

**В.П. Малый, Д.Б. Пеньков,
О.И. Чирюкина**

**Харьковская
медицинская академия
последипломного образования,
Харьковская областная
клиническая инфекционная
больница**

ИНДУКТОРЫ ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНА В ТЕРАПИИ НСV-ИНФЕКЦИИ

Резюме

На основании проведенного комплексного клинико-лабораторного обследования больных с НСV-инфекцией выявлено, что при применении циклоферона быстрее происходит нормализация клинико-биохимических показателей, а также уменьшение иммунологического дисбаланса по сравнению с применением только базисной терапии. Показан высокий противовирусный эффект препарата. Выявлено положительное влияние циклоферонотерапии на отдаленные последствия гепатита С (ГС), что проявляется увеличением частоты перехода к стадии ремиссии у больных хроническим гепатитом С (ХГС) и уменьшением частоты трансформации острой формы гепатита в хроническую.

Ключевые слова

НСV-инфекция, интерферон, циклоферон, терапия.

Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи остаются одной из глобальных проблем современной гепатологии. Именно эти инфекции, в основном, формируют всю группу хронических заболеваний печени – хронические гепатиты, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, которые приводят к инвалидизации и смертности [5, 7]. В связи с особенностями течения, постоянно прогрессирующим ростом и наличием тяжелых последствий особое внимание привлекает НСV-инфекция, при которой хронизация патологического процесса в печени отмечается в 75-85% случаев [3, 4, 9].

По оценкам специалистов, вирусом гепатита С (ГС) в мире инфицировано от 150 до 500 млн человек, что составляет 3-10% населения земного шара [19, 20, 25]. По данным американского центра контроля и профилактики заболеваний, у 20-50% больных хроническим гепатитом С (ХГС) развивается цирроз печени, а у 20-30% из них заболевание переходит в гепатоцеллюлярную карциному, требующую для спасения жизни больного пересадки этого органа [24]. По данным ВОЗ, Украина относится к числу стран с умеренным распространением НСV-инфекции, охватывающей от 1% до 2,5% населения [15].

Среди наиболее сложных и далеких от своего решения остаются вопросы лечения больных НСV-инфекцией. Наиболее значительным достижением современной гепатологии следует считать противовирусную терапию и, в частности, интерферонотерапию [16, 23]. Этому способствует

комплексный характер противовирусного и иммуномодулирующего действия интерферона (ИФН).

ИФН продуцируется на ранних стадиях вирусной инфекции, что дает время для формирования гуморального и клеточного иммунитета. Дефицит его уже на первых этапах развития инфекции определяет недостаточность развития защитных реакций организма, что приводит к персистенции возбудителя и формированию затяжных и хронических форм заболевания. Этому способствует и снижение киллерной активности лимфоцитов, за которое также отвечает ИФН [17].

Доказан факт снижения синтеза ИФН при НСV-инфекции, поэтому в терапии этой патологии наибольшую популярность приобрели препараты интерферона-α (стандартного и пегилированного) [8, 11]. Они, оказывая противовирусное и иммуномодулирующее действие, позволяют у определенной части больных предупредить прогрессирование патологического процесса в печени, тем самым частично препятствуют развитию хронического гепатита или отдалению формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2, 21]. В то же время многомесячные курсы лечения этими препаратами приводят к довольно частому развитию нежелательных побочных эффектов, до сих пор остаются очень дорогими и далеко не всем доступными. При этом стойкий положительный эффект достигается не более, чем у 30-50% больных [18, 22].

В связи с этим одним из направлений терапии НСV-инфекции является индукция собственного

(эндогенного) ИФН с помощью препаратов интерферонов [1, 6]. Индукторы ИФН являются препаратами с комбинированным эффектом: этиотропным, направленным непосредственно на вирус-возбудитель, и иммуномодулирующим, то есть корректирующим нарушения системы иммунитета. Они представляют собой весьма разнообразное по составу семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, объединенных способностью индуцировать синтез всех иммунологических классов ИФН: α , β и γ в разных пропорциях [12].

Индукторы имеют ряд преимуществ перед препаратами экзогенного ИФН:

- прежде всего, они не обладают антигенностью;
- естественный, но стимулированный синтез эндогенного ИФН не вызывает гиперинтерферонемии, которая нередко возникает при использовании рекомбинантных ИФН, что в свою очередь приводит к побочным эффектам;
- однократное введение индукторов обеспечивает длительную циркуляцию ИФН на терапевтическом уровне, тогда как для достижения такого уровня экзогенных ИФН требуется многократное введение высоких доз рекомбинантных ИФН;
- все индукторы хорошо сочетаются друг с другом, рекомбинантными ИФН- α , иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами;
- комбинированное применение с другими препаратами часто приводит к потенцированию эффектов индукторов ИФН;
- кроме того, низкая стоимость индукторов ИФН позволяет более широко использовать их в терапии больных вирусными гепатитами [10, 12].

Среди индукторов, которые рекомендовали себя в клинической практике, по уровню активности, переносимости и диапазона выявленных положительных эффектов одно из первых мест занимает циклоферон (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия) [13, 14]. Это низкомолекулярный синтетический препарат, относящийся к классу акридонов. В его состав входит синтетический аналог природного алкалоида из культуры *Citrus grandis*. Циклоферон индуцирует синтез преимущественно раннего ИФН- α в макрофагах, нейтрофилах и В-клетках. Он, как известно, одновременно оказывает этиотропный эффект, действуя на возбудителя, а также патогенетический, стимулируя специфическую и неспецифическую (интерферон) резистентность организма.

Таким образом, циклоферону свойственны классические черты противовирусных препаратов и стимуляторов иммунного ответа, что дало возможность использовать его в терапии вирусных гепатитов.

Учитывая изложенное выше, мы использовали циклоферон в лечении больных острыми и хроническими формами вирусного гепатита С.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 151 больной с HCV-инфекцией. Среди них острый гепатит С (ОГС) установлен у 74 больных, ХГС – у 77. Кроме того, обследовано 23 практически здоровых лиц, которые составили группу сравнения.

Среди обследованных больных как ОГС, так и ХГС преобладали лица мужского пола (соответственно 62,2 и 75,3%). В возрастном аспекте весомую часть составили лица молодого и среднего возраста от 18 до 40 лет: при ОГС – 60,8%, а при ХГС – 77,9%.

У всех больных диагноз и форму заболевания устанавливали на основании клинико-анамнестических, эпидемиологических, лабораторных и инструментальных (ультразвуковое исследование органов брюшной полости) данных. Этиологическую верификацию диагноза осуществляли путем выявления в сыворотке специфических серологических маркеров гепатита С (анти-HCV (суммарные), анти-HCV Ig G и Ig M, анти-HCV core и анти-HCV NS-3, NS-4, NS-5) методом ИФА. Молекулярно-биологические исследования включали определение репликативной активности HCV на основании выявления в сыворотке крови РНК HCV качественным и количественным методами ПЦР с типированием генома HCV. Исключение микст-гепатитов осуществляли на основании отрицательных результатов индикации серологических маркеров гепатитов А и В.

ОГС диагностировали при наличии следующих критериев: известный или предположительный контакт с HCV на протяжении предыдущих 2-6 месяцев, повышение активности сывороточной АЛТ в 18-20 и больше раз выше верхней границы нормы, определение в сыворотке крови анти-HCV IgM и анти-HCV core (при отсутствии или низком титре анти-HCV NS-3, NS-4, NS-5). Клинико-патогенетические варианты течения, форму и степень тяжести острого гепатита определяли согласно общепринятым в клинической практике критериям.

Диагноз ХГ устанавливали соответственно современной международной классификации болезней печени.

Для оценки влияния циклоферонотерапии все больные были распределены на группы.

Среди пациентов с ОГС основную группу составили 49 больных, которым в комплексной терапии назначался циклоферон. Из них 21 больной (I группа) получал препарат в дозе 250 мг в/в или в/м по общепринятой схеме (на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-ий день от начала лечения) тремя курсами с интервалом 7-10 дней, а 28 больных (II группа) – в дозе 500 мг по той же схеме. Контрольную группу составили 25 больных с ОГС, которым назначалась только базисная терапия. По возрасту, полу, тяжести течения заболевания и генотипам HCV группы были репрезентативными.

Среди пациентов с ХГС основную группу составили

вили 52 больных, которые в комплексной терапии получали циклоферон по 500 мг на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-ий день от начала лечения с последующим лечением до шести месяцев по 500 мг один раз в 5 дней. Контрольную группу составили 25 больных ХГС, которые получали только базисную терапию. Обе группы были репрезентативны по возрасту, полу, тяжести течения заболевания и генотипу HCV.

Базисная терапия определялась формой заболевания и тяжестью состояния больного и включала лечебно-охранительный режим, диетическое питание (стол № 5а или 5 по Певзнеру), поливитамины, антиоксиданты. По показаниям применялись спазмолитики, гепатопротекторы, желчегонные и ферментные средства.

Эффективность проведенной терапии оценивали на основании достижения биохимической (нормализация уровня сывороточной АлАТ) и вирусологической (исчезновение из сыворотки РНК HCV) ремиссии соответственно рекомендациям Европейской группы по изучению болезней печени.

Результаты и их обсуждение

При изучении клинических проявлений ОГС у 68 (91,9%) больных диагностирована легкая и только у 6 (8,1%) – среднетяжелая форма болезни. Заболевание, как правило, начиналось постепенно (85,1%). Наиболее частыми вариантами преджелтушного периода были астеновегетативный (25,7%) и диспепсический (20,3%), а также их сочетание (18,9%). Продолжительность преджелтушного периода составила в среднем $(4,7 \pm 0,9)$ дней. Желтуха отмечалась у 94,6% больных. Желтушный период протекал с умеренно выраженным синдромом интоксикации. Среди клинических симптомов чаще всего наблюдались общая слабость (75,7%), снижение аппетита (59,5%), тяжесть и боль при пальпации в эпигастрии и правом подреберье (соответственно 54 и 46,8%), тошнота (24,3%). Гепатомегалия определялась у всех больных, а в 16,2% случаев она сочеталась со спленомегалией.

Среди больных с ХГС в 19,5% случаев в анамнезе были указания на перенесенный ранее ОГС. У 80,5% больных диагностирован первично-хронический ГС. Продолжительность заболевания в среднем составила $(2,8 \pm 0,8)$ лет. У всех больных установлена манифестная форма ХГС.

Клиническая картина при ХГС была малоспецифична и неопределенна. Наиболее часто больные предъявляли жалобы на общую слабость (72,7%). Характерными были также проявления диспепсического синдрома в виде снижения аппетита (29,9%), чувства тяжести и боли при пальпации в эпигастрии и правом подреберье (соответственно 71,4 и 53,2%). Основным объективным признаком хронического гепатита являлась гепатомегалия с уплотнением консистенции печени, нередко в сочетании со спленомегалией (37,7%). Желтуха у

этой группы больных выявлялась редко (19,5%) и была выражена незначительно.

При оценке биохимических показателей у больных с ОГС выявлено повышение уровня общего билирубина в сыворотке крови преимущественно за счет его прямой фракции (соответственно $82,8 \pm 7,0$ и $48,6 \pm 4,8$ мкмоль/л). Активность АлАТ в 18-20 раз превышала нормальные показатели. У больных с ХГС отмечалось менее значительное повышение АлАТ (в 5-6 раз выше нормы), средний уровень общего билирубина составил $21,0 \pm 1,45$ мкмоль/л. Изменения в протеинограмме в виде умеренной диспротеинемии определялись в основном у больных с ХГ.

Анализ основных клинико-биохимических показателей в динамике у больных с HCV-инфекцией позволил утверждать, что назначение циклоферона положительно влияло на течение заболевания. Так, при применении препарата у больных с ОГС продолжительность всех основных клинических симптомов в среднем сократилась в 2,0-2,5 раза, а продолжительность желтушного периода – в среднем на 4 дня по сравнению с показателями у больных контрольной группы ($p < 0,05$). Кроме того, отмечалось уменьшение размеров печени в среднем на 3,5 дня раньше у больных основных групп в сравнении с контрольной ($p < 0,05$). Причем уже к окончанию курса циклоферонотерапии нормализация размеров печени отмечалась у 52,3% больных I группы, у 57% – II группы и лишь у 28% больных контрольной группы. В конечном итоге достоверно уменьшались сроки стационарного лечения на 4 дня у больных, которые получали циклоферон в дозе 250 мг, и на 5,9 дней – в дозе 500 мг.

У больных с ОГС, которые получали циклоферон в разных дозах, уже на второй неделе от начала лечения уровень общего билирубина и его прямой фракции практически достиг нормы: $25,3 \pm 2,2$ и $9,0 \pm 1,7$ мкмоль/л соответственно в I группе, а также $20,5 \pm 1,2$ и $7,7 \pm 1,3$ мкмоль/л – во II, тогда как в контрольной группе эти показатели были достоверно выше ($34,3 \pm 4,2$ и $15,1 \pm 2,7$ мкмоль/л соответственно). Активность АлАТ после первого курса циклоферонотерапии снизилась в среднем у больных I группы в 13,5 раз, II – в 11,6 раз, а контрольной – только в 4,4 раза ($p < 0,05$). Кроме того, нормализация уровня АлАТ за этот период отмечалась у 66,7% пациентов I группы, у 71,4% – II и лишь у 36% больных контрольной группы. После окончания лечения активность АлАТ в контрольной группе оставалась повышенной и составила $1,6 \pm 0,2$ ммоль/л х ч, в то время как в I и II группах она достигла соответственно $0,86 \pm 0,1$ и $0,84 \pm 0,1$ ммоль/л х ч ($p < 0,05$). Нормализация уровня АлАТ отмечалась у 80,9% больных I группы, у 85,4% – II и только у 52% пациентов контрольной группы.

У больных с ХГС также отмечено положительное влияние циклоферона на течение заболева-

ния. Продолжительность основных клинических симптомов была короче в среднем в 1,5-2,0 раза у пациентов основной группы в сравнении с контрольной ($p<0,05$). Кроме того, у 48,5% больных, которые получали циклоферон, имела место тенденция к уменьшению размеров и плотности печени, тогда как при базисной терапии – только у 23,6% больных. В конечном итоге достоверно уменьшались сроки стационарного лечения на 5 дней у больных основной группы.

У больных с ХГС уже через месяц от начала лечения циклофероном уровень АЛАТ снизился в среднем в 4,1 раза и составил $0,9\pm 0,1$ ммоль/л х ч, тогда как у больных, которые получали только базисную терапию, этот показатель снизился лишь в 1,9 раза и составил $1,8\pm 0,3$ ммоль/л х ч ($p<0,05$). Следует отметить, что за данный период времени уровень АЛАТ нормализовался у 61,5% больных основной группы и у 32% – контрольной ($p<0,05$). После окончания курса лечения активность АЛАТ в контрольной группе оставалась повышенной и составила $1,5\pm 0,2$ ммоль/л х ч, в то время как в основной группе она достигла $0,8\pm 0,1$ ммоль/л х ч ($p<0,05$). В итоге при лечении циклофероном первичная ремиссия имела место у 73,1% больных с ХГС, а при базисной терапии она отмечалась в 52% случаев ($p<0,05$).

При изучении показателей протеинограммы положительная динамика отмечалась в основном у больных с ХГС, которые получали циклоферон. Выявлено достоверное снижение показателя γ -глобулина с $23,7\pm 0,8\%$ до $17,2\pm 1,0\%$, а также повышение уровня альбумина с $53,8\pm 1,0\%$ до $61,4\pm 1,1\%$ и показателя альбумино-глобулинового коэффициента с $1,3\pm 0,04$ до $1,7\pm 0,07$ ($p<0,05$).

Одним из объективных критериев эффективности лечения циклофероном больных с ГС была положительная динамика уровня ИФН- α в сыворотке крови. Изучение данного показателя проведено у 119 больных с HCV-инфекцией, среди которых у 64 лиц диагностирован ОГС, а у 55 – ХГС.

При ОГС у всех обследуемых больных уровень ИФН- α до начала лечения был достоверно ниже ($p<0,05$) нормы (показатель практически здоровых лиц) и в среднем составил $14,96\pm 2,06$ пкг/мл (рис. 1). Терапия циклофероном у этих больных способствовала достоверному повышению уровня сывороточного ИФН- α по сравнению с уровнем до начала лечения (в среднем в 3,4 раза – в I группе и в 5,2 раза – во II), а также по сравнению с уровнем ИФН- α у пациентов, которые не лечились циклофероном, и у практически здоровых лиц ($p<0,05$). В то же время у пациентов, которые получали только базисную терапию, уровень ИФН- α оставался сниженным ($21,75\pm 1,04$ пкг/мл) относительно нормы. Кроме того, выявлено более значительное повышение уровня ИФН- α у больных, которые получали циклоферон в дозе

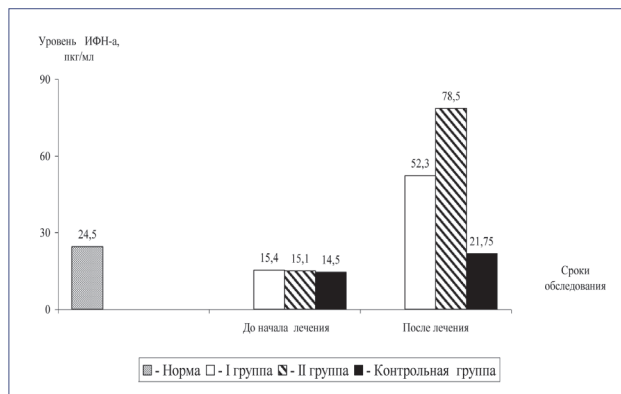


Рис. 1. Динамика уровня ИФН- α в сыворотке крови больных ОГС

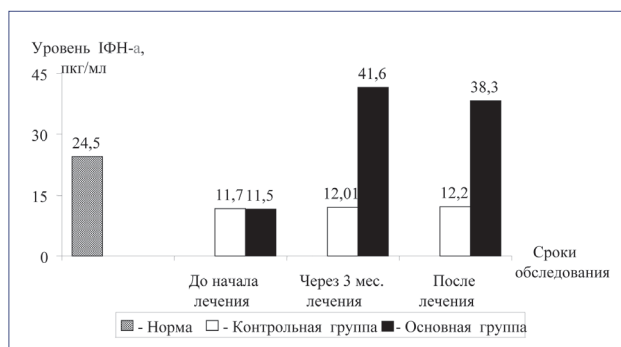


Рис. 2. Динамика уровня ИФН- α в сыворотке крови больных ХГС

500 мг ($78,5\pm 3,89$ пкг/мл) по сравнению с таковым у больных, которые лечились в дозе 250 мг ($52,35\pm 2,76$ пкг/мл) ($p<0,05$).

У больных ХГС основной и контрольной групп до начала лечения уровень сывороточного ИФН- α составил соответственно $11,5\pm 1,5$ и $11,7\pm 1,7$ пкг/мл, что достоверно ниже ($p<0,05$) уровня ИФН- α у практически здоровых лиц (рис. 2).

В процессе лечения циклофероном отмечено повышение уровня ИФН- α по сравнению с таковым до начала лечения: $41,6\pm 3,4$ пкг/мл через 3 месяца от начала лечения и $38,3\pm 2,9$ пкг/мл – через 6 месяцев ($p<0,05$).

Указанные показатели были достоверно выше, чем у больных контрольной группы и по сравнению с нормой ($p<0,05$). У пациентов, которые получали базисную терапию, уровень ИФН- α в динамике практически не изменился.

Процесс повышения уровня ИФН- α свидетельствует о том, что положительный клинический эффект циклоферона в значительной мере связан с активизацией системы эндогенного интерферона.

Известно, что от состояния иммунной системы макроорганизма зависят течение и исходы заболевания. В связи с этим целесообразно изучение иммунного статуса у больных HCV-инфекцией и характера его изменений под влиянием циклоферонотерапии.

Изучение показателей клеточного иммунитета проведено у 115 больных HCV-инфекцией, среди кото-

рых у 60 больных был диагностирован ОГС и у 55 – ХГС.

До начала лечения у больных ОГС наблюдалось достоверное ($P < 0,05$) снижение относительного числа лимфоцитов, которые экспрессируют антигены CD3+, CD4+, CD56+, а также иммунорегуляторного индекса (ИРИ) по сравнению с нормой. Кроме того, выявлено достоверное повышение процента CD8+-лимфоцитов ($p < 0,05$). Указанные изменения свидетельствуют о сниженной иммунологической резистентности организма, что способствует персистенции HCV и хронизации патологического процесса в печени.

На фоне лечения циклофероном содержимое субпопуляций CD3+, CD4+, CD56+-лимфоцитов и показатель ИРИ повышались, а количество CD8+-лимфоцитов, наоборот, снижалось, достигая достоверных различий ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем и приближаясь к показателям нормы. В контрольной группе существенных изменений указанных показателей отмечено не было. При сопоставлении этих показателей в I и II группах достоверных различий между ними не выявлено.

У больных ХГС до начала лечения также отмечалась вторичная иммунологическая недостаточность, которая характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) снижением количества лимфоцитов, которые экспрессируют антигены CD3+, CD4+, CD56+ и ИРИ по сравнению с показателями практически здоровых лиц. Кроме того, выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение В-лимфоцитов (CD20).

Через 3 месяца от начала лечения циклофероном наблюдалось достоверное повышение субпопуляций CD3+, CD4+, CD56+-лимфоцитов, а также ИРИ по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$). Кроме того, указанные показатели были достоверно выше, чем у больных контрольной группы ($p < 0,05$). Однако сохранялось достоверное отличие от нормальных значений уровней большинства иммунокомпетентных клеток, которое свидетельствовало о сохранении иммунологической недостаточности. После окончания циклоферонотерапии указанные показатели приближались к показателям нормы. Экспрессия CD20+ на лимфоцитах достоверно снизилась у пациентов, которые получали циклоферон, и имела тенденцию к снижению у лиц контрольной группы. Однако этот показатель и в основной, и в контрольной группах оставался несколько повышенным по сравнению с показателем у практически здоровых лиц.

Таким образом, при HCV-инфекции выявлена вторичная иммунологическая недостаточность, о чем свидетельствует снижение содержимого основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD56+), а также ИРИ. Терапия циклофероном в отличие от лечения только патогенетическими и симптоматическими методами, приводила к уменьшению иммунологического дисбаланса, что подтверждает значительное им-

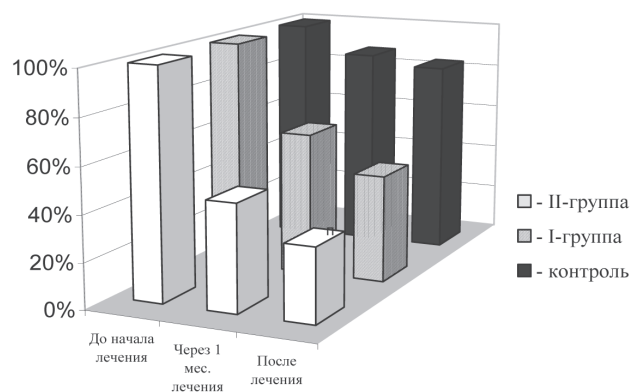


Рис. 3. Частота выявления РНК-HCV в динамике у больных ОГС

муномодулирующее действие препарата.

Основной целью противовирусной терапии, как известно, является угнетение активной репликации вируса в организме. Проведенный нами контроль за динамикой РНК HCV с помощью ПЦР позволил наиболее полно и надежно охарактеризовать ход инфекционного процесса и объективно оценить эффективность противовирусной терапии. У всех больных до лечения ПЦР была положительной.

У больных ОГС через месяц от начала лечения циклофероном репликативная активность вируса в группах I и II определялась соответственно в 62,0% и 46,4% случаев (рис. 3).

В то же время в контрольной группе РНК HCV определялась у 88% больных ($p < 0,05$).

После окончания трехмесячного курса лечения циклофероном количество больных, у которых определялась РНК HCV, уменьшилось и составило 47,7% в I группе и 32,2% во II. В контрольной группе РНК HCV сохранялась у 84% больных ($p < 0,05$). Сравнивая показатели в I и II группах, можно отметить, что при использовании циклоферона в дозе 500 мг количество больных, у которых РНК HCV в крови не регистрировалась, была существенно образом выше – 67,8% по сравнению с 52,3% больных, которые лечились циклофероном в дозе 250 мг ($p < 0,05$).

У больных ХГС терапия циклофероном также приводила к прекращению репликации вируса ГС (рис. 4). Так, через месяц от начала лечения препаратом отсутствие РНК HCV зарегистрировано у 21,2% больных, через 3 месяца – у 32,7%, через 6 месяцев – у 46,2% больных ХГС. В то же время в группе больных, которые не лечились циклофероном, вирусемия сохранялась у всех пациентов.

Учитывая то, что ИФН-α и естественные киллеры (CD56) являются одними из важнейших факторов противовирусной резистентности организма и то, что циклоферон обладает, с одной стороны, интерферониндуцирующим, а с другой стороны – иммуномодулирующим действием, была проведена корреляция между уровнем ИФН-α, коли-

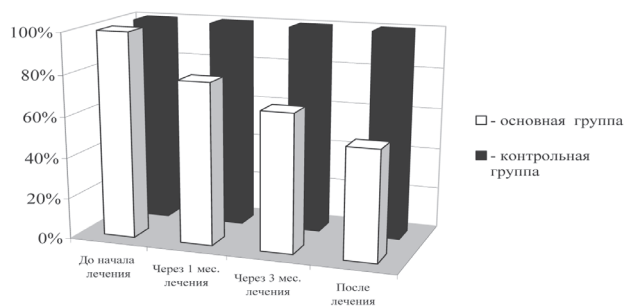


Рис. 4. Частота выявления РНК HCV в динамике у больных ХГС в зависимости от терапии

чеством естественных киллеров и наличием РНК HCV. В результате после завершения лечения циклофероном при ОГС выявлено выраженную прямую корреляционную связь между уровнем ИФН- α и количеством CD56+-лимфоцитов ($r = 0,745$, $p < 0,01$). Кроме того, установлена выраженная обратная корреляционная связь между уровнем ИФН- α и наличием РНК HCV в сыворотке крови ($r = -0,753$, $p < 0,01$), а также между количеством CD56+-лимфоцитов и наличием РНК HCV ($r = -0,782$, $p < 0,01$).

При ХГС также выявлено выраженную прямую корреляционную связь между уровнем ИФН- α и количеством естественных киллеров ($r = 0,718$, $p < 0,01$). Наряду с этим установлена выраженная обратная корреляционная связь между уровнем ИФН- α и наличием РНК HCV ($r = -0,721$, $p < 0,01$) и умеренная обратная корреляция между количеством CD56+-лимфоцитов и РНК HCV ($r = -0,679$, $p < 0,01$).

Полученная прямая корреляция подтверждает иммунокоррегирующее действие циклоферона, а обратная – позволяет расценивать противовирусное действие препарата как опосредствованное.

С целью изучения отдаленных результатов циклоферонотерапии проведено наблюдение за больными с острыми и хроническими формами ГС на протяжении 12 месяцев после окончания курса лечения.

Анализ репликативной активности при ОГС показал, что элиминация РНК HCV из крови отмечена максимально после окончания лечения циклофероном и составило 52,3% случаев в I группе и 67,8% – во II. За этот же промежуток времени количество РНК HCV-отрицательных пациентов контрольной группы составила 16,0%. На протяжении 12 месяцев после окончания циклоферонотерапии у данных больных, как основных, так и контрольной групп, отмечалось возобновление репликативной активности в 27,2% случаев в I группе, в 26,3% – во II и в 50,0% – в контрольной. Таким образом, общее количество РНК HCV-положительных пациентов в обследуемых группах больных составило 61,9%, 50,0% и 92,0% соответственно.

В процессе наблюдения с учетом репликатив-

ной и цитолитической активности была выявлена трансформация острого гепатита в хронический у 92,0% больных контрольной группы и 55,1% больных, которые получали циклоферон ($p < 0,05$). HCV-пастинфекция (нормализация уровня АлАТ и элиминация РНК HCV) была констатирована соответственно в 8,0% и 44,9% случаев ($p < 0,05$). Следует отметить, что при сравнительном анализе указанных процессов в основных группах, HCV-пастинфекция чаще диагностирована у пациентов, которые получали циклоферон в дозе 500 мг – у 50% больных по сравнению с 38,1% больных, которые получали его в дозе 250 мг ($p < 0,05$).

Анализ результатов наблюдения больных, у которых отмечалась хронизация процесса, с учетом гипераминотрансфераземии показал, что манифестная форма ХГ отмечалась у 44,0% больных, которые получали только базисную терапию, что было значительно чаще ($p < 0,05$), чем у больных, которые лечились циклофероном (в I группе – 19%, во II – 17,8%).

Анализ циклоферонотерапии по биохимическим показателям эффективности у больных ХГС показал, что стабильная ремиссия отмечена у 59,6% больных основной группы. Это выше, чем у пациентов контрольной группы, где стабильная ремиссия зафиксирована только в 28,0% случаев ($p < 0,05$). Рецидивы чаще возникали у больных, которые получали только базисную терапию – 24,0% случаев по сравнению с 13,5% – в основной группе ($p < 0,05$).

Изучение репликативной активности при ХГС позволило зафиксировать максимальную реверсию РНК HCV в конце курса циклоферонотерапии, что составило 46,2% случаев. На протяжении 12 месяцев после окончания лечения у 33,3% больных с ранее отрицательной РНК HCV отмечено возобновления репликативной активности, и частота выявления РНК HCV составила 69,2% случаев. Итак, полная ремиссия с нормализацией уровня АлАТ и прекращением репликации вируса имела место у 30,8% больных основной группы, в то время, как в контрольной группе полная ремиссия не регистрировалась.

В целом следует отметить, что применение циклоферона в комплексной терапии больных ОГС и ХГС оказалось эффективным, о чем свидетельствовали клинические, биохимические, иммунологические и молекулярно-биологические данные. При этом имело место как противовирусное, так и достаточно выраженное иммуномодулирующее действие. Таким образом, назначение циклоферона является патогенетически обоснованным и позволяет расширить возможности современной терапии больных с HCV-инфекцией.

Література

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.
2. Блохина Н.П. Нові стратегії інтерферонотерапії хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2000. – №2. – С. 5-13.
3. Вовк А.Д. Проблема лікування хворих на хронічні гепатити // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителя и их исходы. – Киев, 2001. – С. 244-248.
4. Голубовская О.А. Вирусные гепатиты: проблемы и перспективы // Туберкулез. Легеневые хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – №4 (07). – С. 83-87.
5. Голубовская О.А. Возможности применения человеческого лейкоцитарного интерферона в лечении хронического гепатита С // Клиническая инфектология и паразитология. – 2012. – №2 (02). – С. 24-30.
6. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов // Вестник РАМН. – 1999. – №4. – С. 52-56.
7. Жданов К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С. Эволюция противовирусной терапии хронических гепатитов В, С и D // Журнал инфектологии. – 2009. – Т.1, №4. – С. 23-35.
8. Зайцев И.А. Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию // Сучасні інфекції. – 2007. – №4. – С. 41-50.
9. Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. HCV-инфекция (острая и хроническая) клинично-патогенетические и терапевтические аспекты. – Киев, 2005. – 291 с.
10. Недогода В.В. Фармакотерапия хронических диффузных заболеваний печени // Новые лекарства и новости фармакотерапии. – 2000. – № 6. – С. 3 - 16.
11. Павлова Л.Е., Макашова В.В., Токмалаев А.К. Система интерферона при вирусных гепатитах. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – №1. – С. 48-51.
12. Петров В.А., Заболотная Г.А. Индукторы интерферонов в лечении и профилактике вирусных инфекций // Новые лекарства и новости фармакотерапии. – 2000. – № 8. – С. 7 - 12.
13. Руденко А.А., Вовк А.Д., Боброва И.А. и др. Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы // Метод. рекомендации. – Киев, 2000 – 24 с.
14. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г. и др. Эколого-эпидемиологические, патогенетические аспекты вирусных гепатитов и принципы эффективной безопасной терапии // Пособие для врачей. – Москва, 2004 – 56 с.
15. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция. – Киев: ВСИ «Медицина», 2010. – 272 с.
16. Balan V. et al. A phase I/II study evaluating escalating doses of recombinant human albumin-interferon-alpha fusion protein in chronic hepatitis C patients who have failed previous interferon-alpha-based therapy // Antivir. Ther. – 2006. – V. 11. – P. 35-45.
17. Balint E. et al. Therapy-induced antibodies against the antiviral and antiproliferative effects of interferons in patients with chronic hepatitis C virus infection // Acta Microbiol. Immunol. Hung. – 2004. – V. 51. – P. 359-369.
18. Benci A., Caremani M., Tacconi D. Thrombocytopenia in patients with HCV-positive chronic hepatitis: efficacy of leukocyte interferon-alpha treatment // Int. J. Clin. Pract. – 2003. – V. 57. – P. 17-19.
19. Bialek S.R., Terrault N.A. The changing epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection // Clin Liver Dis. – 2006. – V.10. – P. 697-715.
20. Guyader D., Thirouard A.S., Erdtmann L., Rakba N. et al. Liver iron is a surrogate marker of severe fibrosis in chronic hepatitis C // J Hepatol. – 2007. – V. 46. – P. 587-595.
21. Halota W., Pawlowska M., Andrejczyn M. Interferony alfa w leczeniu przewleklych zakazen HCV // Przegl. Epidemiol. – 2004. – V. 58. – S. 405-411.
22. Malaguarnera M. et al. Intravenous immunoglobulin plus interferon-alpha in autoimmune hepatitis C // Biodrugs. – 2004. – V. 18. – P. 63-70.
23. Nomura H. et al. Short-term interferon-alpha therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial // Hepatol. – 2004. – V. 39. – P. 1213-1219.
24. Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection // Lancet Infect Dis. – 2005. – V. 5. – P. 558-567.
25. Sy T., Jamal M.M. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection // Int. J. Med. Sci. – 2006. – V. 3. – P. 41-46.

INDUCERS OF ENDOGENOUS INTERFERON IN THE THERAPY OF HCV-INFECTION

V.P. Malyi, D.V. Penkov, O.I. Chiryukina

Summary

Based on the comprehensive clinical and laboratory examination of patients with HCV-infection, we have revealed that the application of Cycloferon fasters the normalization of clinical and biochemical parameters, as well as reduction of immunological disorders compared to using only basic therapy. The high antiviral effect of the drug has also been demonstrated. The positive impact of Cycloferon therapy on the long-term effects of hepatitis C manifested by an increase in the frequency of the transition stage of remission in patients with chronic hepatitis C and a decrease in the frequency of transformation of acute to chronic hepatitis has been found.

Keywords: HCV-infection, Interferon, Cycloferon, therapy.