

УДК 616.36-002.1:612.017.11-053

© Соцкая Я.А., Фролов В.М., Круглова О.В., 2011

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ИМУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Соцкая Я.А., Фролов В.М., Круглова О.В.*ГУ «Луганский государственный медицинский университет»; Отдел экологической генетики и иммунологии Украинского научного центра медицинской генетики НАМН Украины*

Вступление. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) в настоящее время является весьма распространенным заболеванием печени, представляя собой одну из наиболее актуальных проблем современной инфекционной патологии и гепатологии [2, 21]. Длительное латентное течение ХВГС, неуклонное его прогрессирование вплоть до развития фиброза и цирроза печени, недостаточная эффективность существующих методов лечения дали повод к образному названию этой болезни «ласковый убийца» [5], что, конечно, не способствует оптимизму лечащих врачей, и тем более их пациентов. Считается, что основой лечения ХВГС должны быть длительные (9-12 мес.) непрерывные курсы интерферонотерапии с использованием генно-инженерных рекомбинантных препаратов интерферона (ИФН) – роферона, интрона А и т.п. [3]. При этом в качестве «золотого стандарта» используются довольно высокие дозы генно-инженерных рекомбинантных ИФН (по 3 млн МЕ 3 раза в неделю) [6]. Легко подсчитать, что месячная доза интерферонов при лечении ХВГС по такой схеме составляет 36 млн. МЕ, следовательно весь курс лечения пациент должен получить от 324 до 432 млн. МЕ рекомбинантных ИФН. Вне всяких сомнений, подобная перегрузка организма больного фармсредствами, оправдана, в известной степени, преимущественно при лечении тяжелых онкологических заболеваний.

Какие же негативные последствия имеет монотерапия ИФН с учетом излишне высоких доз и чрезмерно продолжительных курсов лечения? В числе их называют, прежде всего, разные по тяжести течения и клинической манифестации осложнения интерферонотерапии, которые включают активацию аутоиммунных процессов, а также значительное количество интерферонорезистентных случаев, в связи с чем даже по самым оптимистическим сообщениям, частота хороших и удовлетворительных результатов монотерапии ИФН в настоящее время не превышает 30-40% [21]. Следует учитывать и весьма высокую стоимость такого лечения, из-за чего оно становится для многих больных практически недоступным, а также значительные неудобства, которые связаны с необходимостью в течение 9-12 месяцев кряду осуществлять парентеральное введение препарата.

Подчеркнем еще одно важное обстоятельство, которое часто не учитывают специалисты (инфекционисты и гастроэнтерологи), которые непосредственно лечат больных ХВГС. Настолько длительное введение рекомбинантных ИФН да и еще в таких высоких дозах по закону обратной связи существенно подавляют продукцию собственных эндогенных ИФН в организме больного, что сохраняется и после отмены парентерального введения препаратов ИФН. Это обстоятельство в свое время было нами установлено вместе со специалистами известного Латвийского гепатологического центра

(акад. А.Ф. Блюгер, проф. Х.М. Векслер) на модели хронического вирусного гепатита В и в дальнейшем полностью подтвердилось у пациентов, страдающих ХВГС.

Для повышения эффективности интерферонотерапии ХВГС предлагаются разные методы – начиная от комбинации ИФН с противовирусными синтетическими препаратами (рибавирин) и заканчивая средствами антигемотоксической терапии и кровопусканиями [3]. Показательно, что некоторые известные специалисты в настоящее время практически полностью отказались от применения ИФН в терапии ХВГС и отдают предпочтение использованию стимуляторов синтеза эндогенного ИФН [2]. Назначение современных противовирусных препаратов в комплексе лечения ХВГС также имеет свои недостатки, которые связаны с их выраженной гепатотоксичностью, что, например, лимитирует возможность их назначения детям [20]. Однако, дело не только в этом. На наш взгляд, использование высоких доз и излишне длительных курсов лечения рекомбинантными ИФН само по себе не всегда достаточно обоснованно и зачастую бывает недостаточно эффективным. Оно направлено только на вирусный агент и ставит своей задачей угнетение его репликации, но вовсе не учитывает особенности иммунного статуса организма больного, на фоне которого осуществляется такое лечение. Известно, что при всех хронических инфекционных заболеваниях в основе феномена хронизации болезни, тесно связанной с проблемой вирусной (или бактериальной) персистенции, в основе патогенеза лежит именно изменение (наиболее часто – понижение) иммунной реактивности организма [13] и ХВГС здесь не является исключением.

Наши взгляды на патогенез хронических вирусных гепатитов (ХВГВ, ХВГС) базируются на положениях вирусно-иммуногенетической теории А.Ф. Блюгера и концепции «метаболической интоксикации» Л.Л. Громашевской [7], что позволило нам сформулировать иммунометаболическую концепцию патогенеза ХВГС, и исходя из последней, оптимизировать подходы к лечению ХВГС на основе средств иммунокоррекции и иммунореабилитации.

Целью работы было изучение эффективности комплексной иммунокоррекции при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 134 больных ХВГС в фазе обострения в возрасте от 22 до 50 лет, в том числе 77 мужчин 57 и женщин. Длительность заболевания, по данным анамнеза, составляла от 3 до 6 лет. Из числа обследованных были исключены лица, злоупотребляющие алкоголем и принимающие наркотики, с учетом негативного влияния этих факторов на иммунный статус и клиническое течение заболевания. Диагноз ХВГС у всех обследованных поставлен на основе клинико-биохимических, инструменталь-

ных (УЗИ) данных и результатов ИФА с обязательным подтверждением ПЦР. При этом критериями включения в исследование больных ХВГС было наличие анти-НСV в сыворотке, которые определялись методом ИФА с высокой их концентрацией, наличием НCV РНК при постановке ПЦР с вирусной нагрузкой, которая превышает 150×10^3 копий/мл сыворотки и не меньше, чем четырехкратное повышение активности сывороточной АЛАТ (то есть $2,7 \text{ ммоль/л} \cdot \text{ч}$ и выше). Пункционная биопсия печени с последующим морфологическим изучением биоптатов осуществлялось избирательно у 28 пациентов с их согласия для уточнения характера патологического процесса в печеночной паренхиме.

Наряду с общепринятым клинико-биохимическим исследованием, все нами больные, находившиеся под наблюдением, были обследованы иммунологически с определением показателей Т-клеточного звена иммунитета (число CD3+, CD4+, CD8+ и CD22+-лимфоцитов в цитотоксическом тесте [15], реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) микрометодом [11]), и также уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и их молекулярный состав. Уровень ЦИК в сыворотке крови определяли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 дальтон [14]. Молекулярный состав ЦИК анализировали методом дифференцированной преципитации в 2%, 3,5% и 6% растворах ПЭГ [16] с определением при этом фракции крупномолекулярных ($>19S$), средномолекулярных ($11S-19S$) и мелкомолекулярных ($<11S$) иммунных комплексов. Состояние макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС), определяли исходя определения фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) периферической крови и теста торможения миграции макрофагов (ТТММ) дермы [4]. При постановке ФАМ использовали чашечковый метод [17]; в качестве тестового объекта использовали живую суточную культуру *Staph. aureus* (штамм 505). Вычисляли стандартные показатели фагоцитарной реакции – фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс аттракции (ИА) и индекс переваривания (ИП). Лабораторные исследования за период лечения в специализированном гастроэнтерологическом стационаре осуществлялись 2 раза – при поступлении и перед выпиской из стационара (чаще на 30-й день лечения в основной группе и на 40-50-й день в группе сопоставления). В последующем иммунологическое обследование осуществляли в ходе иммунореабилитации – через 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.

Было сформировано две группы – основная (68 пациентов) и сопоставления (66 больных), рандомизированные по полу, возрасту, тяжести течения заболевания и показателю вирусной нагрузки. В обеих группах провели лечение интерферонами (вифероном), при вирусной нагрузке 1×10^6 копий/мл и также противовирусными препаратами (рибавирином). Виферон в основной группе назначали в свечах по 1 млн. МЕ 2 раза на день в течение 20 – 25 дней (до стойкого понижения активности АЛАТ), потом по 1 млн. МЕ 1 раз в день к выписке из стационара. При исходно высокой вирусной нагрузке (1×10^6 копий НCV-РНК/мл и выше) в периоде реконвалесценции продолжали введение виферона по 1 млн. МЕ 2 раза в неделю еще в течение 1 – 2 месяцев [18]. Циклоферон [19] назначали в периоде обострения ХВГС в виде 12,5% раст-

вора по 2 мл 1 раз в день внутримышечно 5 дней подряд, в дальнейшем через день – еще 10 инъекций препарата. После достижения клинико-биохимической ремиссии гепатита, в периоде реконвалесценции переходили на таблетированный прием циклоферона, чаще по 150 мг (1 таблетке) 2 раза в неделю, на курс 50 таблеток. При выборе средства иммунокоррекции учитывали сочетание интерферонотропных, иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств циклоферона [10]. Назначали также детоксицирующий препарат реамберин [20, 21] внутривенно в виде инфузий по 400 мл 2 раза в день первые 1-2 дня, и далее по 400 мл 1 раз в сутки еще 3-5 дней подряд (всего от 5 до 7 дней). Ливолин форте назначали по 2 капсулы внутрь 3 раза в сутки в течение 30 – 40 дней.

На разнообразных клинических моделях вирусных инфекций нами ранее неоднократно отмечались взаимопотенцирующие эффекты фармакологического действия данных препаратов, в том числе в плане иммунокорректирующего эффекта и стимуляции продукции эндогенного ИФН. Следовательно, пациенты основной группы получали в качестве иммунокоррекции циклоферон, в качестве гепатопротектора – ливолин, а в качестве детоксицирующего и органопротекторного препарата – реамберин. В группе сопоставления иммунокорректирующие препараты не применяли; назначали общепринятые гепатопротекторы – эссенциале Н и карсил. Преимущество виферона заключалось в том, что данный препарат вводится в ректальных свечах и всасывается преимущественно в систему кишечных вен, попадая большей частью через v. portae в печень, что обеспечивает его максимальное накопление именно в пораженном органе. В состав виферона, кроме человеческого рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$, входят также антиоксиданты токоферола ацетат и аскорбиновая кислота в среднетерапевтических дозах, которые усиливают иммуномодулирующие свойства рекомбинантных ИФН [18].

Циклоферон – современный иммуноактивный препарат, который относится к гетероароматическим соединениям класса акридионов, обладающий интерферониндуцирующими свойствами [9]. В клинической практике отмечена способность циклоферона регулировать антителообразование, естественную киллерную активность Т-лимфоцитов и стимулировать фагоцитоз наряду с выраженным противовоспалительным эффектом [10]. Иммуномодулирующий эффект циклоферона проявляется в коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного генеза, при этом в зависимости от типа нарушений имеет место активация тех или других звеньев иммунной системы [13]. Циклоферон малотоксичен, не обладает канцерогенным, мутагенным, эмбриотоксическими эффектами [10].

Реамберин – это инфузионный препарат на основе соли янтарной кислоты, который в качестве действующего вещества содержит N-(1-дезоксиглюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат в количестве 1,5 г/100 мл раствора [1]. При изучении механизмов фармакологического действия реамберина было установлено, что этот препарат способствует ликвидации явлений гипоксии и токсикоза, а также снижает интенсивность свободно-радикального окисления [12].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли на персональном компью-

тере Intel Pentium Core 2 Duo 3 GHz с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica 6,0), при этом учитывали основные принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [19].

Результаты и обсуждение. При проведении генотипирования вируса у обследованных пациентов было установлено, что преобладающим генотипом HCV был первый (1), наличие которого отмечено у 93 пациентов (69,4%), из них у 46 больных (34,3%) обнаружен генотип 1b. Генотип 2 HCV выявлен у 10 пациентов (7,5%), генотип 3 – у 26 (19,4%). У 5 пациентов (3,7%) генотип HCV не был установлен. При количественном определении ПЦР вирусной нагрузки установлено, что у 51 больного (38,06%) ее уровень составил $150 \cdot 10^3$ до $500 \cdot 10^3$ копий HCV-РНК/мл сыворотки, у 48 больных (35,82%) – $500 \cdot 10^3$ до $1 \cdot 10^6$ копий HCV-РНК/мл, у 30 пациентов (22,39%) – от 1 до $2 \cdot 10^6$ копий и у 5 больных (3,73%) – больше $2 \cdot 10^6$ копий HCV-РНК/мл сыворотки. Отмечено, что в целом с увеличением интенсивности вирусной нагрузки отмечалось и повышение выражения клинико-биохимических нарушений у больных. Так, у пациентов с вирусной нагрузкой больше $1 \cdot 10^6$ копий HCV-РНК/мл, активность сывороточной АЛАТ составляла от 3,9 до 5,2 ммоль/л*ч, то есть наблюдалось превышение нормы данного показателя в 5,7 – 7,6 раза, в клиническом плане отмечалось выраженный астенический, астено-невротический или астено-депрессивный синдром, гепатомегалия,

тенденция к похуданию за последние месяцы болезни, понижение тургора кожи и ее увядание и проч. Для исключения аутоиммунного гепатита исследовали титр антиядерных антител (ANA) в крови больного. В целом ANA обнаружены у 97 больных (72,4%), в том числе в титре 1:80 – у 28 пациентов (20,9%), 1:160 – 69 пациентов (51,5%), что свидетельствовало о наличии у больных аутоиммунного компонента. В тех частных случаях, когда титр ANA составлял 1:320 и выше, этих пациентов исключали из данного клинического исследования. При морфологическом исследовании биоптатов печени у 28 больных установлена типичная патогистологическая картина поражения печеночной паренхимы, которая характеризовалась наличием очагов некрозов гепатоцитов, лимфоцитарной инфильтрацией портальных трактов и их фиброза различной степени выраженности.

При проведении иммунологического обследования до начала лечения было установлено, что в обеих группах – основной и сопоставления были однотипные сдвиги иммунологических показателей, которые характеризовались Т-лимфопенией, снижением количества CD4+-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, существенным уменьшением показателя РБТЛ с ФГА, что в целом может быть охарактеризовано как наличие вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС). При этом не было обнаружено существенных отличий между исходными иммунными показателями в обеих изученных группах ($P > 0,05$), что дает основание считать их одинаковыми не только в клиническом, но и в иммунологическом плане (табл. 1).

Таблица 1. Показатели клеточного звена иммунитета у больных ХВГС до начала лечения ($M \pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	Группы больных ХВГС		Р
		Основная (n=68)	Сопоставления (n=66)	
CD3+ % Г/л	69,2±1,5	50,1±1,3***	51,2±1,5***	>0,1
	1,3±0,03	0,8±0,02***	0,82±0,02***	>0,1
CD4+ % Г/л	45,4±1,3	30,1±0,9***	31,2±0,8***	>0,1
	0,85±0,02	0,48±0,01***	0,5±0,01***	>0,1
CD8+ % Г/л	22,7±0,9	21,6±0,6	20,8±0,7	>0,05
	0,43±0,02	0,35±0,01*	0,33±0,01*	>0,05
CD4/CD8	2,0±0,03	1,39±0,03***	1,5±0,04**	>0,05
CD22+ % Г/л	21,6±0,8	20,5±0,9	20,9±0,8	>0,1
	0,41±0,015	0,33±0,01*	0,33±0,01	>0,1
РБТЛ %	65,3±1,8	38,2±1,5***	39,9±1,6***	>0,05

Примечания: в табл 1-6 столбец Р – достоверность разницы между показателями основной группы и группы сопоставления; достоверность разницы с нормой * - при $P < 0,05$ ** - при $P < 0,01$ *** - при $P < 0,001$.

При повторном изучении иммунологических показателей, которые характеризуют клеточное звено иммунитета, было установлено, что в основной группе больных (какая получала иммуноактивные препараты) отмечена четко выраженная позитивная динамика данных показателей. Это про-

являлось ликвидацией Т-лимфопении, нормализацией количества Т-хелперов/индукторов (CD4+) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, повышением до нижней границы нормы показателя РБТЛ с ФГА (табл. 2).

Таблица 2. Показатели клеточного звена иммунитета у больных ХВГС после завершения лечения ($M \pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	Группы больных ХВГС		Р
		Основная (n=68)	Сопоставления (n=66)	
CD3+ % Г/л	69,2±1,5	67,2±1,4	56,4±1,2**	<0,05
	1,3±0,03	1,21±0,025	0,96±0,02**	<0,05
CD4+ % Г/л	45,4±1,3	44,5±1,0	35,8±0,9**	<0,05
	0,85±0,02	0,8±0,02	0,61±0,015**	<0,05
CD8+ % Г/л	22,7±0,9	22,4±0,6	20,7±0,8	>0,05
	0,43±0,02	0,4±0,02	0,35±0,01	>0,05
CD4/CD8	2,0±0,03	1,99±0,04	1,73±0,03*	<0,05
CD22+ % Г/л	21,6±0,8	21,3±0,8	21,1±0,7	>0,05
	0,41±0,015	0,38±0,01	0,36±0,01	>0,05
РБТЛ %	65,3±1,8	60,4±1,8	45,6±1,5*	<0,01

В группе сопоставления наблюдалась некоторая позитивная динамика изученных иммунологических показателей, но существенно меньше выраженная, в связи с чем после завершения курса лечения в большинстве обследованных пациентов данной группы сопоставления сохранялись проявления ВИДС.

При исследовании концентрации ЦИК в сыворотке крови было установлено, что в обеих группах больных ХВГС, находившихся под наблюдением, до начала лечения кратность повышения

данного показателя относительно нормы была приблизительно одинаковой (соответственно в $1,73 \pm 0,03$ раза в основной группе и в $1,69 \pm 0,03$ раза в группе сопоставления; $P > 0,05$). При этом увеличение концентрации ЦИК в сыворотке крови проходило за счет наиболее патогенных средне- и низкомолекулярных иммунных комплексов, суммарное содержание которых к началу лечения было повышено в основной группе в $2,35 \pm 0,025$ раза ($P < 0,001$) и в группе сопоставления – в $2,26 \pm 0,03$ раза ($P < 0,001$) относительно нормы (табл. 3).

Таблица 3. Концентрация ЦИК в сыворотке крови и их молекулярный состав у больных ХВГС до начала лечения ($M \pm m$)

Уровень и молекулярный состав ЦИК	Норма	Группы больных ХВГС		Р
		Основная (n=68)	Сопоставления (n=66)	
ЦИК сыворотки, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$3,26 \pm 0,09^{***}$	$3,18 \pm 0,08^{***}$	$>0,1$
крупномолекулярные % (>19S) г/л	$45,5 \pm 1,9$	$26,5 \pm 1,2^{**}$	$27,8 \pm 1,3^{**}$	$>0,05$
	$0,86 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,04$	$0,88 \pm 0,04$	$>0,1$
среднемолекулярные % (11S-19S) г/л	$32,1 \pm 1,6$	$41,6 \pm 1,8^*$	$41,2 \pm 1,6^*$	$>0,1$
	$0,6 \pm 0,03$	$1,36 \pm 0,06^{***}$	$1,31 \pm 0,05^{***}$	$>0,1$
мелкомолекулярные % (<11S) г/л	$22,4 \pm 1,3$	$31,9 \pm 1,5^*$	$31,0 \pm 1,6^*$	$>0,1$
	$0,42 \pm 0,02$	$1,04 \pm 0,05^{***}$	$1,0 \pm 0,05^{***}$	$>0,1$
Σ средне- и мелко- % молекулярных ЦИК г/л	$54,5 \pm 2,3$	$73,5 \pm 2,6^{**}$	$72,2 \pm 3,0^{**}$	$>0,1$
	$1,02 \pm 0,06$	$2,4 \pm 0,06^{***}$	$2,31 \pm 0,05^{***}$	$>0,05$

После завершения курса лечения в основной группе больных, которая получала иммуноактивные препараты, отмечено снижение общего

уровня ЦИК в крови и четко выраженная тенденция к нормализации их молекулярного состава (табл. 4).

Таблица 4. Концентрация ЦИК в сыворотке крови и их молекулярный состав у больных ХВГС после завершения лечения ($M \pm m$)

Уровень и молекулярный состав ЦИК	Норма	Группы больных ХВГС		Р
		Основная (n=68)	Сопоставления n=66)	
ЦИК сыворотки, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$2,05 \pm 0,05$	$2,46 \pm 0,06^{**}$	$<0,05$
крупномолекулярные % (>19S) г/л	$45,5 \pm 1,9$	$44,2 \pm 1,6$	$36,7 \pm 1,5^*$	$=0,05$
	$0,86 \pm 0,04$	$0,91 \pm 0,03$	$0,9 \pm 0,04$	$>0,1$
среднемолекулярные % (11S-19S) г/л	$32,1 \pm 1,6$	$32,8 \pm 1,5$	$36,9 \pm 1,6$	$>0,05$
	$0,6 \pm 0,03$	$0,67 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,03^{**}$	$<0,05$
мелкомолекулярные % (<11S) г/л	$22,4 \pm 1,3$	$23,0 \pm 1,3$	$26,4 \pm 1,5$	$>0,05$
	$0,42 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,04^*$	$<0,05$
Σ средне- и мелко- % молекулярных ЦИК г/л	$54,5 \pm 2,3$	$55,8 \pm 2,4$	$63,3 \pm 2,5^*$	$=0,05$
	$1,02 \pm 0,06$	$1,14 \pm 0,05$	$1,56 \pm 0,06^{**}$	$<0,05$

В группе сопоставления позитивная динамика в этом плане также имела место, но существенно менее значимая, чем среди больных основной группы. Поэтому на момент завершения лечения в группе сопоставления сохранялось достоверное повышение как относительно нормы, так и относительно соответствующих пока-

зателей основной группы общей концентрации ЦИК в крови ($P < 0,05$), содержания средне- и низкомолекулярных комплексов ($P < 0,05$).

Уровень основных фагоцитарных индексов ФАМ, а также показателя ТГММ дермы были до начала лечения существенно снижены в обеих группах обследованных нами больных (табл. 5).

Таблица 5. Показатели ФАМ и ТГММ дермы у больных ХВГС до начала лечения ($M \pm m$)

Показатели МФС	Норма	Группы больных ХВГС		Р
		Основная (n=68)	Сопоставления (n=66)	
ФИ %	$28,6 \pm 1,2$	$16,2 \pm 0,6^{***}$	$16,8 \pm 0,5^{***}$	$>0,1$
ФЧ	$1,0 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2^{***}$	$2,4 \pm 0,15^{***}$	$>0,1$
ИА %	$16,3 \pm 0,3$	$10,5 \pm 0,3^{**}$	$10,9 \pm 0,25^{**}$	$>0,1$
ИП %	$24,6 \pm 1,1$	$14,6 \pm 0,5^{***}$	$15,2 \pm 0,6^{***}$	$>0,05$
ТГММ дермы %	$30,0 \pm 1,7$	$10,6 \pm 1,5^{***}$	$10,2 \pm 1,6^{***}$	$>0,1$

После завершения курса лечения в основной группе больных (которая получала иммуноактивные

препараты) отмечена практически полная нормализация показателей ФАМ и ТГММ дермы (табл. 6).

Таблица 6. Показатели ФАМ и ТГММ дермы у больных ХВГС после завершения лечения ($M \pm m$)

Показатели МФС	Норма	Группы больных ХВГС		Р
		основная (n=68)	сопоставления (n=66)	
ФИ %	$28,6 \pm 1,2$	$27,5 \pm 0,9$	$21,1 \pm 0,6^*$	$<0,05$
ФЧ	$1,0 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,25$	$2,9 \pm 0,2^*$	$<0,05$
ИА %	$16,3 \pm 0,3$	$15,8 \pm 0,3$	$12,6 \pm 0,25^*$	$=0,05$
ИП %	$24,6 \pm 1,1$	$23,2 \pm 0,9$	$18,1 \pm 0,6^{**}$	$=0,05$
ТГММ дермы %	$30,0 \pm 1,7$	$28,2 \pm 1,8$	$16,6 \pm 1,6^{***}$	$<0,01$

В группе сопоставления позитивная динамика данных показателей была меньше выражена, и потому на момент завершения курса лечения сохранялось понижение как относительно нормы, так и относительно основной группы большинства изученных показателей.

Показательно, что позитивная динамика иммунологических показателей у больных ХВГС основной группы в клиническом плане сопровождалось более быстрой ликвидацией симптоматики обострения хронического гепатита и достижением стойкой клинико-биохимической ремиссии. Нормализация клинико-биохимических показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени отмеченная у всех обследованных нами пациентов основной группы, в среднем на $28,5 \pm 1,5$ день от начала лечения при средней длительности ремиссии больше 6 месяцев у 62 пациентов ($914,2 \pm 2,6\%$) и больше 12 месяцев в 59 ($86,8 \pm 2,5\%$) по данным последующего диспансерного обследования. В группе сопоставления полная ремиссия заболевания была достигнута у 42 больных ($63,6 \pm 3,5\%$), частичная – у 14 пациентов ($21,2 \pm 2,8\%$), в среднем через $46,5 \pm 2,4$ дня с момента начала лечения (на $18,0 \pm 1,2$ дней позже, чем в основной группе; $P < 0,01$). При этом длительность сохранения ремиссии больше 6 месяцев по данным следующей диспансеризации отмечена у 32 больных ($48,5 \pm 3,6\%$), то есть в среднем в 1,9 раза реже, чем в основной группе ($P < 0,001$). Анализируя полученные данные, следует заметить, что наличие ВИДС, с подавляющим понижением количества и функциональных показателей клеточного звена иммунного ответа и повышения уровня ЦИК – характерная патогенетическая черта активной вирусной персистирующей инфекции [9, 24]. Накопление в крови больных ХВГС наиболее патогенных фракций ЦИК – средне- и низкомолекулярной может быть обусловлено также понижением функциональной реакции МФС, и прежде всего фагоцитарной реакции макрофагов, поскольку именно эти механизмы обеспечивают элиминацию ЦИК из кровотока. Раньше нами было это убедительно показано вместе с проф. Г.М. Дранником на модели хронической персистирующей вирусной инфекции смешанного генеза, обусловленной вирусами простого герпеса и Epstein-Barr у больных с синдромами хронической усталости и повышенной утомляемости [8].

Таким образом, многоплановые нарушения со стороны иммунной системы у больных ХВГС – характерная патогенетическая черта данной патологии, что в итоге обеспечивает длительное сохранение состояния вирусной персистенции при этом заболевании. Отсюда выходит весьма важное для клинической практики положение – лечение ХВГС только противовирусными препаратами загодя малоэффективное, поскольку оно не влияет положительно на состояние иммунной системы больных. Напротив, для большинства синтетических противовирусных препаратов характерно негативное влияние на состояние иммунитета, так и гепатотоксическое действие. Наш клинический опыт убеждает, что в основе рациональной терапии ХВГС должен лежать комплекс ИФН (в умерен-

ных дозах) и их индукторов в сочетании с обязательным назначением иммуноактивных препаратов [18]. При этом следует отдавать предпочтение иммунокорригирующим препаратам, которые одновременно обладают гепатозащитным действием, а именно циклоферону. Мы, однако, не исключаем назначение противовирусных препаратов как таковых, но не в виде монотерапии, а в общем комплексе, оставляя показаниями для них наличие высокой вирусной нагрузки у больных ХВГС, которая условно превышает 800 тыс. IV HCV-RNA/мл. Так, мы имеем собственный опыт лечения больных ХВГС, какие резистентные к интерферонотерапии, противовирусными препаратами в сочетании с ви- фероном и циклофероном на фоне гепатозащитных средств (L-глутамин L-аргинин, экстракт артишока). В последующем было бы целесообразным проанализировать влияние предложенной комбинации иммуноактивных препаратов на цитокиновый профиль больных ХВГС, особенно, уровень интерлейкинов, и состояние системы интерферонов, что мы планируем сделать в последующих публикациях.

Выводы:

1. Для ХВГС в фазе обострения характерно наличие вторичного иммунодефицита, который проявляется Т-лимфопенией, снижением числа циркулирующих в периферической крови лимфоцитов с фенотипом CD4⁺ (Т-хелперов/индукторов) и показателя иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, значительным уменьшением функциональной активности Т-клеток по данным РБТЛ с ФГА, угнетением показателей ФАМ и ТГММ дермы, что свидетельствует о снижении функциональной активности МФС. Одновременно у больных ХВГС отмечается накопление ЦИК в сыворотке крови, преимущественно за счет увеличения удельного веса абсолютного содержимого наиболее патогенных средне- (11S – 19S) и низкомолекулярной (<11S) фракций.

2. Включение иммуноактивного препарата, обладающего также интерферониндуцирующей активностью (циклоферон) и средства с четко выраженным органо- и цитопротекторным действием (реамберин) способствует возобновлению иммунологического гомеостаза, что в клиническом плане совпадает с достижением стойкой и длительной ремиссии ХВГС.

3. Полученные данные позволяют считать патогенетически оправданным и клинически перспективным включение предложенной комбинации препаратов (циклоферона и реамберина) в лечебный комплекс при ХВГС, что не только обеспечивает иммунокоррекцию, а в клиническом плане существенно улучшает состояние больных и способствует ускорению достижения полноценной клинико-биохимической ремиссии, а также дает возможность существенно снизить суммарную терапевтическую дозу ИФН и, таким образом, существенно уменьшить стоимость лечения больных.

4. В последующих публикациях планируется показать влияние предложенной комбинации иммуноактивных препаратов на цитокиновый профиль и состояние системы ИФН у больных ХВГС.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина / В.В. Афанасьев. - СПб., 2005. - 48 с.

2. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы / Х.Е. Блюм // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол.

и колопроктол. – 2005. – № 1. – С. 20-24.

3. **Бабак О.Я.** Хронический вирусный гепатит С: достижения и перспективные направления фармакотерапии / **О.Я. Бабак, И.Э. Кушнир** // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 6 (20). – С. 17 - 24

4. **Векслер Х.М.** Принципы современных подходов к изучению функционального состояния макрофагов в клинической практике / **Х.М. Векслер, Я.Д. Кейш** // Иммунологический гомеостаз и иммунорегулирующая терапия. – Рига: Зинатне, 1989. – С. 11 – 18.

5. **Возианова Ж.И.** Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени / **Ж.И. Возианова** // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 4 – 9.

6. Гепатит С: епідеміологія, діагностика, клініка, лікування / **Л.Л. Громашевська, А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський** [та ін.]: методичні рекомендації, 2 видання. – Київ, 2007. – 33 с.

7. **Громашевская Л.Л.** Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / **Л.Л. Громашевская** // Лабораторная диагностика. – 2006. – №1 (35). – С. 3 – 13.

8. **Дранник Г.Н.** Характеристика вторичных иммунодефицитов у больных синдромом хронической усталости, ассоциированным с персистирующей вирусной инфекцией Epstein-Barr / **Г.Н. Дранник, В.М. Фролов, Я.А. Соцкая** // Украинский медицинский альманах. – 2004. – Т. 7, № 6. – С. 79-84.

9. **Ершов Ф.И.** Интерфероны и их индукторы / **Ф.И. Ершов, О.И. Киселев**. – М.: Гэотар-Медиа, 2005. – 356 с.

10. **Ершов Ф.И.** Антивирусные препараты / **Ф.И. Ершов**. – [2-е изд.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 312 с.

11. **Киселева Е.П.** Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / **Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева** // Иммунология. – 1985. – № 1. – С. 76 - 78.

12. **Лавлинский А.Д.** Реамберин (пострегистрационные клинические испытания 1999-2005 гг.) / **А.Д. Лав-**

линский. – СПб.: Полисан, 2005. – 24 с.

13. **Романцев М.Г.** Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном. Руководство для врачей / **М.Г. Романцев, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко** // СПб, 1998. – 80 с.

14. **Фролов В.М.** Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, В.Е. Рычнев** // Лабораторное дело. – 1986. – № 3. – С. 159 – 161.

15. **Фролов В.М.** Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин** // Лабораторное дело. – 1989. – № 6. – С. 71 – 72.

16. **Фролов В.М.** Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, П.К. Бойченко** // Врачебное дело. – 1990. – № 6. – С. 116 - 118.

17. **Фролов В.М.** Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова** // Лабораторное дело. – 1990. – № 9. – С. 27 - 29.

18. **Фролов В.М.** Иммунокоррекция и иммунореабилитация как основа терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / **В.М. Фролов, Н.И. Хомутянская, Я.А. Соцкая** // Иммунология та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 23 – 28.

19. **Юнкеров В.И.** Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / **В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев**. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.

20. **Kondo Y.T.** Dysfunction of immune systems and host genetic factors in hepatitis c virus infection with persistent normal ALT / **Y. Kondo, Y. Ueno** // Hepat Res Treat. – 2011. – № 6. – P. 14-17.

21. **Schiff E.R.** Diagnosing and treating hepatitis C virus infection / **E.R.Schiff** // Am J Manag Care. – 2011. – Vol. 17. – P. 108-115.

Фролов В.М., Соцкая Я.А., Круглова О.В. Эффективность комплексной иммунокоррекции при лечении хронического вирусного гепатита С // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 187-192.

Для хронического вирусного гепатита С (ХВГС) в фазе обострения характерно наличие вторичного иммунодефицита, что проявляется Т-лимфопенией, снижением числа циркулирующих в периферической крови Т-хелперов/индукторов (CD4+) и показателя иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, уменьшением функциональной активности Т-клеток в соответствии с данными реакции бласттрансформации с фитогемагглютинином, угнетением фагоцитарной активности моноцитов и теста торможения миграции макрофагов дермы, что свидетельствует о снижении функциональной активности макрофагальной фагоцитирующей системы; отмечается также накопление циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, преимущественно за счет увеличения содержания наиболее патогенных средне- и низкомолекулярной фракций. Использование комбинации циклоферона и реамберина способствует восстановлению иммунологического гомеостаза, что в клиническом плане сопровождается достижением стойкой, длительной и полноценной клинико-биохимической ремиссии.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, лечение, иммунокоррекция, циклоферон, реамберин.

Фролов В. М., Соцкая Я.А., Круглова О.В. Ефективність комплексної імуноткорекції при лікуванні хронічного вірусного гепатиту С // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 187-192.

Для хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) у фазі загострення характерна наявність вторинного імунотдефіциту, що проявляється Т-лімфопенією, зниженням числа циркулюючих в периферичній крові Т-хелперів/індукторів (CD4+) і показника імунотрегуляторного індексу CD4/CD8, зменшенням функціональної активності Т-клітин у відповідності з даними реакції бласттрансформації з фітогемагглютініном, пригніченням фагоцитарної активності моноцитів і теста гальмування міграції макрофагів дерми, що свідчить про зниження функціональної активності макрофагальної системи, що фагоцитують; відзначається також накопичення циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові, переважно за рахунок збільшення змісту найбільш патогенних середньо- і низкомолекулярної фракцій. Використання комбінації циклоферону та реамберину сприяє відновленню імунотлогічного гомеостазу, що в клінічному плані супроводжується досягненням стійкої, тривалої і повноцінної клініко-біохімічної ремісії.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, лікування, імуноткорекція, циклоферон, реамберин.

Frolov V.M., Sotskaya Ya.A., Kruglova O.V. Efficiency of complex immunocorrection during treatment chronic viral hepatitis C // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 187-192.

For chronic viral hepatitis C in a phase of an aggravation the presence secondary immunodeficit is characteristic which is shown T-lymphopenia, decrease of number circulating in peripheral of blood T-helper/inductor (CD4 +) and parameter of immunoregular index CD4/CD8, significant reduction of functional activity of T-cells on given reaction of blasttransformation of lymphocytes with phytohaemagglutinine, oppression phagocytic activity of monocytes and test of braking macrophages of skin, that testifies to decrease of reactivity macrophagal phagocytic system, and also the accumulation circulatory immune complex in blood serum is marked, mainly at the expense of increase of densities and absolute contents most pathogenic middle- and little-molecular of a fraction. Use cyclopheronum and reamberin promotes restoration immunological homeostasis, that in the clinical plan coincide with achievement by a rack, long and high-grade clinical-biochemical remission.

Key words: chronic viral hepatitis C, treatment, immunocorrection, cyclopheronum, reamberin.

Надійшла 01.10.2011 р.

Рецензент: проф. І.В.Лоскутова