

## Иммуномодуляторы в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом

М. Г. РОМАНЦОВ<sup>1</sup>, Т. В. СОЛОГУБ<sup>1</sup>, А. А. ШУЛЬДЯКОВ<sup>2</sup>, А. Н. БОНДАРЕНКО<sup>3</sup>, А. Л. КОВАЛЕНКО<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов

<sup>3</sup> Криворожская городская инфекционная больница №1, Украина, Кривой Рог

<sup>4</sup> Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

## Immunomodulators in Combined Therapy of Patients with Chronic Hepatitis

M. G. ROMANTSOV, T. V. SOLOGUB, A. A. SHULDYAKOV, A. N. BONDARENKO, A. L. KOVALENKO

I. I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy, St. Petersburg

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov

Krivoi Rog Municipal Infection Hospital No. 1, Ukraine, Krivoi Rog

Scientific and Technological Co. POLYSAN, St. Petersburg

**В статье представлены материалы проведённых исследований по оценке эффективности с мониторингом безопасности применения «тройных схем» в комбинированном лечении хронических вирусных гепатитов. Обсуждаются вопросы терапии микст-гепатитов у наркопотребителей. Предлагается в качестве третьего препарата в комбинированную терапию включать иммуностропные лекарственные средства, повышающие эффективность стандартной терапии хронических вирусных поражений печени.**

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит В и С, циклоферон, интерфероны, иммуномодуляторы, ламивудин, рибавирин, побочные реакции.

**The efficacy of the use of triple schemes in combined therapy of chronic virus hepatitis was estimated and its safety was monitored. The problems of therapy of mixed hepatitis in drug addicts are discussed. Immunotropic agents, increasing the efficacy of the standard therapy of chronic affections of the liver, are suggested to be used as the third remedy in the combined therapy.**

**Key words:** chronic virus hepatitis B and C, cycloferon, interferons, immunomodulators, lamivudine, ribavirin, adverse reactions.

Вирусный гепатит С (ВГС) является крупной и растущей проблемой мирового здравоохранения, затрагивающей около 170 млн людей по всему миру, являясь ведущей причиной цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака у 5—20% больных [1].

В настоящее время лечение ограничено назначением интерферона альфа ( $\alpha$ -ИФН) в комбинации с рибавирином, что приводит к успешному исходу лишь у 50% больных, а комбинация пегинтерферон+рибавирин эффективна у 45% больных. Существует потребность в новых эффективных способах лечения с переносимым профилем побочных эффектов, поскольку увеличивается число пациентов, не ответивших на лечение, что подчеркивает необходимость разработки более эффективных противовирусных препаратов для лечения хронического ВГС [2, 3].

Очевидна проблема резистентности к этиотропным лекарственным препаратам, показанным

для лечения хронического гепатита. Комбинация нуклеозидного аналога или ингибитора протеазы с нуклеозидным ингибитором полимеразы должна отсрочить развитие резистентности (цит по [2]).

Большинство исследователей констатирует процент «не отвечающих» на терапию, не углубляясь в причины и механизмы, которые определяются генетической и фенотипической чувствительностью или резистентностью пациента к препаратам. Следует вспомнить и противопоказания к терапии интерферонами у пациентов с «парентеральным гепатитом» — наркопотребителей с микст-гепатитами [4—9].

Оптимальным подходом к лечению хронического гепатита С и ВИЧ-инфекции является комбинация ПЭГ-интерферона и рибавирина. Она успешна у 30% больных с вирусом гепатита С HCV 1-го и 4-го генотипа при продолжительности терапии 48 недель, у 53% — при сроке лечения до 72 недель, а у пациентов с HCV 2-го и 3-го генотипа устойчивый вирусологический ответ получен в 82% случаев [10].

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 195067, С Петербург, Пискаревский проспект, 47. Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. М. Мечникова

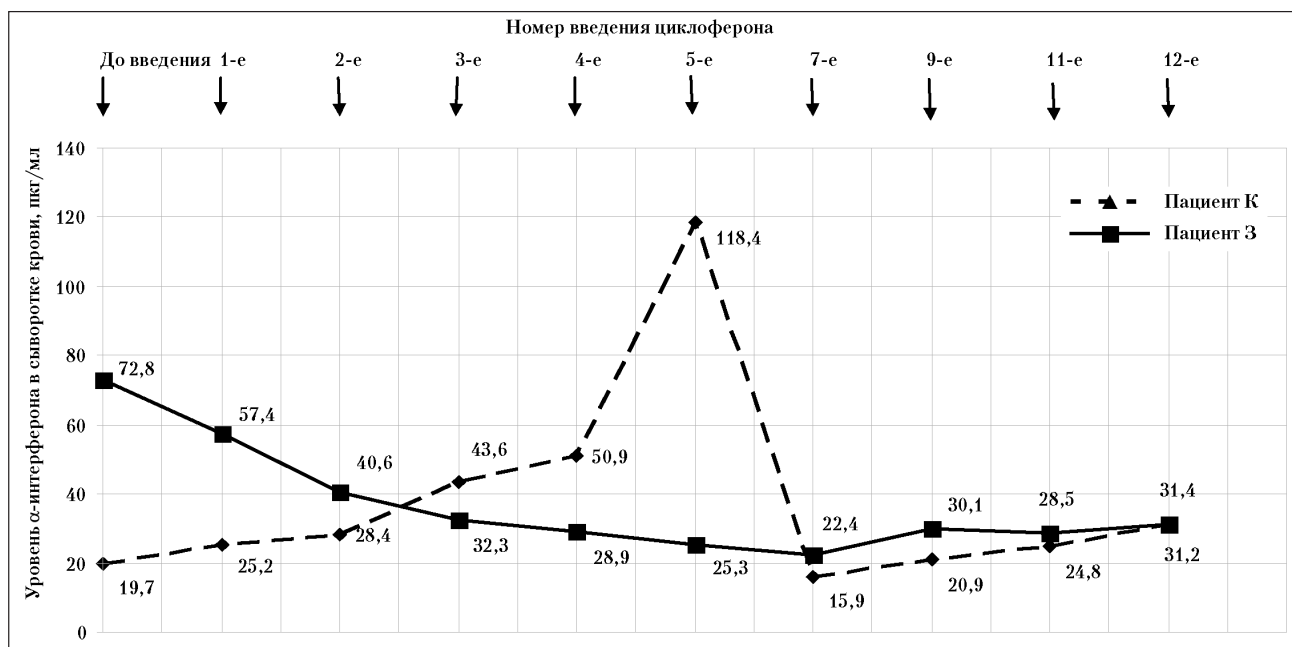


Рис. 1. Динамика уровня сывороточного  $\alpha$ -интерферона у больных, получавших циклоферон.

Альтернативы для интерферонотерапии сегодня нет. Так, стоимость 12-месячного курса терапии при гепатите, вызванном вирусом 1-го генотипа, составляет около 25000 долларов США, а 6-месячного курса при 2-м и 3-м генотипах — около 10500 долларов США [9]. Основой современных вариантов терапии HCV-инфекции является иммуномодуляция через интерфероновый путь [11]. Данный подход использован (цит. по [2]) в разработке препаратов (изоторибин, резиквимод), молекулы которых проявляют противовирусную активность посредством стимуляции эндогенных интерфероновых путей через Toll-рецепторы (TLR7-9).

Учитывая, что к иммуномодулирующей терапии можно отнести применение индукторов эндогенного интерферона (инд-ИФН), то их можно с уверенностью считать альтернативой препаратам интерферона. Следует отметить, что фармацевтический рынок стал насыщаться инд-ИФН, их эффективность проверяется на практике. Зарекомендовавший себя циклоферон (меглумина акридонат) отвечает современным требованиям ИФН-терапии, а именно, при его введении достигается концентрация не только  $\alpha$ -ИФН, но и гамма-ИФН в крови больного, необходимая для обеспечения противовирусного эффекта. Преимуществом инд-ИФН, в сравнении с препаратами ИФН, является: активация Т-клеточного звена иммунной системы, формирование Th1 иммунного ответа, низкая токсичность, практически отсутствие противопоказаний, доступная стоимость [12–14].

Стойкий вирусологический ответ на ИФН-терапию, в том числе и на пролонгированные пре-

параты, при монотерапии и в комплексной терапии с этиотропными препаратами достигается у 25–35% пациентов, страдающих хроническим гепатитом. Аналогичный показатель для инд-ИФН, в частности для циклоферона, при лечении больных с 1b-генотипом достигает 20%. Очевидно, что показатель эффективности близок и сопоставим, позволяя утверждать, что сегодня инд-ИФН, в частности циклоферон, является препаратом выбора в комплексной терапии хронических гепатитов для большинства категорий больных, и в первую очередь, для наркопотребителей, у которых применение собственно препаратов ИФН сопряжено с тяжёлыми осложнениями [6].

Показатели чувствительности к инд-ИФН (циклоферон) и ИФН, а также уровень индукции ИФН высоко коррелируют с конечной эффективностью терапии ( $r=+0,75$  и  $+0,68$  соответственно). Оптимальным для применения ИФН и инд-ИФН (циклоферон) является уровень чувствительности к препарату в пределах 8–15% от уровня рецепторной презентации лимфоцитов, а повышение показателя до 30% и более является предиктором высокой вероятности развития осложнений терапии у активных наркопотребителей (от пирогенных реакций до печеночной энцефалопатии) [4–5].

При оценке эффективности циклоферона в терапии гепатитов показано, что для циклоферона, при наличии у пациента индивидуальной чувствительности к препарату, наиболее оптимален режим дозирования по 250 и 500 мг раствора 1 раз в сутки. Уровень индукции синтеза ИФН изображен на рис. 1 и 2, а влияние циклоферона на уровень вирусемии представлено на рис. 3. Как в виде монотера-

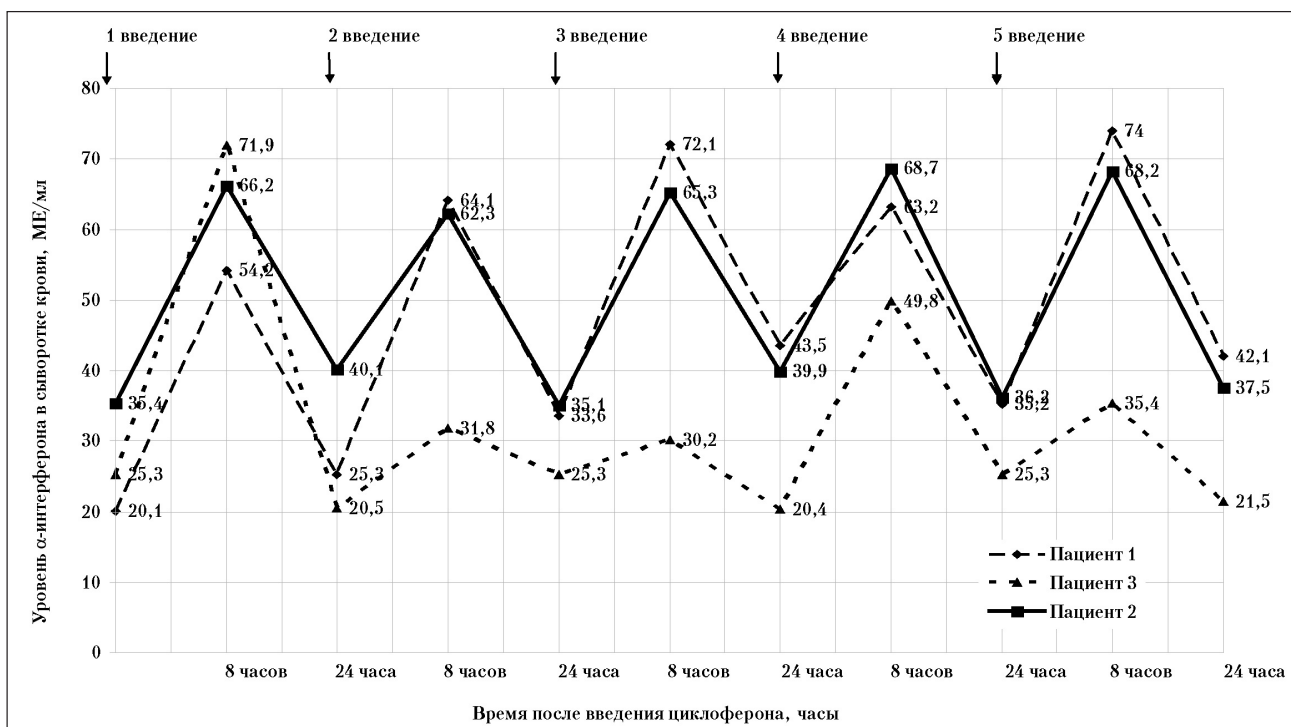


Рис. 2. Динамика индукции циклофероном уровня  $\alpha$ -интерферона у больных вирусными гепатитами.

пии, так и при комбинации циклоферона с рибавирином не отмечено существенных отличий в динамике и степени снижения вирусемии. Так, через 4 недели терапии циклоферон снижал уровень вирусемии в 100–1000 раз (на 2–3 lg), сохраняясь в дальнейшем на уровне 10000–100000 копий/мл, независимо от режима введения и комбинации циклоферона с рибавирином. Только у 20% больных циклоферон приводил к «исчезновению РНК HCV» в крови пациентов к 12 и 24 неделе терапии. Необходимо отметить, что при первичном анализе возможная рефрактерность к инд-ИФН (циклоферону) и соответственно снижение чувствительности пациентов отмечалось у 25% больных (ниже +10% уровня повышения рецепторной презентации лимфоцитов под влиянием иммуномодулятора) и только у 20% пациентов снижалась интенсивность индукции синтеза эндогенного ИФН под действием циклоферона. Напротив, применение ПЭГ-ИФН в комбинации с рибавирином, в сравнении с инд-ИФН, приводило к более существенному снижению вирусемии (см. рис. 3) до уровня 50–100 РНК HCV копий/мл (предел чувствительности метода количественной ПЦР). Более чем у 75% больных не удалось повысить дозу рибавирина выше 800 мг/сут и реже 1000 мг/сутки, при рекомендованных сегодня дозах даже более 1200 мг/сутки (1400–1600 и выше) [15].

В случае применения циклоферона побочные эффекты были отмечены менее чем у 1% больных со среднетяжёлой формой инфекции, исключая группу наркопотребителей, у которых введение препарата в течение 18–24 часов (до или после

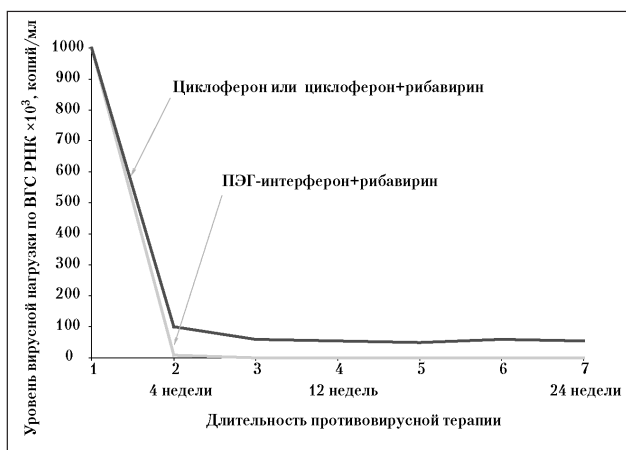


Рис. 3. Сравнительная эффективность терапии ВГС циклофероном и ПЭГ-ИФН.

употребления опиатов) могло приводить к тяжёлым осложнениям. Следует также отметить, что достигнув «стойкого» вирусологического ответа при использовании ПЭГ-ИФН и рибавирина у 40% больных, ответивших на терапию, вновь возникает репликация HCV, а следовательно, конечная эффективность такой терапии не превышает 25%, что сопоставимо с применением циклоферона, даже в виде монотерапии [4–5].

Меглюмина акридоната (циклоферон) был применен [13, 16] в схемах комбинированной противовирусной терапии больных, страдающих хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших ранее на терапию интерфероном и рибавирином, а также изучена возможность нивелиро-

вания побочных эффектов, возникающих при проведении лечения с использованием химио- и интерферонотерапии.

В ходе скрининга было отобрано 78 больных с верифицированным диагнозом ХГС (в фазе репликации) с 1b-генотипом HCV. Пациенты 1-й группы получали  $\alpha$ -ИФН, синтетический аналог нуклеозидов рибавирин и дополнительно иммуномодулятор полиоксидоний. Больным 2-й группы назначали  $\alpha$ -ИФН, рибавирин и дополнительно иммуномодулятор циклоферон. Длительность лечения составляла 48 недель.

Эффективность терапии (по вирусологическому ответу) оценивали спустя 72 недели от начала лечения. 3-месячное лечение продемонстрировало удовлетворительную переносимость «тройной» терапии. Ни у одного больного не выявлено серьёзных осложнений, которые могли бы послужить основанием для прекращения терапии. Минимизация нежелательных реакций на терапию (0,8 в пересчёте на 1 больного) выявлена у пациентов, в схеме лечения которых был циклоферон. Выявленность реакций была слабой (+), тогда как у больных, не получавших препарат, частота нежелательных явлений составила 1,8 на 1 больного, а выраженность реакций оценена как умеренная (++) и выраженная (+++).

После 3-месячного курса «тройной» терапии больные ХГС с 1b-генотипом, ранее не ответившие на стандартную терапию, продолжали дальнейшее лечение в течение 36 недель (в 1-й группе — 11 пациентов, во 2-й — 18). К 48-й неделе лечения вирусологический ответ получен у 88,9% пациентов, получавших интерферон+рибавирин+циклоферон. Рецидив инфекции наблюдался соответственно в 25 и 20% случаев.

В исследовании [14] показана эффективность терапии у 112 больных хроническим гепатитом С с включением третьего препарата —  $\gamma$ -ИФН. 1-я группа пациентов (49 человек) получала  $\alpha$ -ИФН+рибавирин+ $\gamma$ -ИФН в течение 6 месяцев; 2-я группа (38 больных) — в течение 3 месяцев, а 3-я (контрольная группа, 45 человек) получала только  $\alpha$ -ИФН+рибавирин при длительности терапии, в зависимости от генотипа HCV, до 6 (не 1-й генотип) и 12 месяцев (1-й генотип). Включение  $\gamma$ -ИФН повысило эффективность терапии больных хроническим гепатитом С: устойчивый вирусологический ответ наблюдался у 65—80% больных с 1-м генотипом и у 74—85% у больных с не 1-м генотипом HCV, по сравнению с 60% больных в контрольной группе. Частота выявления нежелательных реакций составила 1,3% у получавших  $\gamma$ -ИФН, против 5,4% — без него (в пересчёте на 1 больного).

В исследовании [17] наблюдали 180 пациентов, страдающих ХГС, средний возраст больных

составил  $33,5 \pm 7,3$  лет, длительность инфицирования — от 1 до 10 лет. У половины пациентов с HCV-инфекцией регистрировался 1-й генотип, более чем у трети (32,8%) — 3a генотип, у 3,3% — 2-й генотип, у 11,7% — микст-гепатит (1+3a генотип), у 2,2% обследованных не удалось определить генотип вируса. Была определена чувствительность пациентов к иммуномодуляторам, она возрастала с повышением дозы препаратов. Повышение содержания SH-групп на 10% и более, по сравнению с контрольными показателями, после инкубации крови с циклофероном в дозе 4,0 мл 12,5% раствора наблюдалось у 35,7% больных, с галавитом в дозе 100 мг — у 37,1% пациентов, а с деринатом в дозе 5,0 мл 1,5% раствора — у 40,7% наблюдаемых.

Методом случайной выборки больные были разделены на 4 группы. Первую группу составили 50 больных ХГС, которым кроме терапии  $\alpha$ -ИФН (альфарон) и рибавирином назначали циклоферон в оптимально подобранной дозе 500 мг/ 4,0 мл 12,5% раствора через день в течение 3 месяцев. Вторую группу составили 45 больных ХГС, которым наряду с  $\alpha$ -ИФН и рибавирином, в течение 3 месяцев назначался галавит в дозе 0,1 г через день. В третью группу вошли 45 больных, которым наряду с  $\alpha$ -ИФН и рибавирином назначался деринат, через день в дозе 5 мл 1,5% раствора в течение 1-го и 3-го месяца терапии. Четвертую (контрольную) группу составили 40 больных ХГС, получавших только терапию  $\alpha$ -ИФН и рибавирином без добавления третьего препарата.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) был выше у больных, получавших иммуномодулирующий препарат в качестве третьего компонента терапии, а именно: у 65,2% больных, получавших циклоферон; у 64,0% у пациентов, получавших галавит; у 72,7% больных, получавших деринат; у 50,0% у пациентов, получавших стандартный набор препаратов. Сравнивая эффективность различных схем лечения больных ХГС показано, что у больных, получавших третий препарат, не только быстрее формировался вирусологический ответ, но и наблюдалось стойкое его сохранение, а часть пациентов имела отсроченный эффект после окончания терапии, на фоне тенденции к нормализации показателей АОС; повышение SH- и снижение SS-групп, повышение коэффициента SH/SS и нормализация активности ферментного звена антирадикальной защиты (СОД и каталазы) на фоне минимального числа нежелательных реакций со слабой интенсивностью выраженности симптомов. У пациентов, получавших в качестве третьего препарата циклоферон, наблюдалась более быстрая динамика нормализации АлАТ, и устойчивый вирусологический ответ отмечался у большего числа пациентов; достоверно реже регистрировались



гриппоподобный и депрессивный синдромы, а их проявления были менее выраженными, чем у пациентов контрольной группы.

У больных, получавших в качестве третьего препарата галавит, наблюдалось быстрое снижение синдрома цитолиза с сохранением на протяжении всего курса терапии, и наблюдение в течение 6 месяцев показало менее выраженные проявления гриппоподобного синдрома.

У пациентов, получавших деринат в качестве третьего препарата, отмечена тенденция к более быстрой нормализации АлАТ и уровня виремии, реже регистрировались анемия, лейкопения и тромбоцитопения.

Таким образом, оптимальный эффект может быть получен при использовании комбинированной противовирусной терапии разнонаправленного действия.

С целью мониторинга безопасности и подтверждения эффективности циклоферона 40 больных хроническим гепатитом С получали в комбинированной терапии (интерферон и рибавирин) меглюмин акридонацетат (циклоферон в таблетированной форме) по разным схемам введения. Пациенты группы А получали «тройную терапию» с введением циклоферона ежедневно, больным группы В циклоферон не вводился, а пациенты группы С принимали в составе стандартной терапии циклоферон 1 раз в 3 дня. Длительность приёма препаратов и наблюдения составила 12 недель. Все наблюдаемые больные были в репликативной фазе (т. е. уровень виремии регистрировался от 210000 до 800000 Ме/мл, в среднем по группам (соответственно 388000, 474000, 523000 Ме/мл), т. е. критерий включения пациентов в протокол был выполнен. Показатель щелочной фосфатазы колебался от 167,6 ед/л до 163,8 ед/л, колебания  $\gamma$ -глутамилтрансферазы составили от 35 до 39 ед/л, т. е. в ходе проводимой терапии холестаза не наблюдали. Уровень билирубина находился в пределах нормы (до 20 мкмоль/л), т. е. терапия с применением циклоферона не оказывала негативного воздействия на пигментный обмен больных ХГС. Уровень АлАТ, снизился в 1,6 раза за 12-недельный период наблюдения за больными (с 52 до 32 МЕ/л), указывая на позитивный эффект. Проанализирован уровень глюкозы в крови, креатинина, мочевины, белковых фракций, показатели периферической крови и СОЭ. Проводимая терапия с включением циклоферона, негативного воздействия на указанные лабораторные показатели не оказывала, свидетельствуя о его безопасности. К 12-й неделе наблюдения виремия регистрировалась лишь у 2 пациентов, не превышая 300000 Ме/мл, т. е. эффект от включения циклоферона в терапию больных хроническим гепатитом С составил около 80%.

Становится очевидным, что фактическая эффективность достаточно токсичной и дорогостоя-

щей терапии ИФН с рибавирином примерно одинакова с терапией, включающей циклоферон, несмотря на более высокую эффективность стандартной схемы в первые месяцы лечения (более эффективный «быстрый», «ранний» и «стойкий» вирусологический ответ) и сходный уровень «полного» вирусологического ответа.

В терапии хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) применяется комбинация препаратов  $\alpha$ -интерферона с ламивудином (зеффиксом) и его аналогами — энтекавиром (бараклюдом), телбивудином (себиво), но высокая токсичность последних, развитие устойчивых мутантных форм вирусов, необходимость длительной терапии и высокая стоимость лечения ограничивают их применение. Терапия в различной степени доступна пациентам, проживающим в разных регионах России. Достижимой задачей антивирусной терапии ХГВ считается прекращение активного инфекционного процесса в печени, а конечной целью является снижение частоты развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Вопрос о начале противовирусной терапии базируется на комбинации 3 компонентов: наличии ДНК ВГВ, гистологической степени активности и стадии фиброза, уровня АлАТ [1, 18].

В исследовании [19] принимало участие 300 пациентов с верифицированным диагнозом «хронический вирусный гепатит В». Преобладали молодые люди (в возрасте от 20 до 40 лет) мужского пола (72,0%), соответствуя эпидемической ситуации по заболеваемости ХВГВ. Пациенты рандомизировано разделены на три группы: 1-я группа — больные, получавшие таблетки циклоферона (100 человек); 2-я группа — получавшие ламивудин (100 человек); 3-я группа — получавшие комбинированную терапию циклофероном и ламивудином (100 человек). Клинико-лабораторная эффективность была установлена у 54,1% больных, получавших комбинированную терапию. Вирусологический ответ на циклоферон был ниже (-10,8%) ответа на ламивудин (33,3 против 44,1%), а у 38 (39,6%) больных, получавших циклоферон, отмечалась биохимическая ремиссия с нормализацией трансаминаз во время лечения, причем у 14,6% больных она была длительной. У больных, получавших ламивудин, биохимическая ремиссия регистрировалась реже, чем вирусологическая (7,5 против 37,6%), при этом у 25,8% больных с вирусологической ремиссией возобновлялась репликация вируса спустя 3 месяца после отмены препарата. Элиминация HBeAg и появление анти-HBe антител регистрировались у больных разных групп в 33,3—54,1% случаев.

Изучена эффективность циклоферона в монотерапии и в комбинации с ламивудином у 90 (HBeAg-положительных пациентов было 61, а HBeAg-негативных — 29 человек) больных хроническим гепатитом В (средний возраст 35 лет, из них 86%

мужчин, 14% женщин) при уровне ДНК HBeAg > 4,0  $\log_{10}$  копий/мл (от 4,0 до 8,7  $\log_{10}$  копий/мл и 5,9 — 6,3  $\log_{10}$  копий/мл по группам), а активности АлАТ не ниже двукратного превышения нормы (от 133,2 до 217,0 МЕ/л). Дозы и режим введения препаратов составили для пациентов первой группы (монотерапия ламивудином в таблетках по 100 мг, *per os* 1 раз в день ежедневно). Вторая группа пациентов получала комбинированную терапию (ламивудин (таблетки 100 мг), *per os* 1 раз в день ежедневно и циклоферон (таблетки 150 мг, *per os* 1 раз в день в дозе из расчёта до 15 мг/кг массы). Больным третьей группы был назначен 12,5% раствор циклоферона для инъекций, внутримышечно, по 500 мг (в 4 мл) 1 раз в день, 3 раза в неделю. Эффективность лечения оценивалась на 24 неделе (6 месяцев).

Как у HBeAg-негативных, так и у HBeAg-позитивных пациентов наибольшее снижение (5,2  $\log_{10}$  копий/мл уровня «вирусной нагрузки») наблюдалось у больных, принимавших два препарата. Первичное отсутствие эффекта реже наблюдалось у пациентов, принимавших комбинированную терапию: среди HBeAg-позитивных пациентов у 4,7% принимавших комбинированную терапию, по сравнению с 20 и 24% больных, принимавших ламивудин и циклоферон соответственно; среди HBeAg-негативных пациентов — у 15,3% принимавших комбинированную терапию, против 27,2 и 20% больных, получающих ламивудин и циклоферон соответственно. Среди HBeAg-позитивных пациентов потеря HBeAg зарегистрирована у 38% пациентов, принимавших комбинированную терапию, по сравнению с 26,6 и 24% больных, принимавших ламивудин и циклоферон соответственно. HBeAg-сероконверсия выявлена в 28,5% случаев на фоне комбинированной терапии, по сравнению с 20 и 12% случаев у пациентов, принимавших ламивудин или циклоферон соответственно.

Терапевтический ответ определялся как снижение вирусемии ниже 4  $\log_{10}$  копий/мл с нормализацией АлАТ или потерей HBeAg. Среди HBeAg-позитивных пациентов ответ получен у 66,6% больных, принимавших комбинированную терапию, против 53,3 и 56% пациентов, принимавших ламивудин и циклоферон соответственно. Среди HBeAg-негативных пациентов ответ получен в 80% больных, принимавших циклоферон, по сравнению с 76,9 и 54,5% пациентов, принимавших соответственно комбинированную терапию и ламивудин.

Вирусологический ответ определялся снижением вирусемии ниже 4  $\log_{10}$  копий/мл с потерей HBeAg. Уровень ответа у пациентов, принимавших комбинированную терапию, составил 38%, против 26,6 и 24% соответственно пациентов, принимавших ламивудин и циклоферон.

Рецидив определялся нарастанием вирусемии в сыворотке крови больных хотя бы на 1  $\log_{10}$  копий/мл на протяжении всего курса лечения. Сре-

ди HBeAg-позитивных пациентов уровень рецидивов (4,7%) был значительно ниже у пациентов на фоне комбинированной терапии против пациентов, пролеченных ламивудином и циклофероном — 6,6 и 12% соответственно. Среди HBeAg-негативных пациентов эти значения составили соответственно 7,6, 9 и 20%.

Среди HBeAg-позитивных пациентов отсутствие эффекта регистрировалось у пациентов, принимавших комбинированное лечение, в 4,7% случаев, тогда как у пациентов, принимавших ламивудин и циклоферон, в 20 и 24% случаев соответственно, а среди HBeAg-негативных пациентов эти значения составили соответственно 15,3, 27,2 и 20%.

Таким образом, и у HBeAg-позитивных и у HBeAg-негативных пациентов эффективность комбинированной терапии значительно выше, по сравнению с терапией ламивудином и циклофероном. Совместное применение двух препаратов позволило получить сходный терапевтический и вирусологический ответы у HBeAg-позитивных пациентов, а у HBeAg-негативных пациентов уровень терапевтического ответа был значительно выше у получавших раствор циклоферона, по сравнению с больными, пролеченными ламивудином. Более низкий уровень рецидивов зарегистрирован и у пациентов, принимавших комбинированную терапию, что объяснимо более высокой антивирусной активностью лекарственных препаратов, включённых в комбинированную схему.

Применение индукторов интерферона, в частности циклоферона, обладающего иммуностимулирующей активностью, в терапии хронических гепатитов даёт надежды на повышение эффективности функционирования системы интерферона и иммунной защиты (формирование Th1 иммунного ответа).

Интерфероны, оставаясь основным средством лечения, позволяют сформулировать направления тактики терапии препаратами интерферона, их индукторами и иммуномодуляторами, с определением исходной чувствительности пациента к препаратам, с оценкой эффективности индукторов интерферона по уровню индукции в крови пациента, с определением в процессе терапии наличия и аутоантител к интерферону. Стоимость исследований в сравнении со стоимостью стандартной терапии хронических гепатитов составляет не более 5%. Такие исследования обеспечивают прогностическую эффективность терапии, а следовательно, и её целесообразность. Современное состояние проблемы противовирусной терапии хронических гепатитов неопределённо и несовершенно. Сложную проблему представляют микст-гепатиты, имеющие численное преимущество в «группах риска», их этиотропная терапия несовершенна [10, 15, 20, 21].

По мнению D. Nelson и соавт. (2009) [22], необходимо комбинировать противовирусные препараты с лекарственными средствами из разных фармакологических групп, в частности с иммуномодуляторами, поскольку для элиминации вируса необходима «стимуляция иммунитета».

Перспективны новые подходы к лечению гепатитов, с применением «генной векторной терапии и программируемых молекулярных биологических механизмов» [23], поскольку «векторы» как элемент новейшей технологии являются аналогом естественной системы защиты организма от инородной генетической информации в реализации «программной» регуляции собственного

генома в клетках. Сегодня есть технические возможности для синтеза какой-либо последовательности ДНК и РНК, разнообразных манипуляций с геномами (выделение и «вшивание» генов, их искусственная модификация), для создания в геномах известных вирусов и фагов «контейнерных» участков, которые могут заполняться необходимой программной генетической информацией. Информация, принесённая «вектором», направлена через трансляцию РНК или с ДНК, посредством прямой транскрипции и/или посредством механизмов интеграции генов «вектора» в геном чувствительной к «вектору» клетки «хозяина».

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Geppert C. M.* Лечение гепатита С и этические вопросы. *Клин гастроэнтерол гепатол. Русс изд* 2008; 1: 5; 338—344.
2. *Webster D. P.* Development of novel treatments for hepatitis C. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 108—117.
3. *Keffe E. V.* Хронический гепатит С: тактика при неэффективности лечения. *Клин гастроэнтерол гепатол. Русс изд* 2008; 1: 5: 329—332.
4. *Бондаренко А. Н.* Особенности патогенеза и терапии парентеральных вирусных гепатитов у больных, употребляющих наркотики. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Киев, 2005; 51.
5. *Бондаренко А. Н.* Этиотропная терапия вирусных гепатитов у лиц, употребляющих наркотики. *Вестн СПбГМА им. И. И. Мечникова* 2006; 4: 168—175.
6. Патент декларацийний № 69221 А Україна. МПК 7 А61В10/00; G01N33/48. Спосіб прогнозування ускладнень від дії індукторів інтерферогенезу у наркозалежних хворих на вірусний гепатит. *Бондаренко А. М.* (Україна); *Бондаренко А. М.* № 20031211673; Заявл. 16.12.2003; Надрук. 16.08.2004. *Бюл.* № 8: 3.
7. *Knapp S., Yee L. J., Frodsham A. J. et al.* Polymorphisms in interferon-induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection: roles of MxA, OAS-1 and PKR. *Genes Immun.* 2003; 4: 411—419.
8. *Selzner N., McGilvray I.* Can genetic variations predict HCV treatment outcomes? *J Hepatol* 2008; 49: 548—556.
9. *Зайцев И. А.* Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию. *Сучасні інфекції* 2007; 4: 41—50.
10. *Bhattacharya D.* Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных. *Клин гастроэнтерол гепатол. Русс изд* 2008; 1: 5: 324—328.
11. *Huang Y., Yang H., Borg B. B. et al.* A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci (PNAS) USA* 2007; 104: 3: 985—990.
12. *Мезенцева М. В., Наровлянский А. Н., Оспельникова Т. П.* Прогнозирование эффективности интерферонотерапии при различных формах патологии. *Иммунология.* 2001; 4: 41—44.
13. *Романцов М. Г., Сологуб Т. В., Гуренкова Н. П.* «Тройная» терапия хронического вирусного гепатита С у пациентов с генотипом 1b. *Врач.* 2006; 7: 1—4.
14. *Романцов М. Г., Кремень Н. В., Наровлянский А. Н.* Терапия хронического гепатита С с учётом иммунопатогенетических механизмов. *Фундаментал исслед-2008;* 9: 37—44.
15. *Shiffman M. L.* What future for ribavirin? *Liver Int.* 2009; 29: 1: 68—73.
16. *Сологуб Т. В., Романцов М. Г., Шульдяков А. А., Кремень Н. В.* Эффективность иммуномодуляторов в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов / *Ершов Ф. И., Романцов М. Г.* Лекарственные средства при вирусных заболеваниях. М.: 2007; 138—164.
17. *Сологуб Т. В., Семеняко Н. А.* Малосимптомные формы HCV-инфекции. *Возможности иммунотропной терапии.* СПб.: 2009; 28.
18. Рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных хроническим вирусным гепатитом В / *Блохина Н. П., Климова Е. А.* Материалы 1-го Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (30 марта — 1 апреля 2010 г., Москва). 24—27.
19. *Сологуб Т. В., Шульдяков А. А., Романцов М. Г.* Комбинированная терапия хронического вирусного гепатита В и её влияние на качество жизни. *Вестн СПбГМА им. И. И. Мечникова.* 2006; 1: 7—15.
20. *Stauber R. E., Kessler H. H.* Drugs in development for hepatitis C. *Drugs.* 2008; 68: 10: 1347—1359.
21. *Fargion S., Borzio M., Maraschi A. et al.* Triple antiviral therapy in HCV positive patients who failed prior combination therapy. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 33: 5293—5300.
22. *Nelson D. R. et al.* Вирусный гепатит С: критическая оценка подходов к лечению. *Клин гастроэнтерол гепатол. Русс изд* 2009; 2: 5: 339—357.
23. Научные разработки НИУ РАМН — практическому здравоохранению / Под ред. М. И. Давыдова. М.: 2004; вып 4: 224.