

## [КОНЪЮНКТУРА И ИССЛЕДОВАНИЯ]

Н.ДЮЩУК, д.м.н., проф., академик РАМН, О.О.ЗНОЙКО, к.м.н.,  
Московский государственный медико-стоматологический университет

# Интерферон в лечении

## ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

### В РАЗДЕЛЕ

### ЕСТЬ ЛИ ШАНС У НЕ ОТВЕТИВШИХ НА ЛЕЧЕНИЕ?

Система интерферона — один из ключевых факторов неспецифической резистентности организма человека. Интерферон (ИФН) принадлежит к классу индуцибельных белков клеток позвоночных, которые в организме выполняют контрольно-регуляторные функции, направленные на сохранение клеточного гомеостаза. Важнейшие из этих функций — антивирусная, противоопухолевая, иммуномодулирующая и радиопротекторная. Основной биологический эффект ИФН — подавление синтеза вирусных белков.

**И**нтерфероны видоспецифичны: каждый биологический вид продуцирует свои собственные ИФН, похожие по структуре и свойствам, но не проявляющие антивирусное действие в условиях организма другого вида.

Существует 4 типа ИФН: альфа (ИФН $\alpha$ ) (в основном продуцируется лейкоцитами), бета (ИФН $\beta$ ) (синтезируется в основном фибробластами), омега (ИФН $\omega$ ) (изучается с недавнего времени) и гамма (ИФН $\gamma$ ) (продукт стимулированных лимфоцитов). Различают интерфероны I типа —  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\omega$  (синтезируются большинством клеток в ответ на их контакт с вирусами, молекулами двухцепочечной РНК, полинуклеотидами), представляющие собой простую цепь аминокислот, и интерфероны II типа (ИФН $\gamma$ ), активирующиеся различными индукторами, продуцируемые Т-

лимфоцитами и натуральными киллерами и представляющие собой двойные цепи аминокислотных последо-



вательностей. Наиболее изучено семейство альфа-интерферонов. Все известные 13 генов, кодирующие субтипы ИФН $\alpha$ , кластрируются в одном регионе на широком плече 9 хромосомы.

Для того чтобы запустился антивирусный каскад биохимических процессов, необходим сигнал от инфицированной клетки, и этим сигналом является образование двухцепочечной РНК в процессе вирусной репликации (рис.).

ИФН I типа не проникают в клетки, а взаимодействуют со специфическим мембранным рецептором, этот контакт индуцирует внутриклеточный сигнал, передающий информацию от мембраны клетки на ее ДНК. ИФН активирует гены, некоторые из которых кодируют образование продуктов с прямым антивирусным действием — протеинкиназы (ПК) и 2',5' — олигоденилатсинтетазы (ОАС). Медицинские препараты ИФН делятся на природные и рекомбинантные (табл. 1). В лечении хронического гепатита С (ХГС) применяются в основном генно-инженерные рекомбинантные альфа-интерфероны, т.к. их эффективность, профиль безопасности и побочные действия наиболее изучены и описаны во многих рандомизированных исследованиях.

К 1997 г. были разработаны и начали проходить клинические испытания рекомбинантные пэгИФН — альфа-интерфероны, молекулы которых фиксированы на матрице из полиэтиленгликоля. Данные препараты, помимо удобства введения (1 раз в неделю), показали еще и большую эффективность в лечении



Академик РАМН, профессор Н.Д. Юшук.

ХГС в комбинации с рибавирином и такой же профиль безопасности, как стандартные интерфероны. В настоящее время в России зарегистрировано два таких интерферона: ПегИнtron (пэгИФН  $\alpha 2b$ ) и Пегасис (пэгИФН  $\alpha 2a$ ).

Более чем 20 лет назад, в 1983 г., началось первое исследование возможностей терапии ХГС интерфероном альфа. Вирус гепатита С (ВГС) тогда не был еще идентифицирован, диагноз ставился методом исключения гепатита А и гепатита В и звучал как «вирусный гепатит ни А ни В». Постепенно были разработаны оптимальная схема терапии интерфероном — 3 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 24—48 недель. Идентификация ВГС и внедрение в клиническую практику определения рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволили оценить эффективность терапии и показать, что

оптимальной является терапия в течение года (48 недель). Однако противовирусный эффект лечения регистрировался только у 30% больных на фоне лечения и далее у 50% из числа ответивших на лечение развивалось обострение в течение 6 мес. наблюдения после отмены терапии. Таким образом, устойчивый вирусологический ответ регистрировался только у 15% пациентов. Начиная с 1995 г. стала применяться комбинированная терапия ИФН и нуклеозидным аналогом рибавирином, которая значительно повысила частоту устойчивого вирусологического ответа у больных ХГС (38—43% в среднем, 28—31% при генотипе ВГС 1 и 64—69% при генотипах ВГС 2 и 3). Дальнейший прогресс в эффективности лечения был достигнут с началом применения пегилированных интерферонов, которые показали преимущество в лечении как в виде монотерапии, так и в комбинации с рибавирином перед стандартными короткоживущими интерферонами (эффективность 42—46% при генотипе ВГС1 и 76—80% при генотипах 2 и 3). Таким образом, через 20 лет от первых шагов в лечении интерфероном достигнуты значительные успехи в лечении ХГС, позволившие в среднем повысить эффективность терапии с 15 до 54—61%. Известно, что применение пегинтерферона с рибавирином позволяет добиться эффекта у 34—40% больных, не ответивших на стандартный ИФН с рибавирином.

Однако значительное число больных по-прежнему не отвечают на современную терапию, в то время как альтернативы интерферону в лечении ХГС пока нет.

#### ВИРУС ГЕПАТИТА С И ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

Известно, что в основе повреждающего действия ВГС на печень лежит формирование фиброза печени. Вирус гепатита С, вызывая хроническое воспаление печени, в течение нескольких лет или



ТАБЛИЦА 1 Медицинские препараты интерферона

| Типы ИФН           | Препараты                                                    |
|--------------------|--------------------------------------------------------------|
| Природные ИФН      |                                                              |
| ИФН $\alpha$       | Лейкоцитарный ИФН человека, Эгиферон, Вэллферон, Лейкинферон |
| ИФН $\beta$        | Фибробластный ИФН человека, Ферон                            |
| ИФН $\gamma$       | Иммунный ИФН человека — ИФН $\gamma$                         |
| Рекомбинантные ИФН |                                                              |
| ИФН $\alpha 2$ А   | Реаферон, Роферон А, Виферон, Реальдирон                     |
| ИФН $\alpha 2$ В   | Инtron А, Инрек                                              |
| ИФН $\alpha 2$ С   | Берофор                                                      |
| ИФН $\beta$        | Рекомбинантные $\beta$ -фероны (бета-фероны)                 |
| ИФН $\gamma$       | Рекомбинантные $\gamma$ -фероны (гамма-фероны)               |

Источник: Медицинская микробиология, под ред. В.И.Покровского и О.К.Поздеева, 1999 г.

десятилетий может привести к конечной стадии фиброза печени (циррозу) и гепатоцеллюлярной карциноме. Скорость прогрессии фиброза печени при ХГС индивидуальна у каждого человека и зависит от множества факторов (возраст на момент заражения, ожирение, злоупотребление алкоголем, ко-инфекция ВИЧ и ГВ, пол и т.д.). В настоящее время не существует надежных методов, кроме биопсии печени, позволяющих оценить и предсказать скорость перехода фиброза печени из одной стадии в другую. В связи с этим, согласно рекомендациям консенсуса 2002 г., принятого в Париже, противовирусное лечение должно назначаться пациентам ХГС с наличием РНК ВГС в крови и с признаками гистологического поражения печени, выявленного при морфологическом исследовании пунктата. В случае выявления фиброза 2-й или 3-й стадии и 4-й стадии фиброза (цирроза) лечение показано вне зависимости от степени активности некротических и воспалительных процессов в печени. В консенсусе обсуждается вопрос о том, как далее осуществлять лечение больного с выраженным фиброзом 3–4-й стадии, если не получено ответа на современную противовирусную терапию:

«После первичного курса лечения при отсутствии вирусологического ответа может быть назначена поддерживающая терапия ИФН для замедления прогрессии заболевания (во Франции это не является показанием для назначения лечения). Вопрос о проведении поддерживающего лечения может быть рассмотрен только у пациентов с наличием биохимических маркеров ответа (нормализация или значительное снижение уровня трансаминаз) на первичный курс терапии. Однако эффективность этой стратегии лечения еще нуждается в подтверждении, и пациенты, которым проводится такого рода терапия, должны, по возможности, участвовать в клинических испытаниях».

Также обсуждается вопрос о повторном курсе терапии в целом: «В настоящее время данных для того, чтобы у пациентов с рецидивом заболевания после комбинированной терапии применять стандартный ИФН или пэгИФН, недостаточно».

Таким образом, оптимальная дальнейшая терапия у такой сложной категории пациентов, как «неотвечившие на лечение», к настоящему моменту не разработана.

#### МЕХАНИЗМ АНТИВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ИФН $\alpha$ ПРИ ХГС

Точный механизм антивирусного эффекта лечебных препаратов ИФН $\alpha$  при хроническом гепатите С не совсем ясен.

Известно, что он усиливает и интенсифицирует транскрипцию генов, отвечающих за продукцию протеинов с антивирусной активностью (интерферониндуцированные ПК и ОАС), которые, в свою очередь, регулируют продукцию и активность других цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ). Сигналы, запускающие антивирусное действие ИФН $\alpha$ , представляют собой каскад событий, следующих за контактом молекулы интерферона- $\alpha$  с рецептором на мембране клетки: активация сигнального трансдьюсера и активатора транскрипционного фактора (СТАТ-протеины), перемещение СТАТ-протеинов в ядро клетки, где они запускают экспрессию множества генных продуктов, которые осуществляют антивирусное действие — блокирование синтеза вирусных белков (*рис.*). Прямой антифибротический эффект интерферона в случае получения стойкого вирусологического ответа связан с элиминацией вируса из организма и блокированием всех запускающих воспаление и фиброгенез процессов.

Интерферониндуцированная протеинкиназа (ПК) — ключевой компонент, определяющий антивирусный эффект интерферона, но уязвимость этого фермента определяет в то же время и один из факторов резистентности ВГС к действию ИФН.

Для того чтобы существовала продуктивная хроническая инфекция, вирус должен установить блок интерферониндуцированного каскада, влияющего на вирусную репликацию, и блокировать функцию ПК. Ограниченная эффективность интерферона в борьбе с вирусом гепатита С может быть объяс-

нена способностью ВГС подавлять функцию ПК. Оболочечный белок ВГС Е2 содержит последовательность, идентичную фосфорилиционному сайту ПК. Е2 ингибирует киназную активность ПК и тем самым блокирует синтез антивирусных протеинов, запущенный интерфероном альфа.

#### МЕХАНИЗМ НЕПРЯМОГО АНТИФИБРОТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ИНТЕРФЕРОНА

Основу формирования фиброза печени составляет процесс фиброгенеза — избыточный синтез компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). Фиброгенез активируется рядом повреждающих факторов: гепатотропными вирусами, алкоголем и т.д., активирующих звездчатые клетки печени, которые, в свою очередь, активируют цепь реакций по выработке цитокинов, стимулирующих фиброгенез — росттрансформирующий фактор- $\beta$  (РТФ $\beta$ ), ФНО, ИЛ-1 и т.д. Активированные звездчатые клетки начинают функционировать как фибробласты и синтезировать в большом количестве компоненты ВКМ, основу которого составляет коллаген. Механизм непрямого действия ИФН на процесс фиброгенеза в печени во многом неясен. В экспериментальных моделях на культурах клеток и на животных показано, что ИФН $\alpha$  ингибирует продукцию коллагена и уменьшает уровень матричных РНК, как коллагена I типа, так и РТФ $\beta$  — основного цитокина, стимулирующего синтез как коллагена, так и других компонентов ВКМ. При исследовании сывороточного содержания РТФ $\beta$  у больных ХГС с различными стадиями фиброза показано, что содержание этого цитокина четко коррелирует со степенью выраженности фиброза печени.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ АНТИФИБРОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИНТЕРФЕРОНА

Влияние как монотерапии интерфероном, так и комбинированной терапии ИФН и рибавирином на улучшение гистологической картины в печени описано неоднократно. В основном в ис-

следованиях демонстрируется прямая связь стойкого вирусологического ответа на терапию с уменьшением индекса воспаления и индексом фиброза печени. Только в одном рандомизированном исследовании (Shiffman M.L., 1999) на относительно небольшой группе больных ХГС исследовано антифибротическое действие интерферона у лиц без вирусологического ответа на лечение. В изучаемую группу было включено 53 пациента, у которых после 24 недель терапии ИФН продолжала определяться в крови РНК ВГС, но отмечалось улучшение показателей гистологии печени. Затем 27 пациентам лечение было продолжено еще на 24 мес., а 26 пациентов продолжали наблюдаться при отсутствии лечения. Всем пациентам была выполнена пункционная биопсия печени до лечения, через 6 мес. лечения и через каждые 12 мес. после второй биопсии. В группе больных с отменной терапией через 6 мес. было отмечено повышение активности гепатита и возврат к исходному уровню активности на фоне повышения печеночных трансаминаз. Средний индекс фиброза повысился с 2,2 до 2,4, и у 30% больных ухудшилась гистология печени по сравнению с показателями, зарегистрированными через 6 мес. терапии. У больных, получавших терапию в течение 30 мес., несмотря на отсутствие вирусологического ответа, средний индекс фиброза уменьшился с 2,5 до 1,7, и у 80% было зарегистрировано улучшение показателей гистологии печени.

Несмотря на большой объем проведенных клинических испытаний различных схем противовирусной терапии, в настоящее время нет четких представлений о том, можно ли рекомендовать какую-либо схему терапии для профилактики развития цирроза печени у лиц, резистентных к противовирусной терапии. Главный же вопрос для клиницистов в отношении этой категории больных стоит так: как вести (наблюдать и лечить) больных с различными стадиями фиброза, у которых современная комбинированная терапия оказалась неэффективной? В этой связи представляет большой интерес уникальное сравнительное исследование T.Poynard, J.McHutchison, M.Manns и

C.Trepo (2002), в котором объединены результаты 4-х рандомизированных исследований по лечению 3010 больных, ранее не получавших терапию интерфероном. Включенным больным проводили биопсию печени до и после терапии. Были сопоставлены 10 схем терапии, включающие как моно-ИФН $\alpha$ 2b терапию, так и комбинированную терапию ИФН $\alpha$ 2b с рибавирином. Эффект лечения оценивали на основании процента больных, у которых уменьшился некроз и воспаление (шкала METAVIR) по крайней мере на 1 степень и индекс фиброза (METAVIR) на 1 стадию. Эффект терапии анализировался как у больных с элиминацией вируса после лечения, так и у пациентов с отсутствием вирусологического ответа на лечение. Оценивалась скорость прогрессирования фиброза печени до лечения (отношение индекса фиброза при первой биопсии к расчетной длительности инфекции в годах), а также до и после лечения (отношение между разницей индексов фиброза METAVIR во втором и первом биоптатах печени и интервалом времени между двумя биопсиями в годах).

Характеристика схем применяемой терапии представлена в *таблице 2*.

Данные о влиянии терапии на прогрессирование фиброза печени и активность болезни представлены в *таблице 3*.

У пациентов с устойчивым вирусологическим ответом частота прогрессирования фиброза (7%) была ниже, чем у больных с рецидивом инфекции (17%) или отсутствием ответа на лечение (21%) —  $p < 0,001$  для обоих сравнений. При сравнении больных с рецидивом и отсутствием ответа на лечение различия также были статистически значимыми.

Очень важным результатом данного исследования является установление того факта, что у пациентов, ответивших и не ответивших на лечение, скорость прогрессирования фиброза после терапии во всех случаях была ниже, чем исходная ( $p < 0,001$ ), но этот показатель достоверно отличался у больных, ответивших и не ответивших на лечение ( $p < 0,001$ ), и, конечно, скорость прогрессирования была выше у не ответивших на терапию.

Во всех группах выявлена значимая связь между изменениями активности гепатита и индексом фиброза. По сравнению с другими схемами терапии, комбинация ПЭГ 0,5 и рибавирина 48 недель оказывала более выраженное влияние на фиброз и активность гепатита у больных, не ответивших на терапию (*табл. 4*).

У больных, получавших пэгИФН 0,5 и рибавирин в стандартной дозе в течение 48 недель, частота прогрессирования фиброза была достоверно ниже, чем у больных, получавших 24 или 48-недельную терапию интерфероном ( $p = 0,04$  и  $p < 0,0001$  соответственно). Эта же схема продемонстрировала наибольшее воздействие на динамику уменьшения активности гепатита у больных без устойчивого ответа на лечение, и степень этого воздействия достоверно отличалась по сравнению с другими схемами лечения.

Авторы подчеркивают, что, невзирая на то, что у больных, не ответивших на лечение, обратное развитие фиброза наблюдалось реже, а его прогрессирование встречалось чаще, чем у лиц, ответивших на терапию, было бы неправильно делать вывод о том, что комбинированная терапия или монотерапия интерфероном бесполезна при отсутствии вирусологического ответа. Это подтверждается результатами данного исследования, показавшими, что интерферон замедляет естественное прогрессирование фиброза у больных, не ответивших на терапию (скорость прогрессирования фиброза после лечения ниже расчетной до лечения).

В обсуждаемом исследовании авторами приводятся сравнительные данные мета-анализа рандомизированных исследований и исследований с «историческим контролем», демонстрирующие, что даже первая зарегистрированная схема терапии (ИФН 3 МЕ 3 раза в неделю 24 недели) оказывала влияние на естественное течение ХГС. При ретроспективном анализе 70 больных, не получавших лечение (когда ИФН еще не был зарегистрирован), при повторной биопсии печени было отмечено прогрессирование фиброза в большинстве случаев — 65%, в то время как в обсуждаемом исследовании 24-недельная мо-

нотерапия ИФН сопровождалась прогрессированием фиброза лишь у 24% больных. Исследователи подчеркивают, что, учитывая клиническое значение ИФН-терапии в предупреждении нарастания фиброза и осложнений цирроза даже на фоне сохраняющейся виремии, прежде чем завершить лечение, необходимо тщательно оценить его антифибротический и гистологический эффекты, особенно у больных со значительным фиброзом. Понятны возражения авторов против слишком быстрого прекращения ИФН-терапии у больных без устойчивого ответа на нее.

Ретроспективный анализ результатов 4-х рандомизированных исследований позволил авторам рекомендовать две схемы поддерживающей терапии: монотерапию ПЭГ 1,0, которая была самой простой и хорошо переносимой схемой, и комбинацию ПЭГ 0,5 и рибавирина, которая оказывала наибольшее влияние на некротические, воспалительные и фибротические изменения в печени у пациентов, не ответивших на лечение. Однако эти схемы требуют дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

Существенным недостатком обсуждаемого выше исследования является невозможность оценить длительность благотворного влияния ИФН-терапии на гистологию печени, т.к. биопсии выполнялись только до начала терапии и после окончания лечения, поэтому остается неясным, как долго сохраняется антифибротическое действие ИФН-терапии у не ответивших на лечение. Безусловно, значительным сдерживающим фактором оценки длительности антифибротического действия противовирусной терапии является необходимость выполнения нескольких биопсий печени пациенту в течение какого-то количества лет. В последние 10 лет активно изучается возможность неинвазивного мониторинга фиброза печени с помощью тест-систем, в основу которых положены антитела к компонентам внеклеточного матрикса (гиалуроновая кислота, коллаген IV типа, N-терминальный пептид коллагена III типа (P-III-P), матричные металлопротеиназы, ингибиторы матричных металлопротеиназ), или факторам, активирую-

**ТАБЛИЦА 2** Характеристика схем лечения больных, рандомизированных в 4-х исследованиях

| Характеристика                                                                  | Всего пациентов | Число парных биопсий |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
| ИФН 24 недели*                                                                  | 231             | 176                  |
| ИФН 48 недель                                                                   | 806             | 540                  |
| ИФН + рибавирин 24 недели                                                       | 509             | 383                  |
| ИФН + рибавирин 48 недель                                                       | 1011            | 658                  |
| пЭГИФН 0,5 48 недель                                                            | 315             | 198                  |
| пЭГИФН 1,0 48 недель                                                            | 297             | 178                  |
| пЭГИФН 1,5 48 недель                                                            | 304             | 177                  |
| ПЭГ 0,5 + рибавирин 48 недель                                                   | 514             | 361                  |
| ПЭГ 1,5 + рибавирин высокая доза 48 недель                                      | 511             | 339                  |
| ПЭГ 1,5-рибавирин низкая доза 48 недель                                         |                 |                      |
| * Группа больных, получавших данную схему лечения, была принята за контрольную. |                 |                      |

щим фиброгенез (ространсформирующий фактор β). Продемонстрирована высокая диагностическая значимость данных маркеров как в диагностике фиброза печени (корреляция степени повышения активности указанных маркеров со степенью фиброза), так и в оценке атифибротического эффекта противовирусного лечения. В этой связи очень актуальна работа, выполненная японскими авторами (Abe S., 2003), в которой оценивается антифибротический эффект высоких доз интерферона α2b (10 МЕ ежедневно в течение 14 дней, затем 3 раза в неделю в течение 24 недель) у 80 больных ХГС за 5-летний период наблюдения после отмены терапии. Параллельно с биопсией печени до и после лечения у больных исследовали содержание в крови P-III-P и коллагена IV типа. Биопсию выполняли до лечения, через 6 мес. после начала терапии, через год после окончания терапии и через 5 лет и более после отмены терапии. В исследовании продемонстрирована четкая корреляция между степенью повышения сывороточных маркеров фиброза и индексом фиброза и стойкое уменьшение выраженности фиброза печени в течение 5 лет у больных как с устойчивым ответом, так и с частичным ответом (биохимическим) и у категории больных, не ответивших на лечение ИФН. Авторы предлагают пересмотреть показания к монотерапии интерфероном и рекомендуют применять ИФН-терапию у больных ХГС независимо от вирусоло-

гического ответа для предотвращения прогрессии ХГС в цирроз печени, однако воздержались от рекомендаций определенных схем длительности и дозирования ИФН. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение оптимального режима ИФН-терапии у лиц, не ответивших на различные схемы терапии, и значительно обнадеживает возможность неинвазивного мониторинга антифибротического эффекта интерферона без применения многократных биопсий печени у пациента. Это особенно важно для той категории больных, у которой, несмотря на проводимую терапию, идет прогрессия фиброза. Конечно, такой мониторинг оправдан с экономической точки зрения, т.к. исследование маркеров фиброза в динамике позволит понять, когда терапию следует прервать и когда возобновить, и тем самым избежать необоснованных экономических затрат и осложнений ИФН-терапии.

Результаты, сходные с полученными S.Abe, были опубликованы ранее S.Guerret в 1999 г. в работе, посвященной изучению эволюции фиброза печени у 24 больных ХГС, не ответивших на лечение интерфероном или давших обострение в течение 6 мес. после отмены лечения. Больным трижды выполняли биопсию печени: до лечения, через 1 год и через 5 лет от первой биопсии. Курс терапии составлял 6 мес. у 13 пациентов и 12 мес. у 11 пациентов (применение ИФН α2b 3 раза в неделю). В гистологии печени оценивался не толь-

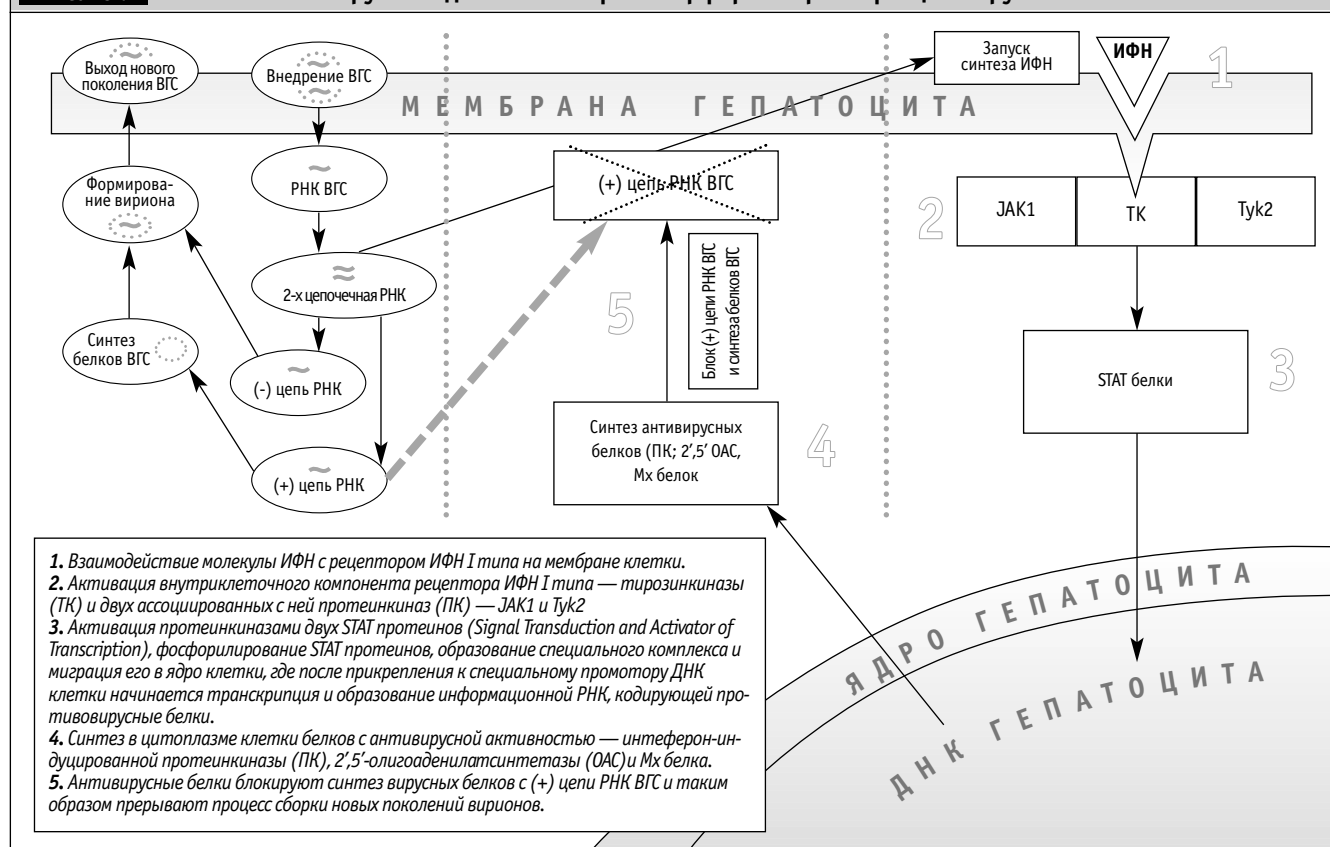
**ТАБЛИЦА 3** Влияние противовирусной терапии на показатели гистологии печени

| Группы            | Число больных | Влияние терапии на прогрессирование фиброза |              |           | Влияние терапии на активность болезни |              |           |
|-------------------|---------------|---------------------------------------------|--------------|-----------|---------------------------------------|--------------|-----------|
|                   |               | улучшение                                   | стабилизация | ухудшение | улучшение                             | стабилизация | ухудшение |
| Все больные       | 3010          | 590 (20%)                                   | 1955 (65%)   | 465 (15%) | 1660 (55%)                            | 924 (31%)    | 426 (14%) |
| Устойчивый ответ  | 1094          | 277 (25%)                                   | 740 (68%)    | 77 (7%)   | 944 (86%)                             | 131 (12%)    | 19 (2%)   |
| Рецидив           | 464           | 74 (16%)                                    | 311 (67%)    | 79 (17%)  | 200 (43%)                             | 168 (36%)    | 96 (21%)  |
| Отсутствие ответа | 1452          | 239 (17%)                                   | 904 (62%)    | 309 (21%) | 516 (36%)                             | 625 (43%)    | 311 (21%) |

**ТАБЛИЦА 4** Влияние комбинации пэгинтерферона и рибавирина на прогрессирование фиброза (между двумя биопсиями) у больных без устойчивого вирусологического ответа или с рецидивом

| Группы                      | Число больных | Улучшение | Без изменений | Ухудшение |
|-----------------------------|---------------|-----------|---------------|-----------|
| ПЭГ 1,5 + рибавирин         | 140           | 25 (18%)  | 77 (55%)      | 38 (27%)  |
| высокая доза 48 нед.        | 43            | 8 (19%)   | 27 (62%)      | 8 (19%)   |
| низкая доза 48 нед.         | 97            | 17 (17%)  | 50 (52%)      | 30 (31%)  |
| ПЭГ 0,5 + рибавирин 48 нед. | 167           | 35 (21%)  | 107 (64%)     | 25 (15%)  |
| ИФН + рибавирин 48 нед.     | 324           | 54 (17%)  | 207 (64%)     | 63 (19%)  |
| ИФН + рибавирин 24 нед.     | 252           | 42 (16%)  | 163 (65%)     | 47 (19%)  |
| пэгИФН 1,5 48 нед.          | 125           | 18 (14%)  | 80 (64%)      | 27 (22%)  |
| пэгИФН 1,0 48 нед.          | 130           | 22 (17%)  | 79 (61%)      | 29 (22%)  |
| пэгИФН 0,5 48 нед.          | 157           | 27 (17%)  | 98 (62%)      | 32 (20%)  |
| ИФН 48 нед.                 | 454           | 69 (15%)  | 298 (66%)     | 87 (19%)  |
| ИФН 24 нед.                 | 167           | 21 (12%)  | 106 (64%)     | 40 (24%)  |

**РИСУНОК** Механизм антивирусного действия альфа-интерферона при инфекции вирусом гепатита С



ко индекс фиброза, но и концентрация коллагена морфометрическим методом. В результате авторами было показано, что у 67% пациентов изучаемой группы через 5 лет после отмены терапии наблюдалась регрессия фиброза по показателям индекса фиброза, а содержание коллагена в биоптате достоверно уменьшилось у всех пациентов. Однако более выраженным эффектом оказался в группе пациентов, получивших терапию ИФН в течение 12 мес. Примечательно, что авторами подчеркивается отсутствие зависимости антифибротического эффекта ИФН от начальной стадии фиброза до лечения. Поскольку в настоящее время нет результатов рандомизированных исследований по антифибротическому эффекту ИФН-терапии у повторно леченных больных, ранее не ответивших на первый курс противовирусной терапии, нет и официально рекомендуемых схем терапии этой категории больных. Главные вопросы, которые предстоит решить в таких исследованиях, — это схема выбора (монотерапия или комбинированная терапия) и длительность курсового поддерживающего лечения. Предварительные результаты всех проведенных ранее исследований говорят о том, что, очевидно, наиболее эффективной будет поддерживающая терапия пегилированными интерферонами или в виде монотерапии, или в комбинации с рибавирином. Однако нельзя сбрасывать

со счетов и терапию короткоживущими интерферонами, т.к. они существенно дешевле, а профиль безопасности у них не уступает пегилированным интерферонам. В связи с назревшей необходимостью стандартизировать «поддерживающую» терапию больных, не ответивших на первый курс комбинированной противовирусной терапии, в последние годы активно изучается возможность «поддерживающей» терапии интерфероном в низких дозах у больных, не ответивших на лечение, с целью профилактики прогрессирования заболевания в цирроз печени. В настоящее время проводятся два крупных рандомизированных исследования III фазы, в которых изучается эффективность длительной (4 года) поддерживающей терапии пегинтерфероном. В исследовании HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long Term Treatment Against Cirrhosis), спонсором которого является Национальный институт здоровья США, изучается пегинтерферон альфа-2а, а в исследовании EPIC-3 пегинтерферон альфа-2b. Целью обоих исследований является определение переносимости и эффективности длительного применения пегинтерферона по отдельности или в комбинации с рибавирином у больных с отсутствием вирусологического ответа на предыдущий курс терапии. В исследовании HALT-C, начатое в июне 2000 г., планируется включить 1350 ВГС РНК-положительных взрослых боль-

ных ХГС с выраженным фиброзом или циррозом печени, не ответивших на терапию интерфероном, интерфероном в комбинации с рибавирином или пегинтерфероном. Больные ХГС будут получать пегинтерферон альфа-2а 180 мкг и рибавирин 1000—1200 мг в сутки в течение 6 мес.; если будет получен ответ, лечение будет продолжено еще в течение 6 мес. Пациенты, у которых не удастся получить ответ через 6 мес. терапии, будут рандомизированы, и первая группа начнет поддерживающую терапию пегинтерфероном альфа-2а в течение 3,5 лет, а вторая группа останется без лечения. Важной задачей, которую предстоит решить в этом исследовании, является оценка эффективности «поддерживающей» терапии в профилактике развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и необходимости трансплантации печени. Предварительные результаты этого исследования показали, что на повторное лечение пегинтерфероном и рибавирином часть больных отвечает с развитием вирусологического ответа. Во второй части HALT-C будет изучено влияние поддерживающей терапии пегинтерфероном альфа-2а на течение болезни печени у больных, у которых не удастся добиться элиминации HCV РНК.



*Список использованной литературы  
Вы можете запросить в редакции.*

## «Наятокс» - мазь на основе яда кобры

Мазь «Наятокс» — единственное на российском рынке лекарственное средство, главным действующим веществом которого является яд кобры.

Препарат обладает местно-раздражающим и обезболивающим (отвлекающим) действием. Мазь «Наятокс» применяют наружно при артритах различной этиологии, невралгии, миалгии, радикулите, ишиасе и других заболеваниях опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болевым синдромом.

**Состав:** яд кобры обыкновенной, сухой 12 МЕД, метилсалицилат 4 г, камфора 3 г, масло эвкалиптовое 2 г. Вспомогательные вещества вазелин 81 г, воск пчелиный 10 г.

Эксклюзивный дистрибьютор ЗАО «ДОМИНАНТА-СЕРВИС», тел. 101-28-84/85

Вы можете приобрести препарат у дистрибьюторов: «СИА-Интернейшнл», ЦВ «Протек», «Морон», «Катрен», «Хелс-М», «ПрофитМед», «Арал Плюс», «Волгофарм», «Галафарм», «Империя-Фарма», «Медчеста-Фарм», «ФК Пульс», «АС-БИОРО».

Производитель: Центральная Фармацевтическая Компания №24 МЕКОФАР, Вьетнам



Регистрационный номер: П 014346/01-2002  
(от 16/08/2002 г.) Товар сертифицирован.