

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

**А.К. Токмалаев, В.В. Макашова, А.И. Флоряну,
М.А. Яковенко, А.И. Круглова, Г.М. Кожевникова,
Г.А. Шипулин, В.П. Голуб**

Кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, 117198 Москва, Россия

Проведена оценка терапевтической эффективности лечения больных хроническим вирусным гепатитом С. Под наблюдением находилось 85 больных в стадии репликации вируса. На фоне введения противовирусных препаратов (моно- и комбинированная терапия) в динамике изучали клинические, лабораторные данные, показатели клеточного иммунитета, системы интерферона, вирусную нагрузку. У пациентов с генотипом 3а лечение было эффективным в 25 % случаев применения монотерапии Реафероном и в 47 % случаев при проведении комбинированной терапии интерфероном и рибавирином. У пациентов, инфицированных генотипом 1в, к окончанию лечения вирус методом ПЦР не обнаружен у 56 % обследованных. В контрольной группе спонтанной элиминации вируса не наблюдали.

Заболеваемость вирусными гепатитами во всех странах мира держится на стабильно высоком уровне. Последние десятилетия характеризовались изменениями этиологической структуры вирусных гепатитов: снижением заболеваемости вирусным гепатитом А, ростом числа случаев парентеральных гепатитов (В, С, Д) и микст-форм, исходом которых нередко становятся хронические гепатиты. Частота хронизации вирусного гепатита С, например, составляет 70-85 %, а микст-гепатита Д — до 90 %. Вирусный гепатит С является основной причиной развития хронических заболеваний печени с медленным прогрессирующим течением и риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1; 8; 10].

Повреждения печени при вирусных гепатитах В и С, наряду с прямым цитопатическим действием возбудителя, обусловлены изменениями, связанными с иммунным ответом организма человека. Учитывая эти факторы, основу этиотропной терапии хронического вирусного гепатита С (ХВГС) составляют препараты интерферона (ИФН). Стандартом лечения в конце XX века была монотерапия. Однако эффективность лечения, по данным различных исследователей, не превышала 40-50 %, независимо от дозы интерферона (по 3 или 6 млн. ЕД через день) и длительности терапии (в течение 6 или 12 месяцев). Через 6 месяцев после окончания лечения стойкий вирусологический ответ сохранялся лишь у 10-20 %. Кроме того, у 50-90 % больных в течение 4-5 лет после отмены препарата наблюдается клинко-лабораторное повторное обострение [2; 4; 6]. В последние годы открылись новые возможности повышения эффективности лечения ХВГС с применением рекомбинантного альфа-ИНФ пролонгированного действия — пегилированных ИФН Пег-

сиса (ПЭГ-ИНФ-альфа 2а) и Пегинтрона (ПЭГ-ИФН-адьфа 2в) в комбинации с рибавирином. Это позволило повысить эффективность терапии в 2 раза [3; 4; 7; 9].

Однако применение любых препаратов ИФН сопряжено с большим количеством нежелательных явлений и побочных реакций. Кроме того, высока стоимость лекарственных средств. Таким образом, очевидна необходимость поиска решения проблемы. В этих условиях особую важность приобретают исследования, посвященные изучению терапевтической эффективности отечественных противовирусных препаратов. Исследования, проведенные в течение 1997-2000 гг. на кафедре инфекционных болезней РУДН [5], показали, что первичный вирусологический ответ на терапию ХВГС отечественными препаратами Виферон и Реаферон составили 36 и 37 %, устойчивый ответ зарегистрирован в 30 и 26 % случаев соответственно. В контрольной группе спонтанная элиминация вируса не наблюдалась. Эти результаты полностью согласовывались с данными литературы на тот период.

С 2004 года по настоящее время проводится научная работа по изучению сравнительной эффективности моно- и комбинированной терапии больных ХВГС с целью выработки наиболее оптимальной схемы лечения с учетом клинической и экономической эффективности.

Под наблюдением находились 85 больных ХВГС (70 мужчин и 15 женщин), средний возраст которых составил 33,5 лет. У всех обследованных больных был диагностирован ХВГС в стадии репликации, что подтверждено наличием РНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для решения поставленных задач помимо общепринятых клинических и биохимических методов исследования (содержание билирубина, активность трансаминаз, щелочной фосфатазы, гаммаглобулинотранспептидазы и др.) изучали показатели системы иммунитета и интерферона, результаты определения вирусной нагрузки, генотипов вируса. Определяли абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD3+, CD4+, CD8+, В-лимфоцитов — CD22+, количество НК-клеток с помощью моноклональных антител методом проточной цитометрии. Циркулирующие комплексы выявляли методом преципитации полиэтиленгликолем 6000. Исследование интерферонового статуса проводили методом Григорян С.С. (1991), определяли количество сывороточного ИФН, уровень продукции альфа-ИФН лейкоцитами, уровень продукции гамма-ИФН. Определение показателей системы иммунитета и геннодиагностические методы проводили в ЦНИИ эпидемиологии МЗ СР РФ, титрование ИФН — в лаборатории интерферонов НИИ эпидемиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН.

Состояние клеточного иммунитета исследовали до назначения терапии, через 6 и 12 месяцев наблюдения. Интерфероновый статус и вирусную нагрузку определяли перед назначением препаратов, и далее с интервалом в 3 месяца. Стандартное клинико-лабораторное обследование проводилось ежемесячно.

Учитывая клинико-лабораторные данные, количественное определение РНК вируса ГС в крови, генотип возбудителя, согласно международным рекомендациям консенсуса по лечению ВСГ обследуемым больным была назначена противовирусная терапия, основу которой представляли отечественные препараты интерферонового ряда. Первую группу составили 20 больных, получавшие монотерапию Вифероном (11 человек) и Реафероном (9 человек). В этой группе все обследованные имели генотип 3а. Во вторую группу (57 человек) вошли пациенты, которым назначена комбинированная терапия интерфероном и противовирусным препаратом Рибавирином (Рибамидил). При генотипировании возбудителя у 37 пациентов обнаружен генотип 3а, у 20 — генотип 1в. Контрольная группа из 8 человек получала

плацебо (генотип 1в — у 3 человек, генотип 3а — у 5). Схема лечения и методы введения были стандартными, длительность лечения у больных с генотипом 3а составила 6 месяцев, с генотипом 1в — 12 месяцев.

Побочные явления в виде лихорадочной реакции на первые 2-5 инъекции отмечены у трети наблюдаемых. Серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, не было.

Через 1 месяц от начала проведения терапии у всех наблюдаемых пациентов, получавших интерферон парентерально (Реаферон), происходила нормализация биохимических показателей, независимо от генотипа вируса и схемы лечения. Статистической разницы в 1-й и 2-й группах не выявлено. При динамическом наблюдении на фоне лечения и в течение 6 месяцев после отмены у всех пациентов данной группы отмечалась стойкая биохимическая ремиссия. Применение интерферона ректально (Виферон) как при монотерапии, так и в сочетании с рибавирином не повлияло на динамику биохимических показателей. В контрольной группе больных также не отмечалось нормализации активности ферментов за весь период наблюдения.

Динамика вирусной нагрузки и вирусологический ответ после окончания курса лечения отличались в сравниваемых группах. Среди пациентов с генотипом 3а, ответивших на терапию, о чем свидетельствовала нормализация биохимических данных и снижение вирусной нагрузки в процессе лечения, полный вирусологический ответ зарегистрирован в 25 % случаев применения монотерапии Реафероном. При применении комбинированной терапии элиминацию вируса из крови удалось получить в 47 % случаев. У пациентов ХВГС, вызванным генотипом 1в, к концу лечения РНК методом ПЦР не определялся в 56 % случаев. В крови больных, получавших Виферон, в половине случаев отмечено лишь снижение вирусной нагрузки на фоне введения препарата, но полный вирусологический ответ отсутствовал. Спонтанной элиминации вируса в группе пациентов без противовирусной терапии мы не наблюдали.

Введение изучаемых препаратов не оказало негативного воздействия на состояние иммунитета и интерферонообразование. Выявленная динамика отдельных показателей иммунной системы соответствуют ранее описанным данным, которые отмечены при применении всех препаратов интерфероновой ряда.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать несколько выводов и предположений. В течение последнего 10-летия наблюдается уменьшение процента первичного положительного ответа при монотерапии больных ХВГС, а также отсутствие эффекта препарата Виферон, что, вероятно, связано с быстрой изменчивостью и развитием резистентности вируса ГС к препаратам интерферона. Повысить эффективность может присоединение противовирусного препарата рибавирина. Показано, что применение комбинированной терапии интерферонами и противовирусными препаратами в 2 раза эффективнее монотерапии, однако окончательное суждение можно будет высказать после выяснения процента устойчивого вирусологического ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апроскина З.Г., Игнатова Т.М., Козловская Л.В. и др. Хронический вирусный гепатит. — М.: Медицина, 2002. — 383 с.
2. Блохина Н.П. Новые стратегии интерферонотерапии больных хроническим вирусным гепатитом С // Вирусные гепатиты-достижения и перспективы-инф. бюллетень. — 1999. — №2. — С. 11-18.

3. Климова Е.А., Знойко О.О., Максимов С.Л., Ющук Н.Д. Хронический гепатит С: рациональная противовирусная терапия // Фарматека. — 2003. — №7. — С. 10-16.

4. Лечение гепатита С. Конференция-консенсус. Париж, Франция, 27-28 февраля 2002 г. // Медицинская кафедра. — 2003. — №1. — С. 124-141.

5. Павлова Л.Е. Клинико-прогностическое значение показателей клеточного иммунитета и системы интерферона у больных ХВГС, получающих интерферон: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М., 2002.

6. Davis G E., Dalart L., Schiff E. et al/ Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the sickness impact profile // Clin. Ter., 1994. -16: 334-343.

7. Hadziyannis S.J., Sette Jr.H., Morgan T.R., et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C a rondamized study of treatement duration and ribavirin dose // Ann. Intern.med. — 2004. — Vol. 140. — P. 346-355.

8. Kamitsukasa H., Harda H., Tanaka H., et al. Late liver-related mortality from complications of transfusion-acquired hepatitis C. Hepatology 2005. Mar; 41(4):819-825.

9. MechiniA., Lucchetta M.C., Fontana M., Nocchi S, et al. Recent trends in the therapy of hepatitis C. //Clin Ter. 2003 May-Jun; 154(3): 181-191.

10. Poynard T. Yuen VF., Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C // Lancet 2003. Dec 20; 362(9401):2095-100.

THERAPEUTIC EFFICACY OF INTERFERONS IN CHRONIC VIRUS HEPATITIS C TREATMENT

**A.K. Tokmalaev, V.V. Makaschova, A.I. Florjanu,
M.A. Jakovenco, A.I. Kruglova, G.M. Kozhevnicova,
G.A. Schipulin, V.P. Golub**

Department of infections diseases and epidemiology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya st., 8, 117198 Moscow, Russia

We evaluated therapeutic effect of the treatment of patients with chronic viral hepatitis C. 85 patients with a viral replication were examined. During the course of antiviral treatment (monotherapy and combined therapy) dynamics of clinical symptoms, laboratory data, viral load, parameters of cellular immunity and interferon system was evaluated. In patients with 3a genotype who received Reaferon monotherapy, treatment was efficient in 25 % of cases; when treated with combined therapy, including interferon and ribavirin, effect of the treatment was observed in 47 % of patients. In patients who had 1b genotype, virus was not determined in 56% of patients by the end of the treatment. Spontaneous elimination of the virus in control group was not observed.