

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

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ГЕПАТИТА С (НСV-ИНФЕКЦИИ)

Резюме

Проведенный комплекс клинико-лабораторного и иммунологического обследования больных с НСV-инфекцией показал, 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 ГС, что проявляется увеличением частоты перехода к стадии ремиссии у больных с ХГС и уменьшением частоты трансформации острой формы гепатита в хроническую.

Ключевые слова

НСV-инфекция, интерферон, циклоферон, терапия.

Заболевания печени – серьезная социально-экономическая и клинико-эпидемиологическая проблема. Одной из глобальных проблем современной гепатологии остаются вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи. Это связано как с широким и повсеместным их распространением, так и с высокой частотой неблагоприятных исходов, основными из которых являются хронический гепатит, цирроз печени и гепато-целлюлярная карцинома, которые приводят к инвалидизации и смертности [5,7]. Основой формирования этой группы являются больные вирусным гепатитом С, при котором хронизация патологического процесса в печени отмечается в 75-85% случаев [3,4,9]. Согласно представленным данным специалистов, вирусом гепатита С в мире инфицировано приблизительно 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 с 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].

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении патогенеза, клиники и диагностики гепатита С, многие вопросы до сих пор остаются нерешенными. Среди наиболее сложных и далеких от

своего решения остаются вопросы лечения больных с 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).

Известно, что полноценность ответной реакции организма на вирусную инфекцию в значительной мере зависит от достаточной продукции ИФН, который ограничивает распространение вируса из инфицированных клеток, сокращает период вирусемии, уменьшает тяжесть инфекционного процесса и, в ряде случаев, предотвращает хронизацию. Широко известно его противовирусное антимикробное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие. Продукция ИФН происходит уже 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].

При НСV-инфекции доказан факт снижения синтеза ИФН, 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 отдаляют формирование цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2, 21]. Но следует отметить, что многомесячные курсы лечения этими препаратами нередко приводят к довольно частому развитию нежелательных побочных эффектов, до сих пор они также остаются очень дорогими и далеко не всем доступными. При этом стойкий положительный эффект достигается не более, чем у 30-50% больных [18, 22].

Все выше перечисленное заставляет ориентировать терапию HCV-инфекции назначением индукторов собственного (эндогенного) ИФН с помощью препаратов интерферогенов [1, 6]. Индукторы ИФН являются препаратами с комбинированным эффектом: этиотропным, направленным непосредственно на вирус-возбудитель, и иммуномодулирующим, то есть корригирующим нарушения системы иммунитета. Они представляют собой весьма разнородное 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 интерферогенеза, обеспечивая тот же эффект, что и заместительная коррекция рекомбинантными ИФН с увеличением их уровней в организме, характеризуется рядом существенных преимуществ:

- эндогенный ИФН не обладает антигенностью;
- его синтез в организме сбалансирован и подвергается действию контрольно-регуляторных механизмов. Его естественный, но стимулированный синтез не вызывает гиперинтерферонемии, которая нередко возникает при использовании рекомбинантных ИФН, что в свою очередь приводит к побочным эффектам;
- индукторы ИФН отличаются по способности запускать синтез ИФН в определенных популяциях клеток, что в ряде случаев дает преимущества перед поликлональной стимуляцией иммунцитов ИФН; изучение кинетики накопления ИФН в ответ на индукцию циклофероном показало, что он индуцирует синтез раннего $\alpha 2b$ -ИФН в В-клетках и макрофагах;
- к опосредованным иммуностропным эффектам циклоферона относятся коррекция субпопуляционного дисбаланса клеток Th-1 Th-2 и профиля цитокиновой регуляции; активация эффекторных функций клеток системы мононуклеарных фагоцитов;
- ингибирование продукции провоспалительных цитокинов;
- однократное введение индукторов обеспечивает длительную циркуляцию ИФН на терапевти-

ческом 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].

Все это определило целесообразность выполнения комплекса исследований по оценке влияния противовирусной терапии с включением индуктора интерферогенеза циклоферона (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия) [13, 14] с целью повышения эффективности лечения ГС. Это низкомолекулярный синтетический препарат, относящийся к классу акридонов. В его состав входит синтетический аналог природного алкалоида из культуры *Citrus grandis*.

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 с ОГС, так и с 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%.

Диагноз и форму заболевания у всех больных 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 от-

рицательных 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 АлАТ 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.

С целью 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-й 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 репрезентативные.

Среди пациентов с ХГС основную группу составили 52 больных, которые в комплексной терапии получали циклоферон по 500 мг на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-й день от начала лечения с последующим лечением до шести месяцев по 500 мг один раз в 5 дней. Контрольную группу составили 25 больных с 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 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 по-

степенно (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.

При анализе основных клинико-биохимических показателей в динамике у больных с HCV-инфекцией установлено, 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.

Назначение циклоферона больным с ОГС в разных дозах показало, что 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·ч, в то время как в I и II группах она достигла соответственно $0,860,1$ и $0,84 \pm 0,1$ ммоль/л·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.

Лечение циклофероном больных с ХГС также выявило положительное его влияние на течение заболевания. 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.

Уже через месяц от начала лечения циклофероном у больных с ХГС уровень АлАТ снизился в среднем в 4,1 раза и составил $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л·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·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·ч, в то время как в основной группе она достигла $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л·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

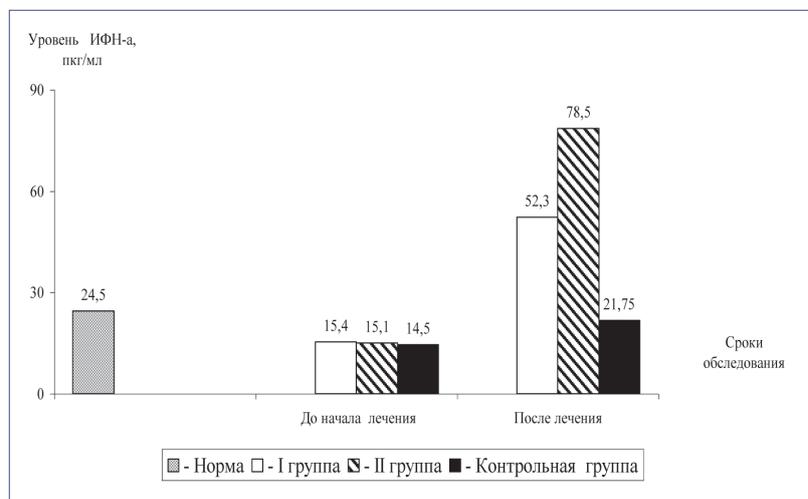


Рис. 1. Динамика уровня ИФН- α в сыворотке крови больных с ОГС

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 с 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 резистентности макроорганизма зависят течение и исходы заболевания. В связи с этим является целесообразным изучение иммунного статуса у больных с HCV-инфекцией и характера его изменений под влиянием циклоферонотерапии. Изучение показателей клеточного иммунитета проведено у 115 больных с HCV-инфекцией, среди которых у 60 больных был диагностирован ОГС и у 55 – ХГС.

Перед началом лечения у больных с ОГС было установлено 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 с 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 содержания 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 иммуномодулирующее 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

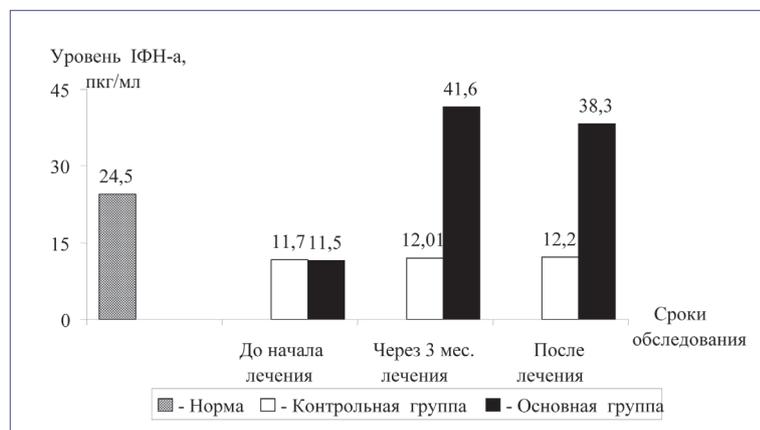


Рис. 2. Динамика уровня ИФН- α в сыворотке крови больных с ХГС

и надежно охарактеризовать ход инфекционного процесса и объективно оценить эффективность противовирусной терапии. У всех больных до лечения ПЦР была положительной. У больных с 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 выше – 67,8% по сравнению с 52,3% больных, которые лечились циклофероном в дозе 250 мг ($p < 0,05$).

Терапия циклофероном у больных с ХГС также приводила к прекращению репликации вируса ГС (рис. 4). Так, уже 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 с 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 , количеством 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 обрат-

ная 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 иммунокорректирующее 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 была максимальной после окончания лечения циклофероном и составила 52,3% случаев в I группе и 67,8% – во II. За этот же промежуток времени количество РНК HCV-отрицательных пациентов контрольной группы составило 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 50,0% – в контрольной. Таким образом, общее количество РНК

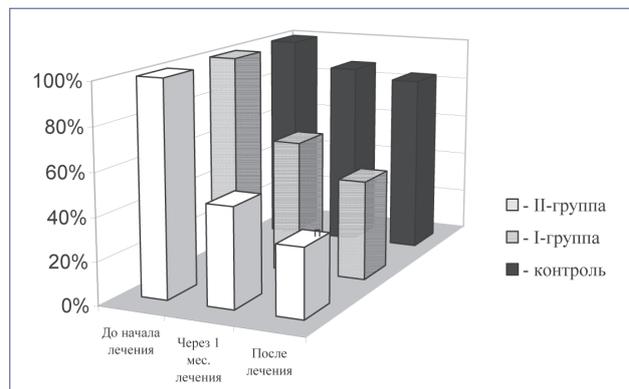


Рис.3. Частота выявления РНК-HCV в динамике у больных с ОГС

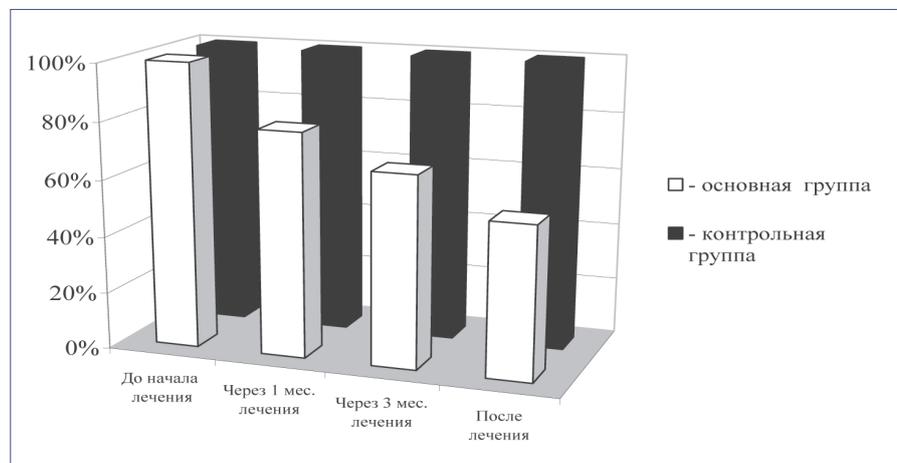


Рис. 4. Частота выявления РНК HCV в динамике у больных с ХГС в зависимости от терапии

HCV-положительных пациентов в обследуемых группах больных составило 61,9%, 50,0% и 92,0% соответственно.

В процессе наблюдения с учетом репликативной 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 ($p < 0,05$).

Анализируя результаты наблюдения больных, у которых отмечалась хронизация процесса, с учетом гипераминотрансфераземии было получено, 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 с 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 возобновление 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.

Подводя итог можно сделать вывод, что применение циклоферона в комплексной терапии больных с ОГС и ХГС оказалось эффективным, о чем свидетельствуют результаты клинических, биохимических, иммунологических и молекулярно-биологических исследований. При этом имело место как противовирусное, так и достаточно выраженное иммуномодулирующее действие при отсутствии побочных реакций. Назначение циклоферона является патогенетически обоснованным и перспективным направлением фармакотерапии ОГС и ХГС, а также экономически обоснованным, что позволяет расширить возможности современного лечения больных с HCV-инфекцией.

Список использованной литературы

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 // Вірусні гепатити з парентеральним механізмом передачі збудителя і їх исходи. - Київ, 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), клиничко-патогенетические и терапевтические аспекты. - Киев, 2005. - 291 с.
10. Недогада 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. рекомендації. - Киев, 2000 - 24 с.
14. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Шульдяков А.А. и др. Эффективность использования циклоферона в составе комбинированной терапии хронического гепатита С. Сбор. многоцентровых клинических исследований // Тер. архив. - 2010. - № 10. - С. 78-80.
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., Taccioni 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 przewlekłych zakażeń 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.