

УДК 616.36-002.2-02:616.988+615.2+577.1

Отличия в динамике биохимических показателей у больных с хроническим вирусным гепатитом С, ответивших и не ответивших на терапию пегинтерфероном α -2a с рибавирином

Н.К. Саркисянц

*Кафедра инфекционных болезней ЕГМУ им. М.Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: хронический гепатит С, комбинированное противовирусное лечение, устойчивый вирусологический ответ

Применение пегилированных интерферонов- α (Peg-IFN- α) в комбинации с рибавирином (RBV) явилось значительным прорывом в области лечения HCV-инфекции [2, 3]. Благодаря пегилизации, частота положительных результатов поднялась с 5-20% в прошлом, при лечении стандартным IFN, до 40-80% в настоящем [5, 6, 8]. Эффективность интерферонотерапии при хроническом гепатите С (ХГС), как известно, оценивается на основании исчезновения маркеров репликации вируса (HCV РНК). Целью комбинированной терапии на сегодняшний день является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) – отрицательного результата качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) через 6 месяцев после окончания лечения. *Терапевтической неудачей* считаются сохранение HCV РНК в период лечения и в конце лечения (нон-респондеры), а также ответ на терапию в конце лечения с возникновением рецидива после окончания лечения (ответ-рецидив). В одном из исследований [8] было показано, что 86% больных, лечившихся Peg-IFN α -2a с RBV, имели ранний вирусологический ответ (РВО) и 65% из них УВО.

В соответствии с существующими стандартами, мониторингирование лечения ХГС включает комплекс биохимических показателей, характеризующих поражение гепатоцитов, прежде всего повышение активности аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы (AST) [2, 3, 9]. Уровень гаммаглутаминтрансферазы (GGT) при ХГС более высок, чем при других формах вирусного гепатита, коррелирует со степенью фиброза и влияет на частоту УВО [7].

Повышенное содержание ферритина (FERR), отражая перегрузку железом при ХГС, приводит к усилению липопероксидации и фиброзированию печеночной ткани. Эффективная терапия ХГС уменьшает признаки перегрузки железом, тем самым FERR может служить дополнительным критерием ответа на терапию [1, 4].

Материал и методы

За период наблюдения с января 2004 г. по июль 2008 г. комбинированную терапию пегасисом (Peg-IFN α -2a) и копегусом (RBV) получали 72 больных ХГС (62 мужчин, 10 женщин). Рандомизация больных проводилась централизованно, группы стратифицировали по генотипу вируса гепатита С. Пегасис вводили подкожно в область передней брюшной стенки или бедра. Доза пегасиса (180 μ g один раз в неделю) и копегуса (800-1200 мг в день) подбирались в соответствии с инструкцией фирмы-производителя Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland. При 1 генотипе и массе тела больного менее 75 кг копегус назначался по 1000 мг, при 75 кг и более – 1200 мг, а в случае генотипов 2 и 3 – по 800 мг. Забор крови проводился натощак, в стерильные пробирки Vacuette (5 мл), содержащие гель, после 12 ч голодания, избегая значительной физической нагрузки за 20-30 мин до забора, в положении пациента лежа или сидя. С помощью автоматического анализатора (HumaStar 300), проводился мониторинг и лонгитудинальное исследование основных функциональных показателей печени, в том числе ALT, AST, GGT. При 2 и 3 генотипах исследования проводились на 4, 8, 12, 16, 20, 24, 48-й нед., при 1 генотипе – на 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48, 72-й нед. Для определения уровня FERR на нулевой точке на 12 нед. и по окончании комбинированной терапии применялся иммунохимический анализ – двусторонний твердофазный иммуноферментный метод ("sandwich"). Больные с положительным результатом ПЦР (>50 МЕ/мл) на 12-й нед. терапии, по ее завершении и спустя 24 нед. рассматривались как нон-респондеры. При проведении панельных исследований лабораторных показателей пациенты, у которых отсутствовали данные на некоторых сроках, были исключены. Прервавшие лечение больные и больные, у которых лечение было приостановлено из-за побочных эффектов, а также пациенты, не прошедшие 24 нед. по завершении терапии, рассматривались выбывшими из исследования для определения УВО.

Статистический анализ полученных данных проводился с применением программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 11.0 и Excel. Все показатели представлены в виде средней $\pm$ одно стандартное отклонение ($m \pm SD$) или средней $\pm$ стандартная ошибка ($m \pm SE$). Для всех тестов различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$. Для количественных исследований была проверена гипотеза о том, что выборка извлечена из нормально распределенной

совокупности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При оценке значимости различий между группами количественных показателей попарно связанных выборок с нормальным распределением применяли критерий Стьюдента (paired samples T-test) и двух независимых выборок Levene's Test (independent samples T-test). Непараметрический критерий Манна-Уитни и Уилкоксона применялся в случаях, когда гипотеза о нормальности распределения отвергалась.

Результаты и обсуждение

Интерферонотерапия была завершена за время проведения работы у 63 пациентов, двое продолжают терапию. Из 63, завершивших курс терапии, 60 наблюдались также через 6 месяцев после окончания. Число нон-респондеров или так называемых нулевых респондеров составило 3 (4%). Из 57 пациентов, закончивших лечение, рецидив по окончании терапии наблюдался в 9 случаях (16%) и спустя 6 мес. по окончании – в 3 (5%). Все три нон-респондера имели *проблемный* генотип 1 b, двое из которых имели ожирение (индекс массы тела – ИМТ > 30), а у третьей пациентки – избыток массы тела (ИМТ = 28). Помимо перечисленных негативных предикторов один из больных ранее был лечен Peg-IFN α -2b в течение 6 мес., одна больная нарушила режим дозирования копегуса (400 мг в сутки вместо 1200 мг), третьему – доза пегасиса была уменьшена до 90 μ г в связи с низким числом тромбоцитов (51 K/ μ L).

Сопоставление множества параметров (средний возраст, масса тела, ИМТ, давность заболевания, вирусная нагрузка и изначальная активность ALT) между группами пациентов, ответивших (респондеры – R) и не ответивших на терапию пегасис+копегус (нон-респондеры – NR), не выявило достоверных отличий. Однако в группе NR преобладали больные с избытком массы тела и ожирением – 40% и 33%, в то время как среди R 52% составляли пациенты с нормальным ИМТ и 17% с избытком массы тела. Наличие антител к HBV (HBsAb) также чаще отмечалось в группе NR – 46,7% вместо 20,9% у R. Активность ALT, в 3 раза превышающая норму, была зарегистрирована у NR в 47% против 24% больных с УВО (табл. 1). При сравнении инициальных биохимических показателей $m \pm SE$ у больных с дальнейшим УВО, то есть ответивших на терапию и не ответивших, разница была статистически достоверной только для AST. Как видно из табл. 2, средние показатели AST и GGT у R нормализовались уже на 4-й нед. терапии при изначально высоком их содержании. В группе NR уровень AST несколько снижался, не достигая однако нормальных значений, а уровень GGT не только оставался высоким по окончании лечения, но и повышался на 8-16-й нед. (до $168,3 \pm 65,3$). Восстанов-

ление нормального уровня ALT у R наблюдалось на 8-12-й нед. интерферонотерапии. У NR имело место повышение активности ALT на 4-й нед. лечения от начальной $121,4 \pm 18,7$ Ед/л до $135,4 \pm 29,2$ Ед/л. Тем не менее, уровень ALT и AST у NR по окончании терапии хотя и не нормализовывался, но снижался примерно в два раза. Заметной была также разница средних показателей FERR при сопоставлении групп R – NR, особенно на 12-й нед. лечения: $587,6 \pm 114,2$ нг/дл у R, против 1283 ± 430 нг/дл у NR ($p=0,045$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных ХГС, ответивших и не ответивших на терапию

Параметры	Респондеры (n=42)	Нон-респондеры (n=15)	P
ИМТ ($m \pm SD$)	$25,8 \pm 4,8$	$27,9 \pm 5,0$	0,14
<25	22 (52%)	4 (27%)	
25-30	13 (31%)	6 (40%)	
>30	7 (17%)	5 (33%)	
Масса тела ($m \pm SD$)	$77,1 \pm 18,9$	$85,7 \pm 14,4$	0,11
Возраст ($m \pm SD$)	$36,9 \pm 9,9$	$41,0 \pm 7,4$	0,07
<30	10 (23,8%)	3 (20%)	
31-40	16 (38,1%)	5 (33,3%)	
41-50	12 (28,6%)	5 (33,3%)	
>50	4 (9,5%)	2 (13,3%)	
HBV-коинфекция	9 (20,9%)	7 (46,7%)	
Злоупотребление алкоголем	13 (30,2%)	5 (33,3%)	
Давность заболевания (годы)	$7,6 \pm 5,6$	$8,5 \pm 4,7$	0,27
Генотип			
1a	1 (2%)	1 (7%)	
1b	13 (31%)	5 (33%)	
1a/1b	1 (2%)	-	
2a	3 (7%)	-	
2, 2a/2c	5 (12%)	1 (7%)	
3a	16 (39%)	8 (53%)	
3c	1 (2%)	-	
1b/3a	1 (2%)	-	
Вирусная нагрузка	1201191	1571461	0,60
> 400 000 МЕ/мл	31 (73,8%)	10 (66,7%)	
< 400 000 МЕ/мл	11 (26,2%)	5 (33,3%)	
АЛТ	$99,3 \pm 64,8$	$127,8 \pm 61,4$	0,07
> 3 раз	10 (24%)	7 (47%)	
< 3 раз	32 (76%)	8 (53%)	

Таблица 2

Биохимические показатели у больных ХГС, ответивших и не ответивших на лечение ($m \pm SE$)

Показатели	Сроки						
	0	4 нед.	8 нед.	12 нед.	16 нед.	20 нед.	По окончании
AST-NR	98,8±23,4	92,5±20,0	79,0±18,9	66,6±13,8	64,3±14,0	61,4±12,1	53,2±10,5
AST-R	53,6±5,5*	33,5±2,9*	30,5±2,7*	28,5±2,1*	28,3±2,9*	30,2±4,0*	32,4±3,8*
ALT-NR	121,4±18,7	135,4±29,2	104,9±26,7	86,2±22,8	85,5±19,6	73,7±15,4	62,2±12,0
ALT-R	100,4±10,5	49,4±6,0*	42,0±5,1*	33,2±3,6*	36,0±5,9*	39,8±7,6*	37,5±5,6*
GGT-NR	115,1±21,6	118,4±24,2	168,3±65,3	128,8±37,5	141,4±49,34	128,2±40,7	106,1±34,1
GGT-R	90,4±12,7	52,1±7,3*	45,4±7,1*	41,1±7,1*	41,6±6,6*	49,0±12,2*	39,5±7,3*
FERR-NR	455,9±152,1	-	-	1283,0±430,0	-	-	590,7±201,2
FERR-R	304,8±73,3	-	-	587,6±114,2*	-	-	450,2±111,1

* $p < 0,05$ при сравнении средних респондеров и не-респондеров

Сравнение отличий в динамике процентного числа больных с нормализацией основных биохимических показателей у R и NR также выявляет очевидную разницу. Так, уровень AST еще до начала терапии отличался от нормы у 54% R и у 81% NR, на 4-й нед. он нормализовался у 72% R и у 27% NR, на 8-й нед. – у 77% R, у NR – оставался на прежних цифрах, на 12-й нед. – у 82% R и у 36% NR, на 16-й нед. – у 90% R, у NR – прежний уровень, на 20-й нед. – у 87% R и 27% NR, на последнем сроке у 79% R и 36% NR (рис. 1).

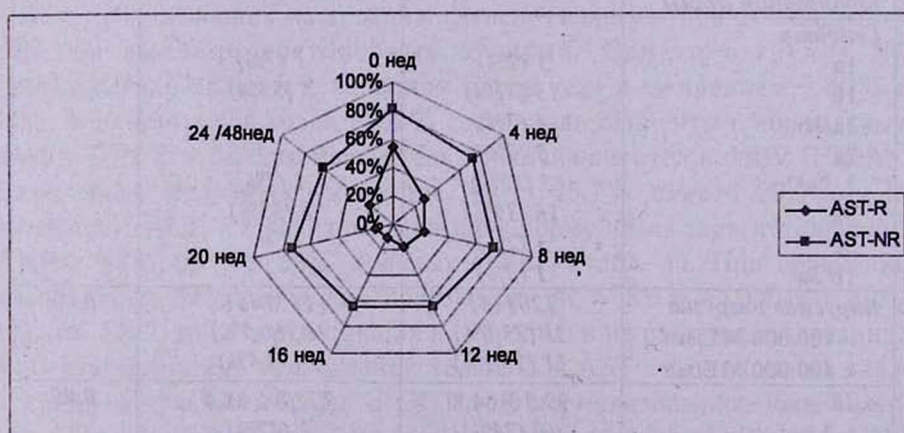


Рис. 1. Динамика нормализации активности AST у больных ХГС, ответивших и не ответивших на терапию PEG-IFN α -2a + RBV

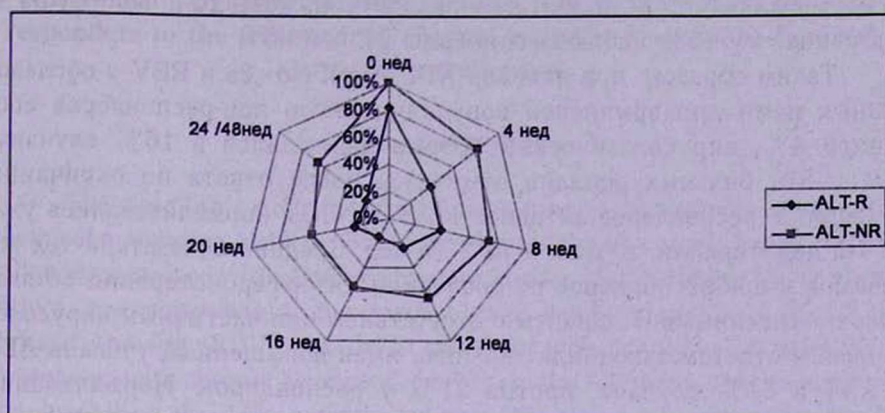


Рис. 2. Динамика нормализации активности ALT у больных ХГС, ответивших и не ответивших на терапию PEG-IFN α -2a + RBV

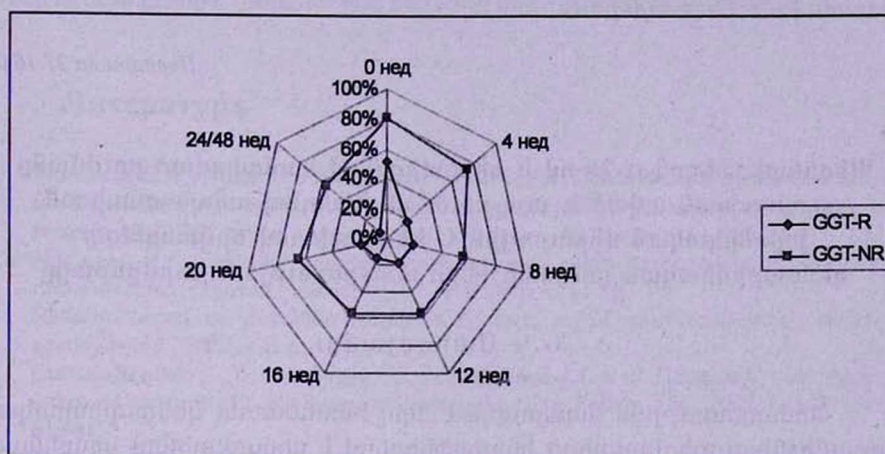


Рис. 3. Динамика нормализации активности GGT у больных ХГС, ответивших и не ответивших на терапию PEG-IFN α -2a + RBV

Аналогичное сравнение для ALT было следующим: на нулевой точке отклонение от нормы у 82% R и у 100% NR, уже на 4-й нед. лечения уровень ALT нормализовался у 62% R и 18% NR, на 8-й нед. – у R тот же показатель и некоторое улучшение у NR – 27%, на 12-й нед. – у 77% R и 36% NR, на 16-й нед. – у 85% R и 45% NR, на 20 нед. у 74% R, у NR те же цифры и на последней точке у 79% R и 36% NR (рис. 2). Отличие было выражено и в динамике нормализации GGT. Инициально повышенный уровень GGT у R наблюдался в 51% случаев, а у NR – в 81%. По ходу терапии в группе R на 4, 8 и 12-й нед. нормализация у 82%, на 16-й нед. 85%, на 20-й – у 82% и по окончании у 93% больных. У NR на 4-й нед. активность GGT снизилась

до нормы лишь у 27%, на 8, 12, 16-й нед. – у 45%, на 20-й нед. – у 36% и в конце – у 45% наблюдаемых (рис. 3).

Таким образом, при лечения ХГС Peg-IFN α - 2a и RBV у обследованных нами лиц армянской популяции число нон-респондеров составило 4%, вирусологический прорыв наблюдался в 16% случаях, еще у 5% больных рецидив отмечался после ответа по окончании лечения. У респондеров активность AST и GGT нормализовались уже на 4-й нед. терапии, а ALT – на 12-й нед. Средние показатели тех же энзимов у нон-респондеров по окончании интерферонотерапии оставались повышенными. Пациенты с отсутствием или частичным вирусологическим ответом закончили терапию, имея повышенный уровень ALT и AST в 64% случаев, против 21% у респондеров. Нормализация активности GGT наблюдалась лишь у 45% не ответивших на терапию пациентов, против 93% ответивших. В то же время в процессе лечения имело место нарастание уровня FERR, при этом средние показатели FERR по ходу лечения были достоверно выше у нон-респондеров по сравнению с респондерами.

Поступила 27.10.08

Պեգիկոտերապիայի α -2a-ով և ռիբավիրինով համակցված բուժմանը պատասխան տված և այդ բուժման հանդեպ անպատասխան խրոնիկական վիրուսային C հեպատիտով հիվանդների կենսաքիմիական ցուցանիշների տարբերության շարժընթացը

Ն.Կ.Սարգսյան

Հետազոտության նպատակն է եղել համեմատել կենսաքիմիական ցուցանիշները պեգիկացված ինտերֆերոնով և ռիբավիրինով կոմբինացված բուժմանը պատասխան տված և այդ բուժման հանդեպ անպատասխան խրոնիկական վիրուսային C հեպատիտով հիվանդների խմբերում: Հետազոտվել են 72 հիվանդներ, որոնցից 15-ի մոտ բուժումը եղել է անարդյունավետ՝ վաղ վիրուսոլոգիական պատասխանը բացակայել է 4%-ի, բուժման ավարտին պատասխանը՝ 16 և կայուն վիրուսոլոգիական պատասխանը 5%-ի մոտ: Բուժմանը պատասխան տվածների մոտ AST և GGT ակտիվությունը կարգավորվել է բուժման արդեն 4-րդ շաբաթում, իսկ ALT-ինը՝ 12-րդ շաբաթում: Նույն ֆերմենտների միջին ցուցանիշները բուժման հանդեպ անպատասխան հիվանդների մոտ ինտերֆերոնաթերապիայի ավարտին մնացել են բարձր: Բուժման ընթացքում հիպերֆերիտինեմիան եղել է հավաստիորեն բարձր բուժման հանդեպ անպատասխան հիվանդների մոտ՝ համեմատած բուժմանը պատասխան տված հիվանդների հետ ($p = 0,045$):

Difference in dynamics of liver function tests in responders and non-responders to the treatment of chronic hepatitis C with Peg-Interferon α -2a and ribavirin

N.C. Sargsyants

The aim of this study has been the comparison of dynamics of blood biochemical parameters and level of ferritin in patients with chronic hepatitis C with following sustained virological response (responders) and patients with virological failure (non-responders) to the treatment with Peg-Interferon α -2a (Peg-IFN α -2a) and ribavirin (RBV). Results of treatment with Peg-IFN α -2a and RBV of Armenians with chronic hepatitis C (n=72) are the following: null-responders – 4%, breakthrough – 16%, response-relapse – 5% of cases. In responders mean of AST and GGT normalized by the 4th week of treatment, ALT – by the 8-12th week. Level of GGT in non-responders was elevated by the 8-16th week of combined therapy, and ALT increased by the 4th week. FERR increased by the 12th week in both groups, though it was higher in non-responders (p=0,045).

Литература

1. Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Павлов Ч.С. и соавт. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2003, т.2, с. 32-36.
2. Никитин И.Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2002, т.6, с. 11-16.
3. Рекомендации по лечению гепатита С. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2003, т.2, с. 4-13.
4. Garrido Serrano A., Guerrero Igea F.J., Lepe Jimenez J.A. et al. Hepatitis C virus infection, increased serum ferritin and hyperinsulinemia, Rev. Esp. Enferm. Dig., 2001, Oct, 93 (10), p. 639-48.
5. Fried M., Shiffman M., Reddy R. et al. Pegylated interferon alpha 2-a for chronic hepatitis virus infection, N. Engl. J. Med., 2002, 347, p.975-982.
6. Hadziyannis S.J., Cheinquer H., Morgan T.R. et al. Peginterferon alfa-2a (40kd) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double blind, multicenter study examining the effect of duration of treatment, and the RBV dose. Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, 2002, Apr., Abstract 536.
7. Hwang S.J., Luo J.C., Chu C.W. et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation, J. Gastroenterol. Hepatol., 2001, Feb, 16 (2), p.190-5.
8. Manns M., McHutchison J., Gordon S. et al. Pegylated Interferon alpha 2b (PEG IFN) plus Ribavirin Compared to IFN alfa-2b plus Ribavirin for Treatment of Chronic Hepatitis C: 24 Week Treatment Analysis of a Multicenter, Multinational, Phase III, Randomized Controlled Trial, Hepatology, 2000, 32 (supl. 1), p.297.
9. Marcellin P. Management of patients with Viral Hepatitis. Paris: APMANV; 2004.