Инфекционные болезни

2013 • том 11 • №2

Научно-практический журнал
Национального научного общества инфекционистов

В номере:

- Поражение нервной системы при лептоспирозе
- Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-позитивных пациентов
- Последствия перенесенного клещевого боррелиоза
- Острые кишечные инфекции у детей и взрослых
- Использование интерферона-гамма в комплексной терапии хронического гепатита С

On-line версия журнала
http://www.phdynasty.ru

ISSN 1729-9225

Возможности использования интерферона-гамма в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С

Т.В.Сологуб, И.И.Токин, В.В.Цветков, Э.Г.Деева

НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Оценить характер течения заболевания и тип иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С (ХГС), инфицированных генотипом 1 вируса (HCV). Обосновать целесообразность включения интерферона-γ в схему лечения данной категории больных.

Пациенты и методы. Обследовано 132 больных ХГС в возрасте от 18 до 58 лет (средний возраст 34,7 ± 5,2 лет). Все больные обследовались клинически, биохимически и вирусологически с определением уровня вирусной нагрузки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на старте терапии и в динамике заболевания. Кроме того, проводилось изучение цитокинового профиля на старте терапии и через месяц от начала лечения, когда оценивался быстрый вирусологический ответ. Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от вида терапии. В схемы терапии были включены следующие препараты: Рибавирин, Альфарона, Ингарон. Распределение больных производилось случайным образом.

Результаты. Генотипическое исследование крови выявило преобладание в исследуемых группах больных, инфицированных генотипом 1 HCV – 56,1% (n = 74). Средний уровень вирусной нагрузки у больных с данным генотипом составил $1,3 \times 10^6$ МЕ/мл. У больных ХГС отмечено увеличение экспрессии генов интерферона-α (в 9,6 раз), ИЛ-1 (в 1,2 раза), ИЛ-6 (в 2,2 раза), ИЛ-10 (в 1,6 раза), ИЛ-18 (в 1,5 раза), ИЛ-2 (в 8,6 раза), ИЛ-4 (в 3,4 раза), а также снижение экспрессии генов ФНО-α (в 1,7 раза), ИЛ-12 (в 1,7 раза), ИЛ-8 (в 1,4 раза). У пациентов, получавших в комбинированной терапии препарат Ингарон в течение 24 и 12 нед, стойкий вирусологический ответ наблюдался в 69,2 и 69,6% соответственно, а устойчивый ответ – у 73,1 и 65,2% больных. У больных из контрольной группы, инфицированных генотипом 1 HCV, стойкий ответ наблюдался лишь в 60,0%, а устойчивый – в 56,0% случаев.

Заключение. У больных ХГС происходят разнонаправленные процессы, приводящие к дисрегуляции цитокинового спектра и смещению иммунного ответа в сторону Th2-типа. Активация лимфоцитов Th2-типа является прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о наличии длительно текущей персистирующей инфекции. Снижение уровней экспрессии ИЛ-12 (в 1,7 раза) и ФНО-α у больных ХГС свидетельствует о выраженной супрессии активности цитолитических Т-лимфоцитов, NK-клеток и макрофагов, индуцирующих продукцию ИФН-γ. Терапия с включением препарата Ингарон в течение 24 нед показана больным ХГС, инфицированным генотипом 1 HCV.

Ключевые слова: Альфарона, Ингарон, интерферон-альфа, интерферон-гамма, интерфероновый статус, хронический гепатит С, цитокиновый профиль, эффективность терапии

Possibilities of using interferon-gamma in complex therapy of patients with chronic hepatitis C

T.V.Sologub, I.I.Tokin, V.V.Tsvetkov, E.G. Deeva

Research Institute of Influenza, Ministry of Public Health of the Russian Federation, St.Petersburg, Russian Federation

The objective. To evaluate the character of the course of disease and the type of immune response in patients with chronic hepatitis C (CHC) infected with genotype 1 virus (HCV). To substantiate the expediency of including interferon-γ in the scheme of treatment in this category of patients.

Patients and methods. The examination included 132 CHC patients aged 18 to 58 years (average age 34.7 ± 5.2 years). All patients underwent clinical, biochemical and virologic examination with detection of the level of viral load by the method of polymerase chain reaction (PCR) in the beginning of therapy and dynamically in the course of disease. Also, the cytokine profile was tested in the beginning of therapy and a month after the beginning, when rapid virologic response was assessed. All patients were divided into 3 groups, depending on the kind of therapy. Therapeutic schemes included the following drugs: Ribavirin, Alpharona, Ingaron. The patients' distribution was random.

Results. Genotyping blood test found the predominance of patients infected with genotype 1 HCV – 56.1% (n = 74) in the groups of study. The average level of viral load in patients with this genotype was 1.3×10^6 IU/ml. In CHC patients, an increase of the expression of interferon-alpha genes (by 9.6 times), IL-1 (by 1.2 times), IL-6 (by 2.2 times), IL-10 (by 1.6 times), IL-18 (by 1.5 times), IL-2 (by 8.6 times), IL-4 (by 3.4 times), and also a decrease of the expression of TNF-α genes (by 1.7 times), IL-12 (by 1.7 times), IL-8 (by 1.4 times) were noted. In patients receiving the drug Ingaron as part of combined therapy for 24 and 12 weeks, stable virologic response was obtained in 69.2 and 69.6%, respectively, and sustained response – in 73.1 and 65.2% of patients. In patients of the control group infected with genotype 1 HCV, stable response was observed only in 60.0%, and sustained response – in 56.0% of cases.

Conclusion. In CHC patients, multidirectional processes occur that are leading to dysregulation of the cytokine spectrum and a shift of immune response to the Th2 type. Activation of Th2-type lymphocytes is an unfavourable prognostic sign indicative of the presence of long-term persistent infection. A decrease of the levels of IL-12 (by 1.7 times) and TNF-α expression in CHC patients is indicative of marked suppression of the activity of cytolytic T lymphocytes, NK cells and macrophages, inducing IFN-γ production. Therapy with inclusion of Ingaron for 24 wks is indicated to CHC patients infected with genotype 1 HCV.

Key words: interferon-alpha, interferon-gamma, interferon status, chronic hepatitis C, cytokine profile, efficacy of therapy

Хронический гепатит С (ХГС) остается в Российской Федерации серьезной социальной и медицинской проблемой. Несмотря на некоторое снижение регистрируемых острых форм болезни, хронические формы вирусного гепатита С во всех регионах РФ регистрируются на достаточно высоком уровне. По данным официальной статистики, на территории РФ число больных ХГС колеблется от 2 до 8 млн. Причем, более половины из них являются лицами молодого возраста (18–39 лет), что позволяет относить данную инфекцию в группу социально значимых заболеваний [1, 2].

Сегодня хорошо изучен патогенез ХГС. В этой связи, теоретически, каждая стадия в цикле репликации вируса может быть ингибирована лекарственным препаратом [3]. Поэтому разработка лекарственных средств для лечения вирусного гепатита С в настоящее время идет по двум основным направлениям: воздействие на возбудителя, а также улучшение условий взаимодействия вируса и лекарственного препарата [4, 5].

Стандартом лечения ХГС считают комбинированную терапию пегилированными альфа-интерферонами (ИФН-α) и Рибавирином, так как эти препараты обеспечивают как противовирусный, так и иммуномодулирующий эффект [6–8]. Вместе с тем, ни ИФН-α, ни Рибавирин не разрабатывались специально для лечения вирусного гепатита, поэтому самую большую надежду в радикальном изменении взглядов на природу заболевания и успехе его лечения связывают с препаратами ингибиторов протеазы и полимеразы вируса [9]. Улучшение существующей терапии сегодня подразумевает добавление третьего препарата к пегилированному ИФН-α и Рибавирину с индивидуальным подбором препарата и его дозы для каждого больного [10–12].

За последние десятилетия клинические испытания препаратов ИФН позволили выявить их противовирусную активность, а также активность при лечении онкологических заболеваний. В настоящее время синтезировано огромное количество отечественных и зарубежных рекомбинантных ИФН, которые с успехом применяются в инфекционной, онкологической и терапевтической практике. Традиционно для лечения больных ХГС применяются ИФН-α2, так называемые ИФН 1-го типа. Вместе с тем, по данным различных авторов, в режиме монотерапии ИФН полный вирусологический ответ удается получить лишь у 15–16%, а при комбинации с химиопрепаратами – у 40–55% больных. Более того, длительное использование ИНФ 1-го типа сопровождается формированием у 40% больных резистентных штаммов вируса, что делает последующую терапию практически неэффективной.

Принимая во внимание тот факт, что нежелательные побочные реакции не только ухудшают качество жизни пациента, но и формируют состояния, которые порой делают невозможным выполнение больным своих обычных функциональных обязанностей, что сопряжено с дополнительными сложностями и затрудняет продолжение терапии, приоритетной задачей ученых всего мира является поиск новых наиболее эффективных и безопасных препаратов, которые не имели бы столь выраженных побочных эффектов, а эффективность их не вызывала бы сомнения.

В настоящее время не существует препаратов и схем для лечения больных ХГС, которые могли бы быть признаны абсолютно эффективными, приводящими к достижению 100% гарантированного стойкого вирусологического ответа, поэтому появление на фармацевтическом рынке препаратов с принципиально иным механизмом действия открывает новые перспективы в лечении этого далеко не простого, но, к сожалению, широко распространенного заболевания. Перспективной в данном аспекте представляется разработка отечественных авторов нового рекомбинантного ИФН-γ – препарата Ингарон (производство ООО «НПП Фармаклон», Санкт-Петербург, Россия), который прошел широкие клинические испытания, хорошо зарекомендовал себя как препарат выбора при лечении больных гриппом, ВИЧ-инфекцией с туберкулезом легких, гепатитом.

Препарат Ингарон является ИФН 2-го типа, который не только зарегистрирован и разрешен к применению для лечения онкологических больных и пациентов с этиологически различными формами вирусных гепатитов, но и включен в стандарты лечения больных гриппом, вирусными гепатитами, туберкулезом легких, ВИЧ-инфекцией и больных с онкологической патологией [13–17].

Отечественный человеческий ИФН-γ (препарат Ингарон) получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Echerichia coli* и очищен колоночной хроматографией. Удельная противовирусная активность на клетках (фибробласты человека), инфицированных вирусом везикулярного стоматита, составляет 2 х 107 ЕД/мг белка. В эксперименте доказана его высокая противовирусная активность в отношении вируса гриппа H5N1. Проведенные исследования в НИИ гриппа Минздрава России и НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи (Ершов Ф.И., Киселев О.И.) позволили заключить, что препарат Ингарон обладает выраженной противовирусной активностью в отношении РНК-содержащих вирусов [18]. Данная предпосылка и послужила основанием для выполнения настоящего исследования, которое предполагало изучение терапевтической эффективности и безопасности применения препарата Ингарон в комплексной противовирусной терапии больных ХГС.

На базе Санкт-Петербургской городской инфекционной больницы №30 им. С.П.Боткина проведено открытое рандомизированное контрольно-сравнительное исследование по изучению фармакотерапевтической эффективности использования комбинированной схемы лечения ХГС с помощью ИФН 1-го (Альфарона) и 2-го (Ингарон) типов и Рибавирина.

Под наблюдением находились 132 больных ХГС в возрасте от 18 до 58 лет (средний возраст 34,7 ± 5,2 лет). Мужчин в обследуемой группе было 75 человек (средний возраст 36,5 ± 6,5 лет), женщин – 57 (средний возраст 32,9 ± 7,9 лет). В исследуемые группы пациентов не включали лиц, у которых выявлялись антитела к ВИЧ, антигены и антитела к вирусам гепатитов A, B, D.

Диагноз ХГС был установлен на основании клинико-эпидемиологических, лабораторных и инструментальных данных и подтвержден выявлением в сыворотке крови анти-

Для корреспонденции:

Сологуб Тамара Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и клинической работе НИИ гриппа Минздрава России

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17
Телефон: (812) 499-15-85

Статья поступила 12.04.2013 г., принята к печати 13.06.2013 г.

тел к вирусу гепатита С (HCV Ab) и РНК HCV. Пациенты имели различную давность заболевания, однако клинически выраженных признаков цирроза печени не было ни у одного из обследованных.

В схемы терапии были включены следующие препараты:

1) Альфарона (РП№ЛС001040 от 23.12.2005 г.) – ИФН-α2b человеческий рекомбинантный. Показанием к применению является ХГС.

2) Ингарон (РП№ ЛС000924 от 18.11.2005 г.) – ИФН-γ. Показанием к применению является ХГС.

3) Рибавирин – препарат, вошедший в «золотой стандарт» лечения ХГС.

Для выполнения настоящего исследования все больные были разделены на 3 группы в зависимости от вида терапии. Распределение больных производилось случайным образом по мере поступления больного в стационар (поочередно).

Первая группа состояла из 49 больных, в схему лечения которых, наряду с Рибавирином (в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки) и ИФН-α (препарат Альфарона в дозе 3 000 000 МЕ через день) был включен ИФН-γ (препарат Ингарон в дозе 500 000 МЕ подкожно через день) в течение 24 нед. В дальнейшем больные, инфицированные генотипом 1 HCV (n = 26), продолжали терапию ИФН-α и Рибавирином (без препарата Ингарон) до 48 нед.

Вторая группа состояла из 38 больных ХГС, в схему лечения которых, наряду с Рибавирином (в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки) и ИФН-α (препарат Альфарона в дозе 3 000 000 МЕ через день) был включен ИФН-γ (препарат Ингарон в дозе 500 000 МЕ подкожно через день) в течение 12 нед. В дальнейшем больные, инфицированные генотипом 1 HCV (n = 23), продолжали терапию ИФН-α и Рибавирином (без препарата Ингарон) до 48 нед.

Третья группа (контрольная) состояла из 45 больных, получавших терапию только Рибавирином (в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки) и ИФН-α (препарат Альфарона в дозе 3 000 000 МЕ через день). Больные, инфицированные вирусом HCV 1-го генотипа (n = 25), получали терапию в течение 48 нед.

Все больные обследовались по общепринятой в гепатологической практике методике.

С целью оценки иммунной реактивности, определяемой по показателям периферической крови, рассчитан индекс сдвига лейкоцитов по Н.И.Ябучинскому (1999), степень и выраженность иммунных расстройств рассчитывали по формуле А.М.Земскова (1995). Оценка индекса сдвига, в зависимости от проводимого лечения, рассчитана по формуле М.П.Бакулина (1999).

При биохимическом исследовании крови определялись: уровень содержания билирубина и его фракций по методу Йендрашика и Клеггорна (1938). Активность аланин- (АЛТ) и аспартаминотрансферазы (АСТ) определялась кинетическим методом с использованием наборов фирмы HUMAN на биохимическом анализаторе Strectum производства компании Hitachi. Нормальными значениями, согласно рекомендации AASLD и группы экспертов AGAEASL (2008), считались показатели активности для мужчин до 30 ЕД/л, а для женщин – до 19 ЕД/л. Общий белок и его фракции определяли электрофоретическим методом; протромбиновый индекс – по Квику в модификации В.Н.Туголукова.

Для исключения вирусных гепатитов А и В использовался метод иммуноферментного анализа на выявление anti-HAV, HBsAg, anti-HBcor с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Определение anti-HCV производилось методом твердофазного иммуноферментного анализа для определения антител к HCV с использованием тест-систем «РекомбиБест анти-ВГС-спектр» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), а также с применением тест-системы «Anti-HCVab» производства фирмы Abbott (США) на иммунохимическом анализаторе Architect 2000 SR. У всех больных производилось определение РНК HCV методом обратной транскрипции в режиме реального времени. Для качественной детекции генома HCV применялась тест-система «АмплиСенсHCV-FRT», для количественной – «АмплиСенсHCV-монитор-FRT» производства ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва). Генотипирование HCV производилось методом обратной транскрипции РНК с последующей амплификацией участков кДНК HCV генотипов 1a, 1b, 2, 3a с использованием тест-систем «АмплиСенс-50-R» производства ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва).

Инструментальные методы исследования больных включали проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости. При этом учитывались размеры печени, уровень эхогенности, однородность структуры ткани, характеристика контуров, изменений сосудистого рисунка. Ультразвуковое исследование производилось аппаратом Hitachi EUB-450. Для определения параметров ИФН-ответа изучали продукцию ИФН-α (1-й тип), индуцируемого вирусом болезни Ньюкасла (ВБН); ИФН-γ (2-й тип), индуцируемого стандартными митогенами (стафилококковый энтеротоксин А (СЭА), фитогемагглютинин (ФГА); конканавалин А (КонА). Титрование ИФН проводили в 96-луночных плоскодонных планшетах с культурой диплоидных фибробластов человека, выращенных в ростовой среде до образования монослоя. В качестве индикаторного теста вируса использован вирус энцефаломиокардита мышей. За единицу активности ИФН (ед/мл) принималась величина, обратная его максимальному разведению, которое защищало 50% клеток от цитопатогенного действия 100 ТЦД 50/мл. В каждом титровании использовали референс-препарат ИФН.

Чувствительность к препаратам ИФН определяли с помощью прайминг-эффекта [19]. Пациента считали чувствительным к данному препарату, если клетки его крови отвечали увеличением ВБН-индуцируемой продукции ИФН. Цитокиновый профиль оценивали методом определения активности мРНК цитокинов в мононуклеарах периферической крови методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ОТ ПЦР).

Оценка эффективности терапии проводилась ежемесячно, учитывались данные клинического обследования, динамика «вирусной нагрузки», активность АЛТ. Вирусологический ответ оценивался как быстрый при наличии неопределяемого уровня вирусной нагрузки через 4 нед от начала терапии, как ранний – при наличии вирусологического ответа через 12 нед терапии и стойкий – после окончания лечения. Для оценки эффективности терапии после завершения курса лечения введено понятие устойчивого вирусологического ответа, который определялся через 24 нед после окончания терапии. Если через 6 мес наблюдения уровень

«вирусной нагрузки» сохранялся на неопределяемом уровне, то ответ на терапию расценивался как устойчивый.

Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи персонального компьютера с использованием программы «Биостатистика» для Windows. Вычисление средних показателей осуществлялось среднеарифметическим методом с вычислением среднего квадратического отклонения. Критический уровень значимости принимали при $p \leq 0,05$.

Данные эпидемиологического анамнеза позволили установить возможные пути инфицирования наблюдаемых больных (табл. 1). Абсолютное большинство (69,7%, $n = 92$) из числа обследованных в течение последних лет отмечали наличие многочисленных инъекций по медицинским показаниям, почти половина наблюдаемых больных (44,7%, $n = 59$) обращалась к услугам стоматолога. Наркотики в инъекционной форме употребляли 26,5% больных ($n = 35$) со стажем наркологической зависимости от 1 до 5 лет. В момент обследования никто из пациентов не употреблял психотропных лекарственных средств и не страдал хронической алкогольной зависимостью.

Анализируя характер и частоту встречаемости сопутствующих заболеваний (табл. 2) у наблюдаемых больных, установлено, что тяжелых соматических заболеваний не выявлено ни у одного пациента; не отмечалось и аутоиммунных заболеваний и тяжелых эндокринных расстройств. У больных в качестве сопутствующей патологии регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта (80,2%) и желчевыводящих путей (21,2%).

Наиболее характерной жалобой до начала лечения у больных являлась слабость (62,1%), четверть пациентов жаловались активно на снижение работоспособности, быструю утомляемость (25,8%), затрудняющую выполнение привычной работы. Второй по значимости была жалоба больных на тяжесть, неприятные ощущения и ноющие боли в правом подреберье (22,7%). У всех больных регистрировалась гепатомегалия, а у 34,1% пациентов печень выступала из-под края реберной дуги более чем на 4 см. У 37,1% пациентов выявлена спленомегалия.

Средний уровень активности АЛТ у больных ХГС составил 116,9 ± 12,7 ЕД/л, а АСТ – 76,7 ± 8,6 ЕД/л.

Уровень билирубина превышал норму у 5 (3,8%) больных, показатель общего холестерина был выше нормальных значений только у 3 (2,3%), протромбиновый индекс не выходил за рамки нормальных значений ни у одного больного. Вместе с тем, у 9 (6,8%) пациентов уровни γ-глютамилтранспептидазы (γ-ГТП) и щелочной фосфатазы в 3 раза превышали показатели здоровых лиц.

Расчет сдвига лейкоцитов показал снижение индекса до 1,62 при норме 1,92, указывая на наличие иммунного дисбаланса со стороны клеточного звена иммунитета. У больных выявлена умеренная лейкопения (5,2 против $6,8 \times 10^9$/л) за счет тенденции к снижению нейтрофилов ($-0,6 \times 10^9$/л). В 1,6 раза было снижено количество лимфоцитов (1,7 против $2,8 \times 10^9$/л у здоровых лиц), в 1,8 раза – число моноцитов (0,28 против $0,5 \times 10^9$/л у здоровых лиц). Уровень продукции ИФН-α был в 6,4 раза ниже, а ИФН-γ – в 2,7 раза. У больных на фоне выраженных клинико-лабораторных изменений показателей активности была установлена 2–3-я степень иммунных расстройств, обосновывая необходимость включения в терапию больных препаратов ИФН 1-го и 2-го типов (Альфарона и Ингарон).

Генотипическое исследование крови выявило преобладание генотипа 1 HCV (56,1%, $n = 74$) среди других генотипов (43,9%, $n = 58$) (табл. 3).

Средний уровень «вирусной нагрузки» у больных, инфицированных генотипом 1 HCV, был в 1,4 раза ниже, чем у лиц с другими генотипами, составив $1,3 \times 10^6$ и $1,8 \times 10^6$ МЕ/мл соответственно (табл. 4).

Сравнивая значения АЛТ и уровень «вирусной нагрузки» у больных ХГС, установлена прямая высокая корреляционная связь между АЛТ и уровнем виремии ($r = +0,67$). Высокий уровень виремии наблюдался почти у всех больных, активность АЛТ у которых превышала нормальные значения в 3 и более раз, низкий уровень вирусной нагрузки отмечался

Таблица 1. **Возможные пути инфицирования наблюдаемых больных ХГС**

Возможные пути инфицирования	Число больных ($n = 132$)	
	абс.	%
Парентеральная наркомания	35	26,5
Пирсинг	2	1,5
Татуировки	21	15,9
Половые контакты с больными ВГ	11	8,3
Донорство	1	0,75
Эндоскопические манипуляции	11	8,3
Оперативные вмешательства	44	33,3
Гемотрансфузии	30	22,7
Инвазивные стоматологические процедуры	59	44,7
Многочисленные инъекции в медицинских целях в течение последнего года	92	69,7

Таблица 2. **Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у больных ХГС**

Сопутствующие заболевания	Число больных ($n = 132$)	
	абс.	%
Хронический гастрит	22	16,7
Гастродуоденит	12	9,1
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	5	3,8
ДЖВП	28	21,2
Хронический холецистит	14	10,6
Хронический холецистопанкреатит	2	1,5
Хронический панкреатит	18	13,6
ИБС	2	1,5
Хронический спастический колит	5	3,8
Эутиреоз	14	10,6
Сахарный диабет	3	2,3
ЖКБ	2	1,5
Плоский лишай	2	1,5
Псориаз	4	3,0

Таблица 3. **Распределение больных по группам с учетом генотипа HCV, абс.**

Группы больных	Больные, инфицированные генотипом 1 HCV	Больные, инфицированные другими генотипами HCV
1-я ($n = 49$)	26	23
2-я ($n = 38$)	23	15
3-я ($n = 45$)	25	20

Таблица 4. **Уровень вирусной нагрузки у больных ХГС**

Уровень вирусной нагрузки	Больные, инфицированные генотипом 1 HCV (абс./%)	Больные, инфицированные другими генотипами HCV (абс./%)
Низкий	12/16,2	6/10,3
Умеренный	20/27,1	14/24,2
Высокий	42/56,7	38/65,5
Всего больных	74/56,1	58/43,9

у пациентов с нормальными или умеренно повышенными значениями АЛТ.

Оценивая цитокиновый профиль больных ХГС и здоровых доноров, было отмечено увеличение экспрессии генов цитокинов: ИФН-α – в 9,6 раза, интерлейкина-1 (ИЛ-1) – в 1,2 раза, ИЛ-6 – в 2,2 раза, ИЛ-10 – в 1,6 раза, ИЛ-18 – в 1,5 раза, ИЛ-2 – в 8,6 раз, ИЛ-4 – в 3,4 раза, что указывало на активацию лимфоцитарно-моноцитарного звена и активацию Th2-типа иммунного ответа у больных ХГС. Вместе с тем, у больных ХГС было отмечено снижение экспрессии генов цитокинов: фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) – в 1,7 раза, ИЛ-12 – в 1,7 раза, ИЛ-8 – в 1,4 раза, что указывало на супрессию моноцитарно-макрофагального звена иммунного ответа.

Анализируя результаты комплексной противовирусной терапии больных, инфицированных генотипом 1 HCV, установлено, что у таких пациентов из групп 1 и 2 (получавших препарат Ингарон в течение 24 и 12 нед) стойкий вирусологический ответ наблюдался соответственно у 69,2 и 69,6% соответственно, а устойчивый ответ – у 73,1 и 65,2% больных соответственно. У больных из контрольной группы, инфицированных генотипом 1 HCV, стойкий ответ наблюдался лишь в 60%, а устойчивый – в 56% случаев (рисунок).

При включении в схему терапии препарата Ингарон в течение 24 нед наблюдался отсроченный вирусологический ответ, число больных с устойчивым вирусологическим ответом увеличилось на 3,84% (с 69,23 до 73,07%).

При мониторировании появляющихся нежелательных реакций на терапию в динамике заболевания установлено, что в течение первого месяца лечения у всех больных, независимо от характера терапии, наблюдался гриппоподобный синдром в день инъекции ИФН-α или ИФН-γ. Лихорадочная реакция отмечена на первом месяце наблюдения у 15,4 и 17,4% больных в группах 1 и 2 соответственно, получавших препарат Ингарон. В контрольной группе лихорадка наблюдалась у 36% больных. Уже к 3-му месяцу наблюдения число больных с лихорадкой, получавших препарат Ингарон, снизилось до 7–9%, а к 6 мес наблюдения она сохранилась лишь у 4–4,5% таких больных, инфицированных генотипом 1 HCV. Частота выявления нежелательных реакций в пересчете на 1 больного в группах 1 и 2 на 1-м месяце терапии составила 2,8 и 3,4% соответственно, против 3,7% в контрольной группе больных, не получавших препарат Ингарон. К 6-му месяцу наблюдения частота выявления нежелательных реакций в группах 1 и 2 составила 0,9 и 2,2% соответственно, против 3,4% в контрольной группе больных.

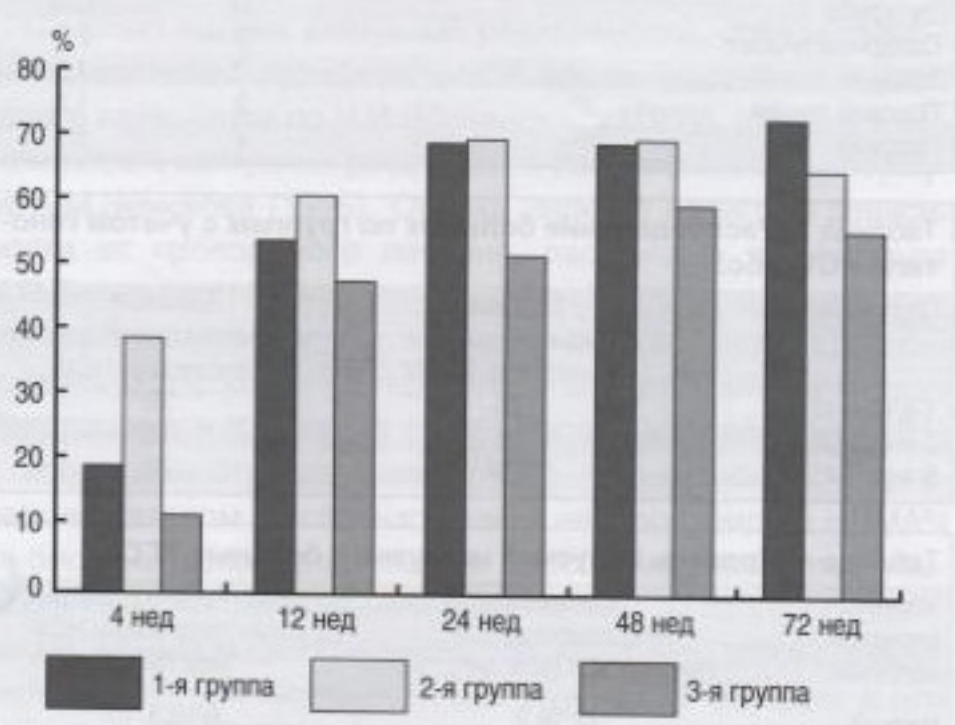

Рисунок. **Динамика количества больных ХГС, инфицированных HCV 1-го генотипа, с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки на фоне проводимой терапии.**

На основании данных, полученных при изучении фармакотерапевтической эффективности применения комбинированной терапии ХГС препаратами ИФН 1-го (Альфарона) и 2-го (Ингарон) типов и Рибавирина можно сделать следующие выводы:

1. У больных ХГС происходят разнонаправленные процессы, приводящие к дисрегуляции цитокинового спектра и смещению иммунного ответа в сторону Th2-типа. Активация лимфоцитов Th2-типа является прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о наличии длительно текущей персистирующей инфекции. Снижение уровней экспрессии ИЛ-12 (в 1,7 раза) и ФНО-α у больных ХГС свидетельствует о выраженной супрессии активности цитолитических Т-лимфоцитов, NK-клеток и макрофагов, индуцирующих продукцию ИФН-γ.

2. Терапия с включением препарата Ингарон в течение 24 нед показана больным, инфицированным генотипом 1 HCV.

3. Под влиянием препарата Ингарон в составе комплексной терапии отмечено уменьшение иммунных расстройств, выявленных на старте лечения, что проявилось формированием нейтрофильного ответа. Эффективность лечения больных, инфицированных генотипом 1 HCV и получавших препарат Ингарон, составила 73,07% (в 1-й группе) и 65,2% (во 2-й группе) по устойчивому вирусологическому ответу. У больных, не получавших препарат Ингарон в составе комбинированной терапии, устойчивый вирусологический ответ наблюдался лишь в 56,0% случаев.

Литература

1. Николаева ЛИ. Новости международного симпозиума по вирусному гепатиту и родственным вирусам. Новости «Вектор-Бест». 2005;45-8.
2. Онищенко ГГ. Санкт-Петербургский саммит «БОЛЬШОЙ ВОСЬМЕРКИ»: проблемы инфекционных заболеваний и пути их решения. Вестник Российской АМН. 2008;1:35-41.
3. Boyer N. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. Journal of Hepatology. 2000;32:98-112.
4. Ершов ФИ, Романцов МГ. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. Москва: «ГЭОТАР-Медиа»; 2007;368.
5. Никитин ВЮ, Сухина ИА, Цыган ВН. Противовирусный иммунитет при гепатите С. Предпосылки для фармакологической коррекции нарушений. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2004;1:34-55.
6. Brok J. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med. 2005;16(5):2206-12.
7. Cacoub P, Ratziu V, Myers R. Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. Journal of Hepatology. 2002;36:812-8.
8. Caseiro M. Treatment of chronic hepatitis C in non-responsive patients with pegylated interferon associated with ribavirin and thalidomide: report of six cases of total remission. Rev Inst Med Trop. San Paulo. 2006;2:109-12.
9. Rico M, Quiroga J, Subira D. Features of the CD 4+ T cell response in liver and peripheral blood of hepatitis C virus – infected patients with persistently normal and abnormal alanine aminotransferase levels. Journal of Hepatology. 2002;36:408-16.

10. Jacobson IA, Gonzalez S, Ahmed F. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. Am Journal of Gastroenterology. 2005;11:2453-62.
11. Manns M, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects and complications. Gut. 2006;9:1350-9.
12. Романцов МГ, Сологуб ТВ, Гуленкова НП, Коваленко С, Шульдяков АА, Комиссаров СН. «Тройная» терапия хронического вирусного гепатита С у пациентов с генотипом 1b. Врач. 2006;7:53-57.
13. Федорченко СВ. Комбинированная терапия рекомбинантным a2- и g-интерфероном больных с хронической дельта-вирусной инфекцией. Клиническая медицина. 1996;2:35-7.
14. Costa-Pereira AP, Williams TM, Strobl B, Watling D, Briscoe J, Kerr IM. The antiviral response to gamma interferon.Journal of Virology. 2002;76:18:9060-9068.
15. Gallin IJ, Farber JM, Holland SM, Nutman TB. Interferon-γ in the management of infection diseases. Annals of Internal Medicine. 1995;123(3):216-24.
16. Lane HC, Davey RTJr, Sherwin SA, Masur H, Rook AH, Manischewitz JF, et al. A phase I trial of recombinant human interferon-gamma in patients with Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Journal of Clinical Immunology. 1989;9(4):351-61.
17. Heagy W, Groopman J, Schindler J, Finberg R. Use of IFN-gamma in patients with AIDS. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 1990;3(6): 584-90.
18. Ершов ФИ, Киселев ОИ. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). Москва: «Гэотар-Медиа». 2005;356.
19. Наровлянский АН, Амченкова АМ, Мезенцева МВ, Ершов ФИ. Клеточная чувствительность к действию интерферона при различных формах патологии. Вопросы вирусологии. 2000;3:20-5.

References

1. Nikolayeva LI. Novosti mezhdunarodnogo simpoziuma po virusnomu gepatitu i rodstvennym virusam. Novosti «Vektor-Best». 2005;45-8. (In Russian).
2. Onischenko GG. The Saint-Petersburg Summit of Group of Eight: the problems of infectious diseases and the ways of their solution. Vestnik Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk – Annals of the Russian academy of medical sciences. 2008;1:35-41. (In Russian).
3. Boyer N. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. Journal of Hepatology. 2000;32:98-112.
4. Ershov FI, Romantsov MG. Lekarstvennyye sredstva, primenyayemyye pri virusnykh zabolevaniyakh. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ.; 2007;368 p. (In Russian).
5. Nikitin VYu, Sukhina IA, Tsygan VN. Protivovirusnyy immunitet pri gepatite S. Predposylki dlya farmakologicheskoy korrektsii narusheniy. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2004;1:34-55. (In Russian).
6. Brok J. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med. 2005;16(5):2206-12.
7. Cacoub P, Ratziu V, Myers R. Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. Journal of Hepatology. 2002;36:812-8.
8. Caseiro M. Treatment of chronic hepatitis C in non-responsive patients with pegylated interferon associated with ribavirin and thalidomide: report of six cases of total remission. Rev Inst Med Trop. San Paulo. 2006;2:109-12.
9. Rico M, Quiroga J, Subira D. Features of the CD 4+ T cell response in liver and peripheral blood of hepatitis C virus – infected patients with persistently normal and abnormal alanine aminotransferase levels. Journal of Hepatology. 2002;36:408-16.

Достижения молекулярной биологии и генетики врачам для здоровья пациентов

Ингарон – интерферон гамма человеческий рекомбинантный

- хронический вирусный гепатит В
- хронический вирусный гепатит С
- ВМЧ/СПИД инфекция
- туберкулез легких
- онкология
- генитальная герпесвирусная инфекция
- опоясывающий лишай
- урогенитальный хламидиоз
- лечение хронического простатита в комплексной терапии
- лечение аногенитальных бородавок (вирус папилломы человека) и предотвращение рецидива заболевания

Новая дозировка

Интерферон альфа-2b
по доступной цене

ФАРМАКЛОН
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
E-mail: info@pharmaclon.ru; www.pharmaclon.ru