

УДК 616.36-002.2

ЕРШОВА И.Б., МОЧАЛОВА А.А., КАРПЕНКО И.Н., НЕТРУНЕНКО Л.В.

Луганский государственный медицинский университет

Луганская областная детская инфекционная больница

Луганская областная клиническая больница

ФИЛОСОФСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Актуальность проблемы хронических вирусных гепатитов (ХВГ) обусловлена, во-первых, широким распространением этого заболевания. Так, согласно данным ВОЗ, в мире зарегистрировано около 180 миллионов человек с хронической персистенцией вируса гепатита С и 400 миллионов — вируса гепатита В. Среди них 9 миллионов человек с хроническим вирусным гепатитом С и 14 миллионов с вирусным гепатитом В находятся в странах Европейского региона (53 страны, начиная со стран Западной Европы и заканчивая странами СНГ). В Украине сейчас, по официальным данным, насчитывается 2 млн человек, а по неофициальным данным — от 4 до 5 миллионов, инфицированных гепатитом, т.е. примерно каждый двенадцатый [2].

Во-вторых, проблема хронических вирусных гепатитов остается крайне актуальной в связи с тем, что они вошли в число десяти основных причин смертности в мире. 57 % всех случаев цирроза печени и 78 % всех случаев первичного рака печени являются результатом гепатитов В и С.

В странах Западной Европы смертность в результате гепатита В ежегодно составляет примерно 36 тысяч человек, а смертность от гепатита С — 86 тысяч человек [11]. Это те жизни, которые можно было бы сохранить, если бы можно было предотвратить заражение или предоставить лечение.

Распространению вирусных гепатитов способствует много факторов. Среди них до сих пор имеет значение социально-гигиеническая безграмотность. Безграмотность того периода, когда эти заболевания относились к группе асоциальных. Этот фактор повлек за собой снижение настороженности в отношении возможности инфицирования у основной массы населения.

Времена, когда парентеральные вирусные гепатиты считались заболеваниями, имеющими отношение сугубо к категории людей, которые увлекаются наркотиками, отбывают сроки в местах лишения свободы, имеют беспорядочные половые контакты, относятся к сексуальным меньшинствам, прошли. Однако шлейф «позорной славы» сохранился до настоящего времени. Хотя неоспоримым является тот факт, что во время посещения салонов красоты для нанесения татуажа, тату-

ировок, проведения процедуры пирсинга, маникюра, при недостаточно тщательной обработке инструментов создаются условия для распространения многих инфекционных заболеваний, передающихся трансфузионным путем, в том числе и вирусных гепатитов В и С. Большая часть посещающих косметологические учреждения не задумывается при этом, сколько наборов имеет мастер, а также кто осуществляет и в каком промежутке времени между клиентами проводит обработку этого инструмента.

Несмотря на изобилие одноразового расходного материала в стоматологической практике, риск инфицирования инструментария, используемого многократно, не уменьшается, и только от специалиста зависит добросовестность его обработки. А ведь такие способы передачи вируса являются достойными соперниками употреблению инъекционных наркотиков!

По-прежнему группой риска являются лица, которым хотя бы раз в жизни переливалась кровь. Ведь не секрет, что далеко не на всех станциях переливания крови гемопрепараты подвергаются анализу методом ПЦР, да и не дает это обследование 100% гарантию.

Отдельную категорию составляют медицинские работники (особенно хирургического профиля, лаборанты), которые имеют неоспоримо больше возможностей заразиться. Однако доказать факт профессионального инфицирования практически невозможно.

Частота встречаемости перечисленных ситуаций в жизни каждого человека и склонность к хронизации обуславливают широкое распространение данных инфекционных заболеваний.

Эпидемическую ситуацию усугубляет скудность симптоматики, особенно на начальных этапах развития болезни. Ведь не секрет, что 50–60 % пациентов узнают о своем заболевании случайно и постановка диагноза для них является в прямом смысле открытием.

Наиболее часто встречаемые жалобы на первый взгляд кажутся безобидными, и только опытный спе-

© Ершова И.Б., Мочалова А.А., Карпенко И.Н.,

Нетруненко Л.В., 2013

© «Актуальная инфектология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

циалист может заподозрить истинный характер симптоматики: слабость, быстрая утомляемость, потеря трудоспособности, головная боль, нарушение сна, анорексия, тошнота, боли в правом подреберье. В более поздние сроки может наблюдаться кожный зуд [5, 7, 9]. У части больных отмечаются системные признаки хронического гепатита: артралгии и артриты, различные кожные проявления, включая аллергический капиллярит, поражение мышц, почек, легких, сердца, серозиты, сухой компонент синдрома Шегрена, эндокринные нарушения, поражение щитовидной железы, нервной системы, синдром Рейно и др. [1, 3, 7].

Отсутствие ярко выраженной симптоматики и отсроченные неблагоприятные исходы часто порождают безответственное отношение как к своему здоровью, так и к здоровью окружающих, в том числе и близких, а значит — к распространению вирусных гепатитов.

Безусловно, недостаточная пропаганда серьезности последствий и коварности заболевания как органами здравоохранения, так и социальными органами среди широких масс играет существенную роль в недооценке значимости влияния гепатотропных вирусов на состояние инфицированного организма в настоящем, а также генетические изменения в последующем.

Важным шагом на пути решения проблемы является постановление Кабинета Министров Украины «Об утверждении проекта государственной целевой социальной программы профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов на период до 2016 года». Эта программа должна стать руководством к действию не только для врачей, но и для пациентов. Исполнение программы даст возможность повысить эффективность профилактических и противоэпидемиологических мероприятий по парентеральным вирусным гепатитам, усилит эпидемиологическое наблюдение за этими инфекциями, позволит снизить уровень распространенности и заболеваемости гепатитами В и С, хроническими гепатитами, циррозом и раком печени вирусной этиологии, снизит показатели смертности и инвалидизации вследствие инфицирования вирусами гепатитов В и С.

Препятствием на пути принятия программы были не только административные преграды, не только трудности решения бюджетной стороны этого вопроса, но и неверие самих больных в то, что помощь для

них возможна. Следствием этого является нежелание обращаться за медицинской помощью, нежелание регистрироваться и становиться на диспансерный учет, что не дает возможности увидеть истинное число нуждающихся в медицинской, психологической и любой другой поддержке, а также определить ее объем.

В условиях, когда высокоэффективные препараты, предусмотренные программой, в регионы еще не поступили, высокая стоимость пегилированных интерферонов ограничивает их применение в Украине небольшой группой пациентов из огромного количества нуждающихся в ней. Поэтому, с точки зрения соотношения «эффективные — стоимость лечения», менее эффективные, однако более дешевые схемы терапии могут оказаться достаточно актуальными [4].

Целью нашего исследования была оценка эффективности и безопасности комбинированной схемы терапии ХВГС отечественным интерфероном α -2b Лаферобион («Биофарма», Украина) и рибавирином.

Материал и методы исследования

В исследование вошли 28 больных с ХВГС. Среди них наблюдалось 12 детей и 16 пациентов старше 18 лет. Лиц мужского пола было в 1,9 раза больше, чем женского. Более подробная возрастная-половая характеристика дана в табл. 1.

В исследование включались пациенты со 2-м или 3-м генотипом вируса (подтверждение методом ПЦР), ранее не получавшие этиотропную терапию. Среди них 8 человек (28,6 %) со 2-м генотипом и 20 (71,4 %) — с 3-м генотипом. Показатели АЛТ составили в среднем $2,95 \pm 1,03$ ммоль/л, вирусная нагрузка — $1\,186\,493,2 \pm 473\,189,7$ МЕ/мл.

Из исследования исключались пациенты с другими хроническими вирусными инфекциями (в том числе с гепатотропными вирусами), ВИЧ-инфицированные, а также больные, при обследовании которых установлена концентрация альфа-фетопротеина в крови более 50 нг/мл, выявлены психические отклонения, декомпенсированные состояния и аутоиммунные процессы.

Все пациенты получали Лаферобион подкожно из расчета по 3 МЕ/м² 3 раза в неделю и рибавирин: дети — внутрь из расчета 15 мг/кг в сутки, взрослые —

Таблица 1. Характеристика обследуемых пациентов по возрасту и полу

Возраст (годы)	Количество пациентов	Половая принадлежность	
		Мужской пол	Женский пол
3–7	3	2	1
7–14	2	2	–
14–18	2	1	1
18–44	9	5	4
44–59	7	4	3
60–74	5	3	2
Всего	28	17	9

по 1000 мг при весе до 75 кг и 1200 мг — с весом, превышающим 75 кг. Продолжительность лечения составляла 24 недели.

Состояние пациентов оценивалось до начала лечения, а также на 4, 8, 12, 20 и 24-й неделе лечения. На протяжении всего наблюдения нами оценивались побочные эффекты (по степени их выраженности).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины (M), стандартной ошибки средней арифметической (m), среднеквадратичного отклонения (σ). Уровень достоверности различий цифровых параметров определялся по t -критерию Стьюдента (t), уровню значимости различий (p). Проверка статистических гипотез осуществлялась на основе методов непараметрической статистики — критериев Вилкоксона — Манна — Уитни (pU). Проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции (r) и его достоверности с использованием критерия Фишера.

Результаты исследования

Из 28 обследованных к концу 4-й недели у 26 пациентов развился быстрый вирусологический ответ. 2 пациента выбыли из исследования (1 пациент — по причине выезда из страны, 2-й — из-за нарушения режима терапии). Ранний вирусологический ответ зафиксирован также у 26 пациентов, получивших лечение в течение 12 недель. К концу лечения ответ был установлен у 24 (92,3 %) больных, вошедших в исследование. Но к концу наблюдения устойчивый вирусологический ответ получен только у 20 (76,9 %).

Наше наблюдение не выявило достоверных различий результатов ответа в зависимости от возрастной категории и половой принадлежности.

Анализ нежелательных эффектов при проведении терапии показал следующее. Ввиду сходности многих побочных действий как интерферонов, так и рибавирина дифференцировать, какой именно препарат (или их комбинация) был их причиной, в исследовании было невозможно. Однако нужно отметить, что частота и характер побочных эффектов при лечении препаратами в нашей комбинации были сходными с таковыми при терапии комбинацией пегинтерферона с рибавирином, когда у около 75 % больных отмечались один или несколько побочных эффектов [10, 11].

Регистрация побочных эффектов применения означенной комбинированной терапии позволила установить, что на первой неделе лечения наиболее часто встречался гриппоподобный синдром, проявляющийся лихорадкой у 22 (84,6 %) больных, головной болью — у 18 (69,2 %), недомоганием — у 19 (73,0 %). Респираторный синдром наблюдался у 4 (15,4 %) пациентов. Он проявлялся кашлем у 3 (11,5 %) больных, конъюнктивитом и ринитом — у 2 (7,7 %). К концу недели перечисленные симптомы у большинства наблюдаемых пациентов исчезали, а через 2 недели не регистрировались.

Анализ лабораторных показателей выявил у 15 (57,7 %) пациентов понижение уровня гемоглобина (на 10–30 г/л), что, на наш взгляд, связано в первую очередь с приемом рибавирина. Снижение тромбоцитов установлено у 14 (53,8 %) пациентов. Несмотря на это, мы не зарегистрировали ни одного пациента с уровнем тромбоцитов $\leq 50 \cdot 10^9$ /л, что требует коррекции терапии. У 13 (50,0 %) пациентов наблюдалось снижение лейкоцитов, уровень которых не требовал назначения дополнительных препаратов или отмены этиотропной терапии.

К частым побочным эффектам можно отнести расстройства со стороны органов пищеварения, проявляющиеся быстро купирующейся диспепсией у 12 пациентов (46,1 %).

Нужно отметить, что указанные побочные эффекты беспокоили преимущественно в первые 2 месяца терапии, после чего у 90 % пациентов нивелировались полностью.

Изложенное позволяет нам сделать вывод, что комбинация Лаферобиона и рибавирина является достаточно эффективной при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С (генотипы 2 и 3). При этом достаточно быстрое развитие вирусологического ответа является прогностическим показателем устойчивого вирусологического ответа на лечение.

Полученная нами частота устойчивого вирусного ответа на проведенную терапию (76,9 %) не имеет достоверной разницы с результатами клинических рандомизированных исследований эффективности комбинации интерферона α -2b и рибавирина (в цитируемых работах — 68,8 и 78,6 % соответственно) [12, 15].

Несмотря на высокую частоту побочных эффектов комбинированной терапии, у подавляющего большинства больных коррекция дозировок используемых препаратов и прекращение терапии не требуются.

Для многих украинцев на сегодняшний день, когда программа по гепатитам еще не принята, эта терапия может быть выходом из тупиковой ситуации (при недостатке материальных средств).

Хотелось бы обратить внимание на то, что линейные интерфероны (к которым относится и Лаферобион) рекомендованы пациентам с хроническим вирусным гепатитом С на фоне почечной недостаточности, в том числе терминальной (II-2), в то время как рибавирин при почечной недостаточности не назначают (II-2) [13,14].

Почему же интерферон так важен при лечении хронических гепатитов, как и многих других заболеваний?

Это обусловлено тем, что он индуцирует энзимы, которые приводят к деградации РНК вируса и ингибируют синтез вирусного протеина в инфицированных гепатоцитах, повышает противовирусную резистентность неинфицированных гепатоцитов, что препятствует дальнейшему распространению вируса. Кроме того, он стимулирует фагоцитоз, повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток, выработку цитокинов, усиливает экспрессию продуктов

генов главного комплекса гистосовместимости и т.д. Интерферон ингибирует фиброз и гепатоканцерогенез даже в тех случаях, когда отсутствует устойчивый вирусологический ответ, и уменьшает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [7, 10].

Список литературы

1. Возианова Ж.И. Асцит как осложнение цирроза печени. Консервативное лечение / Ж.И. Возианова, О.А. Голубовская, Н.Ч. Корчинский // Мистецтво лікування. — 2005. — № 5(21). — С. 86-87.
2. Голубовская О. Вирусный гепатит — это диагноз, а не приговор / О.А. Голубовская // Зеркало недели. Украина. — 2013. — № 26. — С. 3-4.
3. Денисова М.Ф. Порівняльна клініко-параклінічна характеристика дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С / М.Ф. Денисова, Н.М. Музика // Здоровье ребенка. — 2008. — 5(14). — С. 5-7.
4. Зайцев И.А. Эффективность и безопасность противовирусной терапии хронического гепатита С Альфарекином и Ливелом у больных, инфицированных 2(3)-м генотипами вируса / И.А. Зайцев, Ю.Я. Бабаев, О.Н. Домашенко, А.А. Заплотная, Т.С. Миронова, Д.С. Паниева // Клиническая инфектология и паразитология. — 2013. — № 1(04). — С. 169-175.
5. Зайцев И.А., Заплотная А.А. Вирусный гепатит В в вопросах и ответах / И.А. Зайцев, А.А. Заплотная. — К., 2006. — 112 с.
6. Крамарев С.А. Вирусные гепатиты у детей / С.А. Крамарев // Здоровье Украины. — 2013. — <http://www.health-ua.org/archives/immuno/4.html>
7. Крамарев С.А. Современные возможности лечения хронических вирусных гепатитов у детей / С.А. Крамарев, И.В. Шпак // Здоровье ребенка. — 2007. — 4(7). — С. 6-9.
8. Крамарев С.А. Хронический вирусный гепатит В у детей / С.А. Крамарев // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2008. — № 2. — С. 61-63.
9. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV / Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чердиченко Т.В. — М.: Новая волна, 2003. — 432 с.
10. American Gastroenterological Association. Policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carriers // Gastroenterology. — 1995. — 108. — 925-926.
11. Eddy D.M. Clinical decision making: from theory to practice. Benefit language: criteria that will improve quality while reducing costs // JAMA. — 1996. — 275. — 650-657.
12. Gonzalez-Peralta R., Haber B.A., Jonas M.M. Interferon-alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children // J. Hepathology. — 2002. — V. 36 — P. 311.
13. Huang C.C. Hepatitis in patients with end-stage renal disease // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1997. — 12. — S236-S241.
14. Meyers C.M., Seeff L.B., Stehman-Breen O., Hoofnagle J.H. Hepatitis C and renal disease: an update // Am. J. Kidney Dis. — 2003. — 42. — 631-657.
15. McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339, № 21. — P. 1485-1492.

Получено 16.09.13 □