в 2 раза больше, чем при индукционной терапии, тем не менее, оснований для отмены лечения не было, а редукция дозы проводилась одинаково часто в обеих группах.

Мы сопоставили полученные нами данные о частоте побочных эффектов с литературными [15,21,12,]. Частота таких симптомов как головная боль, усталость, боль в животе, раздражительность, беспокойство, респираторные проявления, алопеция, сыпь при высокодозовой терапии лафероном сопоставима с таковой при лечении стандартными дозами Интерферона- β -2b (Intron-A).

Литература

1. Гураль А.Л., Мариевский Р.Ф., Сергеева Т.А., Повышение эффективности лабораторного контроля крови доноров на маркеры В,С,ВИЧ инфекции. //Лабораторная диагностика. -1999. -№3. -С.26-31.
2. Зайцева И.К., Лаврентьева О.А. Опыт лечения больных хроническим вирусным гепатитом С рефероном //Военно медицинский журнал. -1999. -Т320. -№6. -с.66.
3. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю. Лечение хронического гепатита С в России. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. -2001. -Т11. -№4. -С. 51-53.
4. Марієвський В.Ф., Руденко А.О., Щербинська А.М. Інфекційні хвороби в Україні на рубежі двох століть. //Сучасні інфекції. -1999. -№2. -С18-23.
5. Мартишок Г.А., Шагільдян Й.В., Харитонюк Р.О., Сидорчук Н.В., Батура Н.С., Дорошенко С.В. Застосування протівірусних препаратів у хворих на хронічний гепатити В і С та їх побічна дія. //Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. -м.Одеса, 2002. -С.324-326.
6. Радченко В.Г., Стельмах В.В. Ефективність комбінованої терапії рефероном і циклофероном при хронічному гепатиті С у пацієнтів не отримуваних на терапію інтерфероном-б2b. //Міжнародна медицина. -2002. -№2. -С. 140-143.
7. Фролов В.М., Хомуцяньська Н.І., Практичний досвід лікування хронічного гепатиту С. //Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. -м. Одеса, 2002. -С.379-381.
8. A.Alberti. Hepatitis C. Epidemiology Update //Pegintron Investigators' Update Meeting. - Barcelona, Spain-2002.
9. Bedossa P, Poynard T and the French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289-93.
10. Benelux multicentre trial of alpha interferon treatment for chronic hepatitis C: standard v high dose treatment monitored by biochemical and virological markers (interim analysis). Benelux Multicentre Trial Study Group. *Gut* 1993;34(2 Suppl):S119-20.
11. Benetti G.P., Ramella G., Corbellini A. et al. Prolonged treatment of chronic C hepatitis by means of medium-high doses of recombinant alpha-2b interferon: an open study to evaluate response and long-term relapse // *Ital. J. Gastroenterol.* - 1996. - V. 28, N 3. - P. 127-135.
12. Bresci G, Del Corso L, Romanelli AM, Giuliano G, Pentimone F. The use of recombinant interferon alpha-2b in elderly patients with anti-HCV-positive chronic active hepatitis. // *J Am Geriatr Soc* 1993;41:857-62.
13. Di Biscegli AM Natural History of Hepatitis C: Its Impact on Clinical Management. *Hepatology*. 2000. Apr; 31(4): 1014-18.
14. Di Marco V, Ferraro D, Almasio P, et al. Early viral clearance and sustained response in chronic hepatitis C: a controlled trial of interferon and ribavirin after high-dose interferon induction *J Viral Hepat* 2002 Sep;9(5):354-9.
15. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A, Macarri G, Orlandi F, Iaquito G, Ambrosone L, Francavilla A, Pastore G, Santantonio MT, Romagnolo D, Bolondi L, Sofia S, Marchesini A, Pisi E, Mazzella G, Roda E, Attaro L, Chiodo F, Mori F, Verucchi G, Lanzini F, Salmi A. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. // *J Hepatol* 1996; 24:38-47.
16. Kim W.R., Poterucha J.J., Hermans J.E. et al. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C // *Ann. Int. Med.* - 1997. -V. 127. -P. 866-874.
17. Layden JE, Reddy KR, et al. Induction therapy with consensus interferon (CIFN) does not improve sustained virologic response in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002 Sep;9(5):334-9.
18. Manns MP Analysis of the Impact of Individualized Dosing and Adherence with Peginterferon alpha-2b plus ribavirin on Virologic Endpoints. *Innovations in HCV Science, Clinical and Patient Management Initiatives*. Austria, Vienna 8-10 September 2002. Data on File.
19. Poupon R., Serfaty L Prevention and treatment of hepatitis C // *Bull. Acad. Natl. Med.* - 1996. - V. 180, N 6. - P. 1279-1289.
20. Rosen HR, Ribeiro RR, Weinberger L, et al. Early hepatitis C viral kinetics correlate with long-term outcome in patients receiving high dose induction followed by combination interferon and ribavirin therapy. *J Hepatol.* 2002 Jul;37(1):151-3.
21. Russello M, Vasquez E, Fraggetta F, Zammataro M. Recombinant interferon alpha therapy in elderly patients with chronic hepatitis C without cirrhosis. // *Arch Gerontol Geriatr* 1996;32:1-5.
22. Shiffman M.L Use of high-dose interferon in the treatment of chronic hepatitis C // *Semin. Liver Dis.* - 1999. -V. 19, Suppl. 1. -P. 25-33.
23. Weiland O. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* - 1999. - V. 31, Suppl. 1. - P. 168-173.

Аналіз ранньої вірусологічної відповіді на лаферон (інтерферон α -2b) у хворих а хронічний вірусний гепатит С

І.А. Зайцев, О.А. Чебаліна, Ю.Я. Бабасєв,
О.Н. Домашенко, Г.О. Заплотна

Проведена оцінка порівняльної ефективності та безпеки різних варіантів високодозової терапії лафероном (інтерферон α -2b), у 43 хворих на хронічний вірусний гепатит С, залежно від ранньої біохімічної, вірусологічної та клінічної відповіді на лікування.

Виявлено, що терапія лафероном, що оцінена за частотою ранньої відповіді на

лікування, ефективна у більшості хворих: при постійній високодозовій терапії вірусологічна відповідь на лікування до кінця 12 тижня розвивається у 70,6% хворих, при індукційній – у 57,7%. Сприятливими предикторами відповіді на терапію є не 1-й генотип вірусу і низьке вірусне навантаження. Частота побічних ефектів при високодозовій терапії лафероном приблизно та ж, як і при лікуванні препаратами інтерферону α -2b і консенс-інтерферону закордонного вироблення.

Ключові слова: лаферон, хронічний вірусний гепатит С, протівірусна терапія.

Analysis of the early virological response to laferon (interferon α 2b) in patients with chronic viral hepatitis C.

I.A. Zaitsev, Ye.A. Chebalina, Yu.Ya. Babayev, O.N. Domashenko, A.A. Zaplotnaya.

It has been appraised a comparative effectiveness and safety of different variants of the high-dose laferon therapy (interferon α -2b), in 43 patients suffering from the chronic viral hepatitis C, according to the early biochemical, virological and clinical response to treatment.

It was established, that laferon therapy being appraised according to the frequency of early response to treatment, proved to be effective in most patients: with constant high-dose therapy virological response to treatment towards the end of the 12-th week develops in 70,6% of patients, in case of induction – in 57,7%. Favorable predictors of response to therapy are not the 1-st genotype and the low viral loading. Frequency of side effects in case of high-dose laferon therapy is approximately the same, as in treatment with preparations of interferon α -2b and foreign-made consensus-interferon.

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