

Лечение ХГС у больных на программном гемодиализе; анализ многоцентровой программы наблюдения за пациентами, получавшими пэгинтерферон альфа-2а

С.С. Колтунов¹, Е.В. Лузина², И.В. Малов³, И.Ю. Пирогова⁴, Ю.Е. Рогачиков⁵, А.А. Селютин⁶, В.И. Червинко⁷, Ф.К. Кокоева⁸, В.М. Русейкин⁸, М.Л. Зубкин⁸

¹ Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», Хабаровск

² ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», Чита

³ ГУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр», Иркутск

⁴ МУЗ «Городская клиническая больница № 8», Челябинск

⁵ ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.И. Сергеева», Хабаровск

⁶ МУЗ «Муниципальная городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1 г. Оренбурга», Оренбург

⁷ Институт усовершенствования врачей МУНКЦ им. П.В. Мандрыка МО РФ, Москва

⁸ ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

Therapy of HCV in patients on programme hemodialysis; analysis of multicenter observational program for patients treated with peginterferon alfa-2a

S.S. Koltunov¹, E.V. Luzina², I.V. Malov³, I.Y. Pirogova⁴, Y.E. Rogachikov⁵, A.A. Selyutin⁶, V.I. Chervinko⁷, F.K. Kokoeva⁸, V.M. Ruseikin⁸, M.L. Zubkin⁸

¹ Non-governmental healthcare institution «Railway clinical hospital on the station Khabarovsk-1 JSCo «RZD», Khabarovsk

² SEI of HPT «Chita State medical Academy», Chita

³ State Healthcare Institution «Irkutsk Regional Consultative-Diagnostic Center», Irkutsk

⁴ Municipal Healthcare Institution «City Clinical Hospital № 8», Chelyabinsk

⁵ State Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital № 1 named after prof. S.I. Sergeev», Khabarovsk

⁶ Municipal Healthcare Institution «Municipal City Clinical Hospital of Emergency Medical Services № 1», Orenburg

⁷ Institute for Continuous Postgraduate Medical Education, Moscow

⁸ G.N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, Moscow

Ключевые слова: программный гемодиализ, хронический гепатит С, пэгинтерферон-α2а.

Хронический гепатит С (ХГС) остается серьезной проблемой больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН), получающих заместительную почечную терапию. Однако отсутствуют единые представления о подходах к противовирусной терапии ХГС у этих пациентов.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность монотерапии пэгинтерфероном альфа-2а (Peg-IFN-α2а) у больных ХГС, получавших лечение программным гемодиализом (ПГД).

Адрес для переписки: Клинико-диагностический отдел ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора
Телефон: (499) 196-19-53. Зубкин Михаил Леонидович
E-mail: m-zubkin@yandex.ru

Материалы и методы. В исследование были включены 26 пациентов с ХГС (10 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 22 до 58 лет, находившихся на лечении в 5 диализных центрах разных регионов России. Уровень вирусной нагрузки достигал $4,8 \pm 1,5 \log_{10}$ МЕ/мл. 1-й генотип был выявлен у 12 (48%) пациентов, не 1-й генотип – у 13 (52%). Активность АЛТ составила $29,6 \pm 18,5$ МЕ/л. 10 пациентам была выполнена пункционная биопсия печени. ИГА по Knodell равнялся $5,5 \pm 1,4$ балла. Стадия фиброза 1 (по шкале METAVIR) определялась у 6 больных, стадия фиброза 2 – у 4. Всем пациентам было назначено лечение пегинтерфероном- $\alpha 2a$ в дозе 135 мкг/нед. продолжительностью 48 нед.

Результаты исследования. Ранний вирусологический ответ (РВО) развился у 22 из 26 (84,6%) больных. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) был достигнут у 15 из 26 пациентов (57,7%). Подтверждена связь РВО с УВО: из 21 пациента с РВО у 13 констатирован УВО (61,9%), тогда как из 4 больных без РВО – лишь у 1 (25%) больного определялся УВО ($p = 0,039$).

Выводы: подтверждена эффективность и безопасность монотерапии пегинтерфероном- $\alpha 2a$ при ХГС у больных, получавших лечение ПГД.

Chronic hepatitis C (CHC) remains a serious problem for patients with the end-stage kidney disease on renal replacement therapy. However there is no uniform concept of approaches to antiviral HCV therapy in these patients.

Objective of the study: to investigate the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (Peg-IFN- $\alpha 2a$) monotherapy in HCV patients on hemodialysis (HD).

Materials and methods. The study included 26 patients with HCV (M – 10 and F – 16) aged 22 to 58 years treated at 5 dialysis centers in various regions of Russia. The viral load was $4,8 \pm 1,5 \log_{10}$ IU/ml. Genotype 1 was identified in 12 (48%) patients, non-1 genotype was identified in 13 (52%) patients. ALT activity was $29,6 \pm 18,5$ IU/L. Liver needle biopsy was performed in 10 patients. Knodell HAI score was $5,5 \pm 1,4$. Fibrosis stage 1 (by METAVIR score) was determined in 6 patients, fibrosis stage 2 was revealed in 4 patients. All patients were assigned to receive peginterferon- $\alpha 2a$ at a dose of 135 μ g/week for 48 weeks.

Results of the study: early virological response (EVR) was reported in 22 out of 26 (84,6%) patients. Sustained virological response (SVR) was achieved in 15 out of 26 patients (57,7%). The correlation between EVR and SVR was confirmed: SVR was reported in 13 out of 21 patients with EVR (61,9%) whereas among 4 patients without EVR, only 1 patient (25%) had SVR ($p = 0,039$).

Conclusions: the efficacy and safety of peginterferon- $\alpha 2a$ monotherapy in CHC was confirmed in patients on HD.

Key words: programmed dialysis, chronic C hepatitis, peginterferon- $\alpha 2a$.

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику методов профилактики вирусных гепатитов, гепатит С по-прежнему широко распространен во многих центрах гемодиализа как за рубежом, так и в России. Однако особенно неблагоприятным течением заболевания становится у больных после трансплантации почки, чему способствует длительная иммуносупрессивная терапия. В этих условиях значительно возрастает риск развития не только традиционных печеночных осложнений – цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), но и тяжелых внепеченочных осложнений. Среди последних описаны сахарный диабет [9, 11], сердечно-сосудистые заболевания [16], инфекции, в том числе такие жизнеугрожающие, как сепсис [27]. Развитие этих осложнений приводит к снижению выживаемости реципиентов, что с помощью метаанализа было убедительно показано F. Fabrizi и соавт. [8]. Более того, эти же авторы установили сокращение сроков функционирования почечных трансплантатов при хронической HCV-инфекции. В связи с вышеизложенным становится очевидной актуальность совершенствования противовирусной терапии (ПВТ) ХГС у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН). В настоящее время считается, что целью ПВТ является эрадикация HCV, а достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) ассоциируется с выздоровлением почти у 99% больных [6]. Под УВО понимают элиминацию вируса и сохранение авиремии в течение шести и более месяцев после прекращения ПВТ. На протяжении последних двадцати и более лет схема лечения ХГС неизменно включает использование интерферона альфа. Однако оказалось, что интерферон, обладающий иммуномодулирующим действием, с высокой частотой провоцирует

развитие необратимых кризов отторжения трансплантата, и поэтому в настоящее время не рекомендуется для использования у пациентов после трансплантации почки. В связи с этим стратегия ПВТ при ХГС у больных с тХПН предполагает ее применение до трансплантации, а именно во время лечения ПГД. Целесообразность такого подхода подтверждена T. Casanovas-Taltavull и соавт. [3], N. Kamar и соавт. [17] и С.Е. Gordon и соавт. [13], которые показали, что в случае позитивного ответа на ПВТ у больных, получавших лечение ПГД, авиремия сохраняется у подавляющего большинства из них и после трансплантации почки.

В то же время было показано, что важнейшие фармакокинетические параметры интерферона у диализных больных, такие как максимальная концентрация в крови, период полувыведения и площадь под кривой, оказались достоверно выше по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек [29]. С этим, в свою очередь, может быть связана как более высокая эффективность, так и худшая переносимость препарата [8, 33].

Современный стандарт лечения ХГС у иммунокомпетентных больных предполагает комбинацию пегилированного интерферона альфа и рибавирина, что позволило существенно повысить эффективность ПВТ. Однако рибавирин, главным побочным действием которого является способность вызывать гемолиз, оказался неприемлемым для рутинного применения в диализной популяции. Дискутируется вопрос о преимуществах пегилированного интерферона (Peg-IFN) у больных, получающих лечение ПГД. Наряду с точкой зрения о целесообразности использования стандартного интерферона в связи с его более высоким профилем безопасности [18] в последние годы предпочтение все же отдается пегилированным интерферонам [6].

Для оценки эффективности и безопасности монотерапии ХГС пегилированным интерфероном у больных, получавших лечение ПГД, была разработана «Многоцентровая открытая программа наблюдения пациентов с хроническим гепатитом С и хронической почечной недостаточностью, получавших пэгинтерферон альфа-2a», анализ которой лег в основу данной публикации.

Материалы и методы

Клиническое исследование «Многоцентровая открытая программа наблюдения пациентов с хроническим гепатитом С и хронической почечной недостаточностью, получающих пэгинтерферон альфа-2a» проходило в Российской Федерации в период с 2007-го по 2011 год в соответствии с требованиями российского законодательства и международными правилами проведения клинических исследований (ICH GCP).

При проведении исследования были использованы следующие критерии включения и исключения.

Критерии включения

- Взрослые пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с ХГС без ЦП или с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью), в том числе получающие лечение ПГД.
- Биопсия печени, выполненная не более чем за 2 года до включения в программу исследования. При невозможности ее выполнения или при отказе больного включение пациента осуществлялось по усмотрению лечащего врача.
- Определяемый уровень РНК HCV (более 500 МЕ/мл).
- Для больных на гемодиализе Kt/V \geq 1,2 или URR \geq 65%
- Адекватное содержание железа: ферритин \geq 100 нг/мл и сатурация трансферрина \geq 20%.
- Отрицательный тест на беременность при исследовании крови или мочи у женщин, способных к деторождению, выполненный не позднее чем за 24 часа до введения первой дозы препарата.
- Готовность всех способных к деторождению мужчин и женщин использовать эффективный способ контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после его завершения.
- Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения

- Повышенная чувствительность к альфа-интерферонам, к продуктам жизнедеятельности *E. coli*, к полиэтиленгликолю или любому другому компоненту препарата.
- Терапия любыми системными противоопухолевыми или иммуномодулирующими препаратами (включая стероиды и лучевую терапию) в течение 6 и менее месяцев до введения первой дозы препарата.
- Сопутствующий активный гепатит А, В и D, а также коинфекция ВИЧ.
- В анамнезе хроническое, не обусловленное вирусом поражение печени (гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, метаболические и алкогольные заболевания печени, интоксикации).
- Гепатоцеллюлярная карцинома.
- Признаки декомпенсации печеночной патологии – коагулопатия, гипербилирубинемия, печеночная

энцефалопатия, гипоальбуминемия, асцит, кровотечение из варикозных вен пищевода.

- Исходные лабораторные параметры периферической крови:
 - число нейтрофилов менее 1,5 тыс./мкл;
 - число тромбоцитов менее 90 тыс./мкл;
 - гемоглобин < 11 г/дл.
- Заболевания щитовидной железы, плохо компенсированные медикаментозной терапией.
- Наркомания (в том числе алкогольная) в течение года до включения в программу наблюдения.
- Тяжелые сопутствующие заболевания: воспалительные заболевания кишечника, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия, склеродермия, тяжелый псориаз, ревматоидный артрит; перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, желудочковые тахикардии, требующие проведения терапии, нестабильная стенокардия и другие значимые сердечно-сосудистые заболевания, ХСН III–IV ФК, хронические заболевания легких с функциональными нарушениями, сахарный диабет в стадии декомпенсации, онкологические заболевания или другая патология, которая, по мнению исследователя, не позволит пациенту участвовать в программе наблюдения.
- Тяжелые судорожные расстройства в анамнезе или применение противосудорожных препаратов в настоящее время.
- Тяжелый гиперпаратиреоз (ПТТ более 800 пкг/мл).
- Ожидаемая продолжительность гемодиализа менее 1 $\frac{1}{2}$ лет.
- Несоблюдение режима диализной терапии.
- Невозможность или нежелание дать информированное согласие на участие в программе или на выполнение требований протокола программы клинического наблюдения.

В соответствии с вышеназванными критериями в исследование были включены 27 пациентов с тХПН, из которых 26 получали лечение ПГД.

Среди 26 пациентов было 10 мужчин и 16 женщин в возрасте от 22 до 58 лет, получавших лечение в 5 диализных центрах разных регионов России по поводу тХПН. Режим программного гемодиализа был стандартным (4 часа 3 раза в неделю); принципиальных различий характеристик применявшихся диализаторов не было. У всех больных HCV-инфекция была диагностирована после начала лечения ПГД и характеризовалась персистирующей более 6 месяцев репликацией вируса. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. У 25 пациентов был исследован генотип HCV. 1-й генотип выявлен у 12 пациентов (48%), 2-й или 3-й генотип (не 1-й) – у 13 (52%). У 10 человек была выполнена пункционная биопсия печени. Индекс гистологической активности (ИГА) по R.G. Knodell достигал 5,5 балла [19]. Стадия фиброза 1 (по шкале METAVIR) определялась у 6 больных, а стадия фиброза 2 – у 4.

Всем пациентам было назначено лечение пэгинтерфероном альфа-2a (ПЕГАСИС® производства компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) в дозе 135 мкг/нед. Планируемая продолжительность терапии составляла 48 недель. В соответствии с общепринятой оценкой ПВТ считалась достаточной (полноценной)

Таблица 1
Показатели активности ХГС

	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль
АЛТ (МЕ/мл)	24,0	16,0	38,6
РНК HCV log10 (МЕ/мл)	4,77	3,43	6,41
ИГА (баллы), n = 10	5,5	5,0	7,0

при соблюдении принципа «80%», а именно суммарная доза препарата, продолжительность лечения и их комбинация на момент окончания терапии не должны оказаться меньше 80% от запланированных [22, 24]. Таким образом, суммарная доза интерферона не должна быть меньше 5200 мкг на курс лечения, а продолжительность терапии составлять не менее 38 недель.

Программа наблюдения включала 10 визитов пациентов. Визит 0 предполагал проведение скрининга. 1-й визит – первое введение препарата, 2-й визит – 2 недели терапии, 3-й – 4 недели, 4-й – 12 недель, 5-й – 24 недели, 6-й – 36 недель, 7-й – 48 недель (окончание лечения). Визиты с 8-го по 10-й соответствовали 4, 12 и 24 неделям наблюдения без терапии.

Эффективность терапии оценивалась в соответствии со следующими критериями:

- доля (%) пациентов с неопределяемым уровнем РНК HCV (менее 50 МЕ/мл) или снижением уровня вирусии более чем на 2 log10 на 12-й неделе лечения по сравнению с исходным значением – ранний вирусологический ответ (РВО);
- доля (%) пациентов с неопределяемым уровнем РНК HCV (менее 50 МЕ/мл) в конце курса лечения – непосредственный вирусологический ответ (НВО, 48-я неделя);
- доля (%) пациентов с неопределяемым уровнем РНК HCV (менее 50 МЕ/мл) через 24 недели после окончания курса лечения (72-я неделя после начала терапии) – устойчивый вирусологический ответ (УВО).

Для оценки состояния больных и клинической активности ХГС использовались общепринятые методы исследования, в том числе определение концентрации билирубина крови, активности аспарагиновой (АсАТ) и аланиновой (АлАТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы и др.

Всем больным, находившимся под наблюдением, методом иммуноферментного анализа определяли анти-HCV; для исключения коинфекции определяли HBsAg, анти-HBs, анти-HBc и анти-HDV.

Для определения уровня вирусной нагрузки и генотипирования HCV использовали RT-PCR (Rotor-Gene, Corbett Research Australia); аналитическая чувствительность метода менее 50 копий/мл.

Методы статистической обработки полученных данных

Статистическая обработка полученных данных включала изучение связей отдельных показателей. Для этого использовали следующие методы:

- для оценки связи между качественными признаками в зависимых выборках – критерий Мак-Немара;
- для анализа связи между качественными признаками в независимых выборках – точный критерий Фишера;
- оценка динамики показателей с порядковым типом шкалы или в случае значимого отклонения от нормального распределения производилась при помощи парного критерия Уилкоксона для зависимых выборок;
- сравнение показателей с порядковым типом шкалы или в случае значимого отклонения от нормального распределения в независимых группах производилась при помощи критерия Манна-Уитни для независимых выборок.

Уровень статистической значимости результатов был принят равным 0,05.

Результаты исследования

Из 26 диализных пациентов, получавших ПВТ, у 22 (84,6 %) человек был зарегистрирован РВО. Среди них оказался один пациент, у которого лечение было прервано через 8 недель при неопределяемом уровне вирусной РНК, а впоследствии был констатирован УВО.

На момент окончания терапии (48-я неделя) РНК HCV была исследована у 19 из 23 пациентов. У 13 (68,4%) определялся НВО. В группу ответивших на ПВТ были также включены 4 пациента, у которых по разным причинам лечение было прекращено на более ранних сроках, но сохранявших состояние авиремии свыше 6 месяцев (УВО).

В целом УВО наблюдался у 15 из 26 больных (57,7%). К этому моменту произошло снижение показателей активности АлАТ с $29,57 \pm 18,53$ до $23,52 \pm 13,07$ МЕ/л, не достигшее уровня статистической достоверности (табл. 2). На момент начала терапии умеренное повышение активности АлАТ наблюдалось у 6 пациентов, с последующей нормализацией у 2 (использованы традиционные значения нормального порога активности этого фермента – 40 МЕ/л). При оценке активности АлАТ с пороговым значением 16 МЕ/л, предложенным специально для диализных больных [14], отмечалось повышение уровня этого фермента на момент начала терапии у 21, а при ее окончании – у 15 пациентов. Следует подчеркнуть, что на фоне введения Peg-IFN- α 2a первоначально отмечалось повышение показателей АлАТ с достижением максимальных значений на 24-й и 36-й неделях лечения.

Таблица 2

Динамика показателей активности АлАТ

	Сроки наблюдения, нед.								
	скрининг	0	2	4	12	24	36	48	72
АлАТ, МЕ/л	$29,6 \pm 18,5$	$29,7 \pm 17,2$	$25,1 \pm 15,2$	$27,54 \pm 14,0$	$31,5 \pm 23,4$	$34,2 \pm 19,2$	$35,0 \pm 29,2$	$25,7 \pm 11,7$	$23,5 \pm 13,0$

Общее количество нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в ходе исследования, составило 13 случаев. НЯ наблюдались у 11 пациентов (у двух больных констатированы 2 события). Наиболее часто встречались диспептические явления (табл. 3).

Таблица 3
Нежелательные явления на фоне противовирусной терапии

Характер нежелательных явлений	n (%)
Диспептические явления (тошнота, рвота, потеря аппетита)	4 (30,7)
Нейтропения	2 (15,4)
Тромбоцитопения	3 (23,0)
Обострение хронического калькулезного холецистита	1 (7,7)
Узловая эритема	1 (7,7)
Повышение активности АЛТ	1 (7,7)
Панникулит Вебера–Крисчена	1 (7,7)
Всего НЯ	13
Из них НЯ, потребовавших прекращения терапии	2 (15,4)

У 8 пациентов терапия была прекращена досрочно (табл. 4). В двух случаях причиной отмены ПВТ стало развитие НЯ, а именно панникулита Вебера–Крисчена и тяжелой тромбоцитопении, соответственно на 22-й и 45-й неделях лечения на фоне неопределяемого уровня вирусной РНК. У обоих больных был не 1-й генотип вируса и низкая вирусная нагрузка. Достигнутая ремиссия сохранялась свыше 6 мес. после прекращения лечения. По разным причинам терапия была прервана еще у 6 пациентов: у 4 – по личным обстоятельствам, у 1 пациента – в связи с отсутствием препарата и еще у 1 – из-за отклонения от протокола. У 2 из них (один с 1-м, а второй с не 1-м генотипом HCV, но оба с низким уровнем вирусной РНК) также произошла элиминация вируса с развитием УВО.

Изучили связь УВО с величиной вирусной нагрузки на момент начала лечения, характером генотипа HCV, критериями достаточности терапии и фактом развития РВО. Была выявлена тенденция к большей частоте раз-

вития УВО при вирусной нагрузке менее 800 000 МЕ/мл, при не 1-м генотипе вируса, а также при продолжительности лечения свыше 38 недель и суммарной дозе Peg-IFN-α2a, превышавшей 5200 мкг (рис. 1–4).

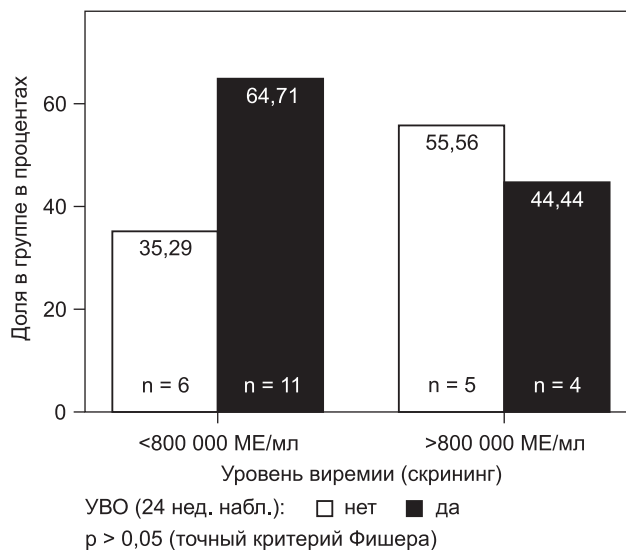


Рис. 1. Связь уровня виремии с УВО

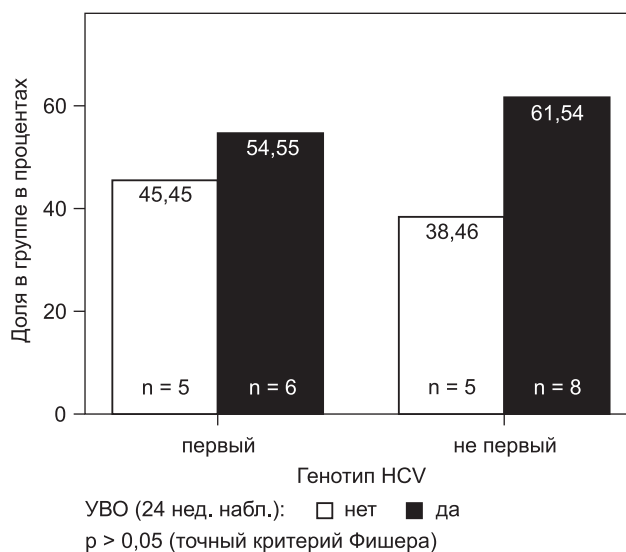


Рис. 2. Связь генотипа HCV с УВО

Таблица 4
Характеристика случаев досрочного прекращения ПВТ

№ п/п	Причина досрочного прекращения ПВТ	Срок, недели	Генотип	Вирусная нагрузка, МЕ/мл	УВО
1	Нежелательные явления	22,0	не 1-й	27 200	Да
2	Нежелательные явления	45,0	не 1-й	64 000	Да
3	Личные причины, не связанные с исследованием	12,0	1-й	6 900 000	Нет
4	Личные причины, не связанные с исследованием	14,9	не 1-й	5 480 000	Нет
5	Личные причины, не связанные с исследованием	34,0	1-й	127 400	Да
6	Личные причины, не связанные с исследованием	35,7	1-й	–	–
7	Отклонения от протокола	8,0	не 1-й	20 700	Да
8	Отсутствие препарата	32,0	1-й	60 000	Нет

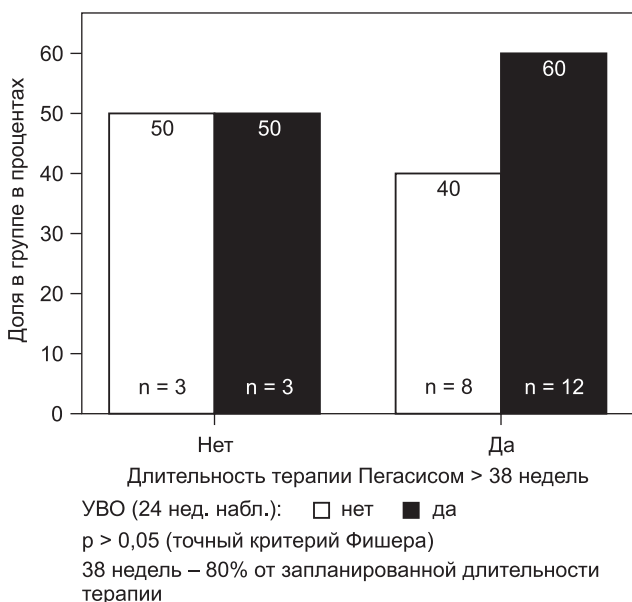


Рис. 3. Связь длительности терапии Peg-IFN-α2a с УВО

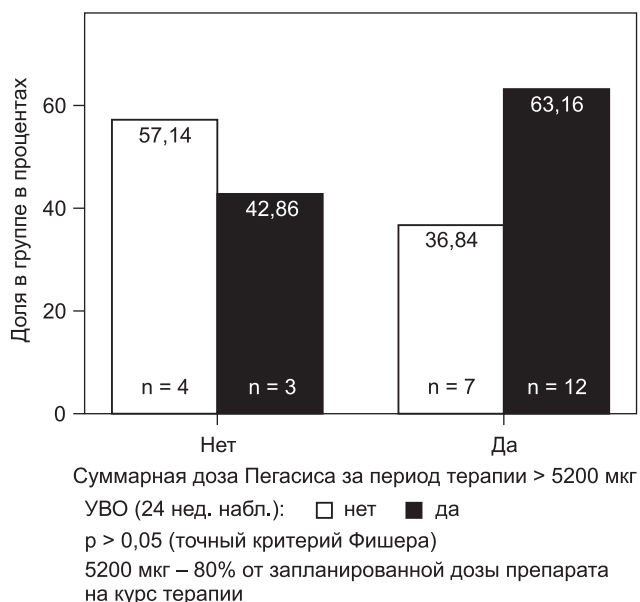


Рис. 4. Связь суммарной дозы Peg-IFN-α2a с УВО

При сопоставлении частоты УВО с оценкой полноценности ПВТ, включавшей в себя как продолжительность лечения, так и суммарную дозу препарата, оказалось, что частота УВО совпадала с той, что определялась при анализе его связи с дозой, полученной за весь курс терапии.

Установлена связь РВО с УВО (рис. 5): из 25 исследованных пациентов у 21 отмечен РВО. Из числа пациентов с РВО у 13 был достигнут УВО (61,9%), тогда как из 4 больных без РВО лишь у 1 (25%) определялся УВО (p = 0,039).

Проследили динамику показателей гемоглобина и клеток периферической крови, реагирующих на введение интерферона (рис. 6). Снижение уровня гемоглобина, нейтрофилов и тромбоцитов было отмечено уже через 2 недели после начала ПВТ. Наименьшее значение гемоглобина определялось на 12-й неделе лечения с последующим волнообразным колебанием и восстановлением его уровня. Самые низкие показатели нейтрофилов были констатированы через 4 недели ПВТ, а тромбоцитов – через 24 недели лечения с дальнейшим неуклонным ростом числа этих форменных элементов.

Обсуждение

Критерием эффективности современной ПВТ является частота развития УВО. В нашем исследовании при применении монотерапии Peg-IFN-α2a в дозе 135 мкг/нед. у диализных больных с ХГС устойчивый вирусологический ответ был достигнут в 57,7% случаев и превышал аналогичный показатель в большинстве зарубежных публикаций [4, 5, 7, 25, 30, 32], колебавшийся в пределах от 12,5 до 25%, максимум 40–45% [26, 31, 35]. Однако следует отметить, что S. Mukherjee и соавт. [25], M.W. Russo и соавт. [30] применяли Peg-IFN-α2b, а M. Espinosa и соавт. [7] и T. Werner и соавт. [35] использовали как пэгинтерферон альфа-2a, так и пэгинтерферон альфа-2b, и в большинстве указанных исследований преобладал 1-й генотип вируса. Наконец необходимо учитывать относительную малочисленность исследованных групп; за исключением работ Covic et al. и Werner et al. количество больных во всех указанных сообщениях в 1,5–2 и более раз уступало по численности нашей группе [5, 35]. Наиболее близкие к нашим результаты получили С. Liu и соавт. [20], Н. Усмак

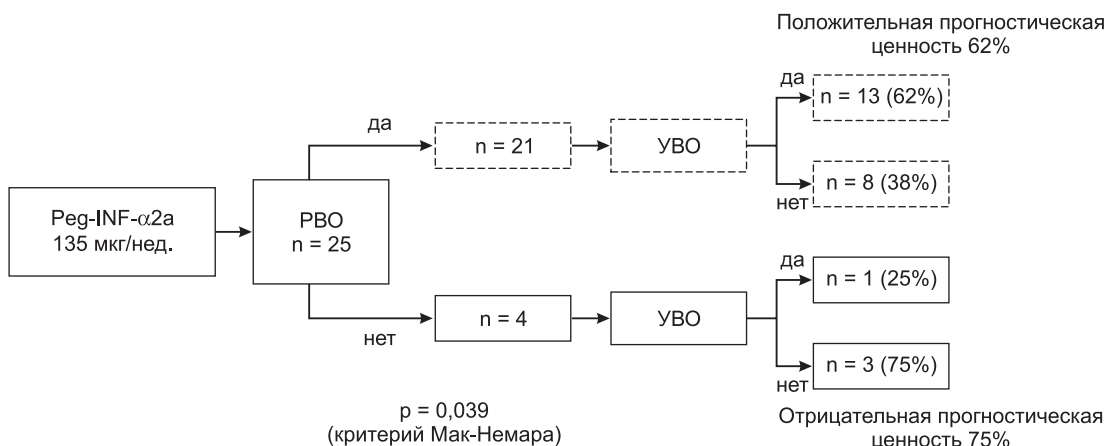


Рис. 5. Прогностическая ценность РВО

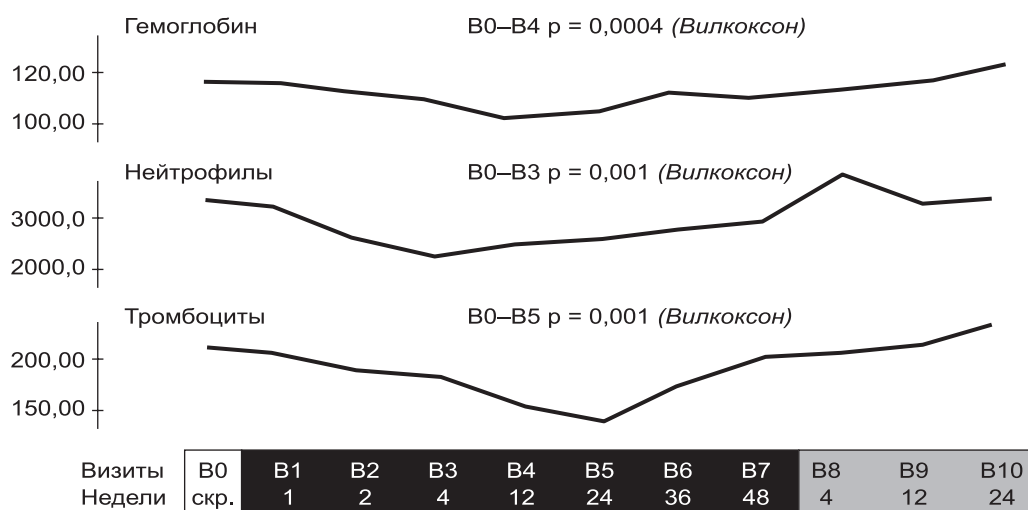


Рис. 6 Динамика гемоглобина и клеток периферической крови

и соавт. [34], С. Ayaz и соавт. [2], S.C. Akhan и соавт. [1]. В указанных зарубежных публикациях также применялся пэгинтерферон альфа-2а в аналогичной дозировке и наблюдался положительный ответ у 48–50% больных, даже в случае короткого срока (24 недели) использования препарата [20].

Нежелательные явления (НЯ), связанные с применением интерферона, определялись у 38,5% пациентов, участвовавших в Российской программе, тогда как в анализе, выполненном М. Peck-Radosavljevic и соавт. [26], они составили лишь 15,8%. При этом указанные авторы наблюдали 3 летальных исхода, которые, по их мнению, были связаны с ПБТ. Причинами смерти стали: геморрагический инсульт, гипертрофическая кардиомиопатия и пневмония, осложнившаяся сепсисом и полиорганной недостаточностью. Среди НЯ, характеризовавшихся изменениями картины периферической крови, в указанном многоцентровом исследовании преобладали анемия и в меньшей степени тромбоцитопения, а в нашем исследовании с равной частотой встречались нейтро- и тромбоцитопения. В группе С.Н. Liu и соавт. [20] не было летальных исходов, так же как и в нашей группе, а развившиеся НЯ не требовали прекращения терапии, в отличие от результатов, полученных в рамках Российского исследования и группой М. Peck-Radosavljevic и соавт. [26], столкнувшихся с необходимостью досрочного окончания ПБТ в связи с НЯ (соответственно в 7,7 и в 13,2% случаев).

Наряду с запланированными критериями оценки эффективности, был проведен дополнительный анализ факторов (величина вирусной нагрузки, генотип HCV, длительность терапии, частота развития РВО и др.), способных повлиять на достижение УВО. Так, многочисленные исследования эффективности ПБТ в зависимости от величины вирусной нагрузки и генотипа HCV у иммунокомпетентных больных показали отчетливую связь высокого уровня вирусемии и особенно 1-го генотипа с менее благоприятными результатами лечения [10, 15, 21]. Эти связи мало изучены у пациентов, получающих лечение ПГД. Данные нашего анализа свидетельствуют о наличии тенденции, подтверждающей неблагоприятную роль высокой вирусной нагрузки и 1-го генотипа HCV в развитии УВО, что полностью со-

гласуется с результатами исследования, полученными М. Peck-Radosavljevic и соавт. [26]. Однако С.Н. Liu и соавт. [20], доказав статистически достоверную связь вирусемии, превышавшую уровень 800 000 МЕ/мл, с эффективностью ПБТ, не обнаружили ее с генотипом вируса.

В последние годы важная роль при лечении ХГС у больных с сохранной функцией почек отводится характеру РВО в качестве предиктора УВО. Было доказано, что наличие РВО связано с более частым позитивным ответом на терапию, но особенно информативно его отсутствие в аспекте прогноза низкой эффективности лечения [12, 23]. Полученные нами результаты подтверждают эту закономерность. Положительная прогностическая ценность развития РВО составила 61,9%, а отрицательная прогностическая ценность – 75%. Эти данные полностью совпадают с выводами исследования М. Peck-Radosavljevic и соавт. [26], у которых указанные показатели составили соответственно 61 и 92%.

При анализе результатов ПБТ у иммунокомпетентных больных большое значение уделяется также вопросу полноценности проводимого лечения. Был предложен принцип «восемьдесят процентов», под которым подразумевается более высокая эффективность терапии в случае применения лекарственных препаратов в дозе, составляющей не менее 80% от суммарной запланированной на курс лечения, при продолжительности приема в течение не менее 80% от запланированной. В результате проведения дополнительного анализа выявлена тенденция, указывающая на правомерность предложенного принципа. Лучшие результаты лечения были получены при использовании более высокой суммарной дозы пэгинтерферона альфа-2а и при более длительном сроке его применения. В том случае, когда связь эффективности ПБТ оценили в зависимости от сочетания этих факторов, оказалось, что результаты лечения в большей степени были связаны с соблюдением режима дозирования, чем с продолжительностью курса терапии.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о достаточной эффективности и относительно высоком уровне безопасности монотерапии пэгинтерфероном альфа-2а у больных с ХГС, получавших лечение ПГД. В то же время хорошо известно

о преимуществах комбинированного применения интерферона и рибавирина.

Относительно недавно были предприняты попытки назначения рибавирина в существенно редуцированной дозе диализным пациентам в дополнение к пегилированному интерферону [28]. Полученные результаты позволяют с оптимизмом относиться к такому подходу, который, однако, в настоящее время не может быть рекомендован для широкого практического применения. Необходимы дополнительные более масштабные исследования этой проблемы.

Исследование спонсировано компанией «Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд.», Швейцария.

Мы благодарны сотрудникам исследовательских центров, включивших пациентов в данную программу и принявших участие в данном исследовании.

Литература

1. Akban S.C., Kalender B., Ruzgar M. The response to pegylated interferon alpha 2a in haemodialysis patients with hepatitis C virus infection // *Infection*. 2008. Vol. 36 (4). P. 341–344.
2. Ayaz C., Celen M.K., Yuce U.N. and Geyik M.F. Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C // *World Journal of Gastroenterology*. Vol. 14 (2). P. 255–259.
3. Casanovas-Taltavull T., Baliellas C., Benasco C. et al. Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus-related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis: results after transplantation // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96 (4). P. 1170–1177.
4. Casanovas-Taltavull T., Baliellas C., Llobet M. et al. Preliminary results of treatment with pegylated interferon alpha 2a for chronic hepatitis C virus in kidney transplant candidates on hemodialysis // *Transplantation Proceedings*. 2007. Vol. 39 (7). P. 2125–2127.
5. Covic A., Maftai I.D., Mardare N.G.I. et al. Analysis of safety and efficacy of pegylated-interferon alpha-2a in hepatitis C virus positive hemodialysis patients: results from a large, multicenter audit // *Journal of Nephrology*. Vol. 19 (6). P. 794–801.
6. Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* 2011. Vol. 55 (2). P. 245–264.
7. Espinosa M., Arenas M.D., Aumente M.D. et al. Anemia associated with pegylated interferon-alpha 2a and alpha 2b therapy in hemodialysis patients // *Clinical Nephrology*. 2007. Vol. 6. P. 366–373.
8. Fabrizi F., Dulai G., Dixit V. et al. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 18 (11–12). P. 1071–1081.
9. Finni P.E., Souza E.R., Rioja S. et al. Is hepatitis C a risk factor to posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation in patients using tacrolimus? // *Transplant. Proc.* 2004. Vol. 36 (4). P. 884–885.
10. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 975–982.
11. Gentil M.A., Luna E., Rodriguez-Algarra G. et al. Incidence of diabetes mellitus requiring insulin treatment after renal transplantation in patients with hepatitis C // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17 (5). P. 887–891.
12. Gbany M.G., Strader D.B., Thomas D.L. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology*. 2009. Vol. 49. P. 1335–1374.
13. Gordon C.E., Uhlir K., Schmid C.H. et al. Long-term viral negativity after interferon for chronic hepatitis C virus infection in hemodialysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6 (9). P. 2226–2234.
14. Gub J.Y., Lai Y.H., Yang C.Y. et al. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients // *Nephron*. 1995. Vol. 69. P. 459–465.
15. Hadziyannis S.J., Sette H., Morgan T.R. et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. (140). P. 346–355.
16. Kalantar-Zadeh K., McAllister C.J., Miller L.G. Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive haemodialysis patients: a population based study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20 (8). P. 1662–1669.
17. Kamar N., Toupance O., Buchler M. et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14 (8). P. 2092–2098.
18. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2008. Suppl. (109). P. 1–99.
19. Knodell R.G., Isbak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology*. 1981. Vol. 4. P. 431.
20. Liu C.H., Liang C.C., Lin J.W. et al. Pegylated interferon alpha-2a versus standard interferon alpha-2a for treatment naive dialysis patients with chronic hepatitis C: a randomized study // *Gut*. 2008. Vol. 57 (4). P. 525–530.
21. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet*. 2001. Vol. 358. P. 958–965.
22. Manns M.P., Wedemeyer H., Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications // *Gut*. 2006. Vol. 55 (9). P. 1350–1359.
23. Marcellin P., Hadziyannis S.J., Berg T. et al. Virological response at 4 and 12 weeks predict high rates of sustained virological response in genotype 1 patients treated with peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin // Presented at the 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver in Barcelona, Spain. April 11–15. 2007. EASL Abstract #613.
24. McHutchison J.G., Manns M., Patel K. et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype 1-infected patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. 2002. 1231061–1069.
25. Mukherjee S., Gilroy R.K., McCasland T.M., Schafer D.F. Pegylated interferon for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients with renal failure: a prospective cohort study // *Transplantation Proceedings*. 2003. Vol. 35 (4). P. 1478–1479.
26. Peck-Radosavljevic M., Boletis J., Besisik F. et al. Low-dose peginterferon alpha-2a is safe and produces a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C and end-stage renal disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9 (3). P. 242–248.
27. Rao V.K., Ma J. Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients // *Transplantation*. 1996. Vol. 62. P. 1765–1769.
28. Rendina M., Schena A., Castellaneta N.M. et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46 (5). P. 768–774.
29. Rostaing L., Chatalut E., Payen J.L. et al. Pharmacokinetics of alpha IFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998. Vol. 9 (12). P. 2344–2348.
30. Russo M.W., Ghalib R., Sigal S. et al. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006. Vol. 21 (2). P. 437–443.
31. Sikole A., Dzekova P., Selja N. et al. Treatment of hepatitis C in haemodialysis patients with pegylated interferon alpha 2a as monotherapy // *Renal Failure*. 2008. Vol. 29. P. 961–966.
32. Sporea I., Popescu A., Sirlu R. et al. Pegylated interferon alpha 2a treatment for chronic hepatitis C in patients on chronic hemodialysis // *World Journal of Gastroenterology*. 2006. Vol. 12. P. 4191–4194.
33. Thüvenot T., Regimbeau C., Ratziu V. et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naive patients: 1999 update // *J. Viral Hepat.* 2001. Vol. 8 (1). P. 48–62.
34. Ucmak H., Kokoglu O.F., Hosoglu S. et al. Long-term efficacy of pegylated interferon alpha-2a in HCV-positive hemodialysis patients // *Renal Failure*. 2008. Vol. 30 (2). P. 227–232.
35. Werner T., Aqel B., Balan V. et al. Treatment of hepatitis C in renal transplantation candidates: a single-center experience // *Transplantation*. 2010. Vol. 90. P. 407–411.

Дата получения статьи: 8.07.13
Дата принятия к печати: 21.10.13