

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Полукчи О.К., Пеньков Д.Б., Танчук Ю.В., Свердліна О.В., 2010  
УДК 616.36-002:615.9-033:2.348

### О.К. Полукчи, Д.Б. Пеньков, Ю.В. Танчук, О.В. Свердліна

# ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ЛІНІЙНИМ ІНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2В І РИБАВІРИНОМ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Харківська медична академія післядипломної освіти, обласна клінічна інфекційна лікарня

*Узагальнено досвід лікування хворих на хронічний гепатит С (ХГС) із застосуванням лінійного  $\alpha 2b$ -інтерферону в комбінації з рибавірином. Клінічне вивчення комбінованої терапії виявило її достатню ефективність і невисокий відсоток розвитку побічних явищ, що супроводжують лікування.*

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, інтерферонотерапія, рибавірин.

За даними ВООЗ, ХГС є однією з найактуальніших проблем інфектології через широке розповсюдження і несприятливі наслідки недуги. У 80 % випадків хронічних захворювань печінки основною причиною є вірус гепатиту С (НСV). Відповідно до прогнозів фахівців, у найближчі 20 років кількість хворих на цироз печінки, пов'язаний з цією інфекцією, зростає на 580 %, а смертність від них – на 220 % [1-3]. На перший план лікування ХГС виходить радикальна терапія. Зараз «золотим стандартом» лікування ХГС вважають одночасне призначення препаратів пегільованого  $\alpha$ -інтерферону і рибавірину, що забезпечує розвиток стійкої вірусологічної відповіді у більш ніж 50 % випадків [3, 4]. Проте висока вартість пегільованих інтерферонів суттєво обмежує їхнє застосування. У зв'язку з цим дещо частіше використовують інтерферони короткої дії (лінійні).

Основною метою цього дослідження є узагальнення власного досвіду комбінованої терапії ХГС лінійним  $\alpha 2b$ -інтерфероном і рибавірином у пацієнтів, інфікованих різними генотипами НСV.

### Пацієнти і методи

Під нашим спостереженням знаходився 41 хворий на ХГС, в яких діагноз був підтверджений виявленням антитіл до НСV не менше ніж за 6 міс. до початку терапії і в крові яких була присутня РНК НСV (реплікативна форма), визначена методом полімеразадної ланцюгової реакції (ПЛР). При генотипуванні НСV було встановлено, що 1b генотипом вірусу було інфіковано 19

пацієнтів, 3a генотипом – 18 і 2 генотипом – 4 пацієнти. У всіх випадках перед початком терапії відмічали біохімічну активність процесу (підвищення активності АЛТ від 1,5 до 5 норм). На наявність хронічного захворювання печінки також вказували такі клінічні симптоми, що були виявлені у 26 (63,4 %) зі 41 хворого: гепатомегалію відмічали у 24 (58,5 %), вона була виражена мінімально; слабкість, нездужання були у 12 (29,2 %) пацієнтів, гіркота у роті – у 11 (26,8 %) хворих. У 15 (32,6 %) пацієнтів клінічних проявів хронічного гепатиту не було.

Пацієнти були віком від 20 до 49 років, 29 (70,7 %) з них були до 35 років. Серед обстежених осіб чоловіків було 21, жінок – 20. Пацієнти були масою від 55 до 90 кг. Індекс маси тіла в жодному випадку не перевищував 30.

Нами було проведено оцінку ефективності, безпеки і переносності комбінованої терапії препаратами еберон- $\alpha$  і рибавірин у пацієнтів з ХГС. Учасники дослідження отримували інтерферон  $\alpha 2b$  (еберон- $\alpha$ , компанія *Heber Biotec*, Куба) у дозі 3 млн ОД через день підшкірно в комбінації з рибавірином 800-1400 мг щоденно всередину. Обидва препарати починали і припиняли приймати в один і той же час. Тривалість терапії при 1b генотипі НСV складала 12 міс., при 2 та 3a генотипі – 6 міс.

Стан пацієнтів і результати аналізів оцінювали кожні 2 тиж. лікування, а потім на 12-й і 24-й тиж. після припинення терапії. Дослідження сироватки крові на РНК НСV у ПЛР проводили перед терапією, через 3 міс. від її початку (у пацієнтів з 1b генотипом НСV – через 6 міс.) і після її завершення, а також через 24 тиж. після її закінчення.

До дослідження не включали осіб з клінічно очевидним цирозом печінки, з коінфекціями ВІЛ або вірусом гепатиту В; з клінічно значущими проявами супутньої патології внутрішніх органів.

Математичну обробку цифрового матеріалу, який отримали при обстеженні хворих, проводили з викори-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

станням програми «Statgraphics» на персональному комп'ютері у системі «Windows 2000».

### Результати досліджень та їх обговорення

Слід зазначити, що не всі хворі закінчили терапію. 3 (7,3 %) пацієнти (2 жінки, 1 чоловік) з генотипом 1b самостійно перервали лікування на 2-4-у місяцях від його початку. Таким чином, до аналітичної розробки потрапили 16 осіб з генотипом 1b, загалом 38 пацієнтів.

Аналізуючи результати, які ми отримали (табл. 1), слід зазначити, що рання вірусологічна відповідь (РВВ, 3 міс. від початку лікування) відзначалася у 92,1 % пацієнтів. Звертає на себе увагу той факт, що РВВ була отримана лише у 50 % пацієнтів з 2-м генотипом, який вважають найлегшим. В цей термін повна відповідь була отримана у 100 % з 3а генотипом HCV.

При визначенні вірусологічної відповіді через 6 міс. від початку терапії (повільна – ПВВ при ге-

нотипі 1b, або безпосередня – БВВ при генотипах 3а, 2) було встановлено, що РНК HCV в сироватці крові не виявлялась у 81,2 % хворих і це значною мірою залежало від генотипу. Найвищим цей відсоток був, як і в попередній термін, у пацієнтів з 3а, найнижчим – з 2-м генотипом.

ПВВ при генотипі 1b та стійку (СВВ) – при генотипах 2 та 3а (від'ємний ПЛР HCV РНК через 12 міс. від початку терапії) було визначено у 78,9 % пацієнтів. Слід зазначити, що частка БВВ у подальшому повністю співпадала зі СВВ і при генотипі 1b вона складала 75,0 %, при генотипі 3а – 94,4 % та генотипі 2 – лише 25,0 %. Але треба враховувати невелику кількість хворих ХГС із 2-м генотипом вірусу в нашій роботі. Тому це питання потребує подальшого вивчення.

Враховуючи пацієнтів, що самостійно перервали лікування, та з негативною вірусологічною відповіддю (всього 11), вірусологічна ефективність терапії еберон-α + рибавірін склала 73,1 %.

Таблиця 1

Характер вірусологічної відповіді у хворих на ХГС при застосуванні комбінованої терапії препаратами еберон-α + рибавірін

Генотип вірусу	Абс. число та частка повної вірусологічної відповіді			
	3 міс.	6 міс.	12 міс.	18 міс.
1b (n=16)	15 (93,7 %)	13 (81,2 %)	12 (75,0 %)	12 (75,0 %)
3а (n=18)	18 (100,0 %)	17 (94,4 %)	17 (94,4 %)	
2 (n=4)	2 (50,0 %)	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	
Разом (n=38)	35 (92,1%)	31 (81,5 %)	30 (78,9 %)	

При визначенні показників АлАТ було встановлено, що у значної частини хворих (у 28 з 41; 68,3 %) їхня нормалізація відбувалася вже через 1 міс. від початку терапії еберон-α та рибавірином. Через 3 міс. терапії підвищеними показники були лише у 4 пацієнтів (9,8 %), в яких повну вірусологічну відповідь отримано не було. Рівень АлАТ у них коливався від 0,9 до 2,3 ммоль/(лхгод). За 6 міс. терапії підвищеним показник АлАТ був у 2 хворих (5,2 %), причому позитивними у них були також показники ПЛР РНК. Це свідчить про те, що підвищення рівня АлАТ є предиктором негативної вірусологічної відповіді.

Побічні ефекти, що супроводжували терапію (табл. 2), спостерігалися в усіх пацієнтів. Частіше за все це були загальна слабкість, астенизація, втрата маси тіла понад 5 кг, респіраторні синдроми, диспепсичні розлади у вигляді нудоти, депресія, порушення сну, алопеція, сухість і свербіж

шкіри. Помірне зниження рівня гемоглобіну було майже у половини хворих; тромбоцитопенія та лейкопенія реєструвалися в меншій мірі. Слід зазначити, що в жодному випадку медикаментозної корекції зазначених явищ не потребувалося.

У цілому ж частота побічних ефектів при лікуванні еберон-α і рибавірином була не більшою, а навіть нижчою (3,1 на пацієнта), ніж при терапії іншими лінійними інтерферонами α2b у комбінації з рибавірином [5].

За нашими даними, ефективність комбінованої терапії еберон-α + рибавірін хворих на ХГС виявилася дещо вищою, ніж за даними літератури [1, 2]. Ми вважаємо, що це пов'язано з переважанням пацієнтів молодого віку, відсутністю тяжкої супутньої патології. У цієї категорії хворих на ХГС результати лікування значно вищі, ніж у популяції хворих в середньому, і відповідають опублікованим даним.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Побічні явища у хворих на ХГС на тлі застосування комбінованої терапії препаратами еберон- $\alpha$  + рибавірин

Прояв	Абс. число	Частка, %
Загальна слабкість	22	57,8
Астенічний синдром	17	44,7
Зниження рівня гемоглобіну	15	39,5
Втрата маси тіла 5 кг і більше	14	36,8
Диспепсичні явища	12	31,5
Алопеція	11	28,9
Грипоподібний синдром	11	28,9
Тромбоцитопенія	10	26,3
Депресія	9	23,6
Порушення сну	8	21,0
Лейкопенія	6	15,8
Свербіж шкіри	4	10,5

Економічні витрати при застосуванні еберон- $\alpha$  істотно менші, ніж при використуванні інших інтерферонів, що відповідає оптимальному поєднанню «Ціна – якість». Таким чином, проведено клінічне вивчення комбінованої терапії ХГС із застосуванням еберон- $\alpha$  у комбінації з рибавірином виявило її достатню ефективність.

### Висновки

1. Еберон- $\alpha$  в лікуванні хворих на хронічний гепатит С не поступається за клініко-лабораторною ефективністю іншим лінійним  $\alpha 2b$ -інтерферонам.

2. Застосування еберон- $\alpha$  не призводить до збільшення частоти розвитку побічних ефектів, що супроводжують терапію  $\alpha 2b$ -інтерферонами.

### Література

1. Блохина Н.П. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – Гепатология. – 1998. – № 1. – С. 9-12.
2. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы / Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. и др. // Сучасні інфекції. – 2008. – № 1. – С. 53-62.
3. Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. НСV-инфекция (острая и хроническая). Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. – Киев, 2005. – 290 с.

4. Эффективность и безопасность терапии хронического вирусного гепатита С у больных, инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса, пегилированным интерфероном альфа-2А и рибавирином / Зайцев И.А., Кириенко В.Т., Бабаев Ю.Я. и др. // Сучасні інфекції. – 2008. – № 2. – С. 104-108.

5. Особенности интерферонотерапии у больных хроническим гепатитом С / Полукчи А.К., Шандер Т.А., Кондратюк В.В. и др. // Хвороби печінки в клінічній практиці: Мат. наук.-практ. конф. – Харків, 2009. – С. 139-140.

### TREATMENT EFFICIENCY LINEAR INTERFERON ALPHA-2B AND RYBAVIRYN OF CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS

O.K. Polukchy, D.B. Penkov, Yu.V. Tanchuk, O.V. Sverdlna

*SUMMARY. Own experience of treatment of patients with is generalized the chronic hepatitis C with application of linear alpha-2b of interferon in combination with ribaviryn. The clinical study to the combined therapy exposed its sufficient efficiency and low percent of development of by-effects which accompany treatment.*

**Key words:** chronic hepatitis C, treatment by interferon, rybaviryn.

Отримано 16.02.2010 р.