

Е.П.Кокшарова, В.А.Исаков, А.Л.Коваленко, С.А.Сельков

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТАБЛЕТОК ЦИКЛОФЕРОНА В ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

The positive influence of prolonged therapy with tablets Cycloferon at the early stages of HIV-infection in 100 drug-dependant young females has been established: the somatic condition improved, the level of depression in the females decreased. The observation for 6-12 months has revealed the stabilization of the indices of CD4 cells at the certain stages of the examination as compared with the placebo group, as well as a trustworthy decrease of virus load in the most of the patients for the whole period of the observation.

Введение

ВИЧ-инфекция нередко сочетается с вирусным гепатитом В и С (ВГС), что обусловлено парентеральным введением наркотических средств [1]. Частота ВИЧ-инфекции существенно возросла среди наркозависимых лиц (НЗЛ), находящихся в местах лишения свободы. У таких ВИЧ-инфицированных отмечается сочетанное поражение печени, обусловленное вирусной инфекцией и токсическим воздействием наркотиков, поражаются иммунная и нервная системы, почки, нередко развивается синдром полиорганной недостаточности [2].

В процессе комплексного лечения ВИЧ-инфекции, которое стоит дорого, у НЗЛ возможно развитие осложнений, формирование резистентности штаммов ВИЧ. Известна клиническая эффективность ампульной и таблетированной форм циклоферона в терапии ВИЧ-инфекции [2]. Публикации по изучению эффективности таблеток циклоферона (тЦФ) у ВИЧ-инфицированных в сочетании с ВГС немногочисленны [3-5]. Циклоферон индуцирует синтез эндогенных α/β - и γ -интерферонов, обладающих противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Так, α -интерферон ингибирует репликацию и высвобождение вирусов в инфицированных клетках, повышает фагоцитарную активность макрофагов, усиливает цитотоксическое действие лимфоцитов на клетки мишени [4]. Циклоферон усиливает продукцию матричной РНК для интерлейкина-1 и интерлейкина-6, а последний является одним из основных факторов регуляции роста гепатоцитов.

Материалы и методы

В работе проведена оценка эффективности тЦФ при лечении ранних стадий ВИЧ-инфекции у НЗЛ с учетом генотипа HCV. В России чаще встречается генотип HCV 1 (a, b), 2a и 3a. С генотипом 1b связывают случаи заболеваний с высоким уровнем виремии и низким ответом на интерферонотерапию, возможностью развития рака печени. Под наблюдением в течение 12 месяцев находилось 100 ВИЧ-инфицированных в сочетании с ВГС женщин от 18 до 35 лет, проживающих в условиях пенитенциарного учреждения, имеющих равноценные условия труда и быта. Циклоферон назначали 50 больным (группа тЦФ) по 4 таблетки (600 мг) один раз в день по схеме: 1,2,4,6,8,10,13,16,19,22,25 дни лечения, затем по 600 мг один раз в пять дней до 6 месяцев. 50 больных получали плацебо по той же схеме (группа ПЛ). Обследованы 50 здоровых женщин, которые не употребляли ранее наркотики, и 30 доноров.

Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждали в иммуноферментном анализе и иммуноблоте, ВГС — серологически, генотипирование HCV, тест вирусной нагрузки (ВН) с ВИЧ и HCV (количество РНК-копий/мл) в количественной полимеразной цепной реакции. Все больные имели 2В-3А стадию ВИЧ-инфекции (Покровский В.И., 1989) и хронический ВГС. Проводили иммунологическое, биохимическое и гематологическое обследование до начала терапии и через месяц, затем через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения. Результаты клинико-лабораторных исследований обрабатывались статистически.

Результаты исследований и их обсуждение

Генотип HCV был определен у 58 больных (59%) из 98 обследованных ВИЧ-инфицированных. Чаще определялся генотип 3a — у 36 больных (62%), у 19 человек (32%) выявлен генотип HCV (1a, 1b). В двух случаях были миксты (1b+3a и 1a+3a). Исходно высокий уровень ВН HCV (более 1 млн РНК копий/мл) был у 12 (60%) из 20 больных с ВГС (1a, 1b) и лишь у 15 (41%) из 36 пациентов с ВГС (3a) ($p < 0,05$).

Показано положительное влияние длительной терапии ранних стадий ВИЧ-инфекции у НЗЛ. Отмечена стабилизация показателей CD4 клеток на всем протяжении исследования по сравнению с группой ПЛ, где выявлено снижение числа CD4 клеток на 4-23%, а также сдерживание показателей ВН (ВИЧ) у большинства больных в пределах 39000-59000 РНК копий/мл (см. табл.). Так, у ВИЧ-инфицированных с генотипом HCV (1a, 1b) до и после терапии тЦФ уровень CD4 клеток сохранялся на исходном уровне, в группе ПЛ было снижение на 23% и повышение показателей ВН на 90% ($p < 0,05$). Следовательно, циклоферон оказался эффективным при лечении ВИЧ-инфицированных с генотипом HCV (1a, 1b), его действие обусловлено, очевидно, не только противовирусной активностью, но и иммуномодулирующим влиянием препарата.

Эффективность таблеток циклоферона у ВИЧ-инфицированных наркозависимых лиц с учетом генотипа HCV

| Показатели | Сроки обследования | Генотип HCV (1b, 1a) | | Генотип HCV (3a) | |
|---------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | Вид терапии | | | |
| | | тЦФ (<i>n</i> = 11) | ПЛ (<i>n</i> = 9) | тЦФ (<i>n</i> = 16) | ПЛ (<i>n</i> = 20) |
| CD4 (кл./мл) | До лечения | 597 | 808 | 696 | 735 |
| | Через 6 мес. | 599 | 622 (– 23%) | 734 (+ 5,5%) | 705 (– 4%) |
| ВН ВИЧ (коп./мл) | До лечения | 36968 | 33211 | 66332 | 18367 |
| | Через 6 мес. | 39036 (+ 5,6%) | 63333 (+ 90%) | 59381 (– 10,4%) | 47505 (+ 250 %) |
| ВН ВГС (коп./мл) | До лечения | 1665000 | 1686000 | 1341000 | 1245000 |
| | Через 6 мес. | 1461000 (– 12,2%) | 1934000 (+ 14,7%) | 11623000 (+ 21%) | 1377000 (+ 10,6%) |

У больных ВИЧ+ВГС с генотипом HCV (3a) уровень CD4 лимфоцитов после 6 месяцев лечения повышался, а в группе ПЛ снижался (см. табл.). Снижение ВН ВИЧ после лечения составило 10,4% (т.е. подтвержден противовирусный эффект тЦФ на ВИЧ), тогда как в группе ПЛ ВИЧ+ВГС (3a) уровень ВН ВИЧ повышался в 2,5 раза! Меньшее влияние тЦФ оказывали на показатели ВН ВГС. Результаты изучения влияния терапии тЦФ на течение ВГС показали, что количество пациентов, имевших исходно отрицательные значения ВН ВГС, уменьшалось со временем независимо от метода лечения. Количество пациентов с очень высокими значениями ВН ВГС достоверно уменьшалось в 3,6 раза через четыре недели лечения тЦФ по сравнению с группой ПЛ. В этот период лечения зафиксировано умеренное сдерживающее влияние тЦФ на репродукцию HCV. Именно в первые четыре недели пациенты получали по 4 тЦФ один раз каждые два-три дня, а затем один раз в пять дней до завершения 24-недельного курса. Важно отметить, что исходно высокую ВН ВГС (500000 и более) имели 42-50% больных, причем количество РНК HCV более 2 млн копий/мл было у 23-25% этих пациентов. Сочетание ВИЧ-инфекции с высокой ВН ВГС является прогностически неблагоприятным, а также нежелательным фоном для длительной терапии тЦФ.

Показано, что вне обострения ВГС на фоне лечения тЦФ кратность снижения ВН ВИЧ (в 6,4 раза) выше, чем во время обострения гепатита (в 2,5 раза). Степень снижения ВН ВГС и CD4 клеток были сопоставима в сравниваемых группах. В период обострения ВГС показатели РНК HCV в 4,4-4,9 раза выше, чем в фазе ремиссии. Это важно для прогноза течения ВИЧ-инфекции и ВГС и выработки оптимального решения по лечению больных. В группе ПЛ было увеличение ВН ВИЧ и ВГС, снижение числа CD4 клеток, при этом указанные изменения происходили вне связи с фазой ВГС (обострение или вне обострения).

Таким образом, в целом терапия тЦФ переносится больными хорошо, не оказывает нежелательного действия на организм пациентов. Выявлено положительное влияние длительной терапии тЦФ ранних стадий ВИЧ-инфекции у НЗЛ. Оно проявлялось в стабилизации показателей CD4 клеток на определенных этапах исследования по сравнению с группой ПЛ, а также в достоверном снижении ВН ВИЧ и сдерживании показателей ВН (РНК ВИЧ) у большинства больных на протяжении всего срока исследования. При лечении больных ВИЧ+ВГС (3а) отмечено снижение ВН ВИЧ через 6 месяцев лечения тЦФ, тогда как в группе ПЛ уровень ВН ВИЧ достоверно повышался. Однако следует признать, что в целом данная терапия менее эффективна в отношении ВГС у ВИЧ-инфицированных НЗЛ. Сочетание ВИЧ-инфекции с очень высокой ВН ВГС (более 2 млн копий/мл РНК HCV), а также наличие выраженного иммунодефицита (по CD4 клеткам) на фоне высоких показателей ВН ВИЧ является неблагоприятным, а в ряде случаев даже противопоказанным для длительной терапии тЦФ.

Терапия циклофероном, обеспечивая нормализацию иммунной системы и улучшая соматическое состояние пациентов, способствует снижению уровня депрессии у ВИЧ-инфицированных женщин, а именно, ситуационных реакций тревожно-депрессивного круга, диагностируемых методикой Зунга. В то же время устойчивые компоненты депрессивного состояния, отражающие факт пребывания в местах лишения свободы, сохраняются практически без изменений [1].

Выводы

В заключение следует отметить, что, на наш взгляд, убедительно показано противовирусное действие тЦФ на ВИЧ на 12-недельном и особенно 48-недельном сроке терапии. Выявленный эффект совпал по времени с окончанием 12-недельного курса лечения тЦФ (с 36-й по 48-ю недели) после перерыва. В данном случае можно говорить, очевидно, об отсроченной противоретровирусной активности тЦФ по сравнению со сроками проявления эффективности стандартной терапии. Важно, что через 12 недель лечения тЦФ у четырех пациентов (8,6%) ВН ВИЧ была менее 400 копий/мл, т.е. не определялась. В группе ПЛ таких больных было по одному человеку (2,2%) на сроках 4 и 24 недели. Необходимо отметить, что положительное влияние терапии тЦФ выявлено у больных, имевших тяжелую микст-вирусную патологию — ВИЧ-инфекцию в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С. Лечение тЦФ ранних стадий ВИЧ-инфекции может быть альтернативной терапией, которая позволяет стабилизировать показатели клеточного иммунитета, ограничить репликацию ВИЧ, длительно сохранить соматическое здоровье и хорошее качество жизни пациента.

1. Коваленко С.Н., Кокшарова Е.П., Соловьева С.Л. // Вестник СПбГМА им. И.И.Мечникова. 2003. №3. С.148-151.
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции: Практическое руководство. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. 91 с.
3. Аспель Ю.В., Алексеева Л.Е., Исаков В.А. и др. Циклоферон (таблетированная форма) в клинической практике. СПб., 2000. 151 с.
4. Исаков В.А., Коваленко А.Л., Аспель Ю.В. // Лечащий врач. 1999. №5. С.34-36.
5. Кокшарова Е.П., Исаков В.А., Рахманова А.Г. и др. Эффективность циклоферона в терапии ВИЧ-инфекции // Актуальные вопросы инфекционной патологии. Мат. науч.-практ. конф. В.Новгород, 2004. С.61-66.