

УДК 616.36–089.884–08:578.245

И. П. Баранова, Л. Н. Афтаева, М. В. Никольская, Л. И. Краснова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ИНТЕРФЕРОНА В ПЕРВЫЕ 24 НЕДЕЛИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Аннотация. Представлены результаты лечения 66 больных хроническим гепатитом С через 4, 12 и 24 недели от начала терапии. Применение схем терапии с использованием различных форм интерферона не выявило достоверных различий в результатах лечения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, интерфероны, терапия.

Abstract. In the article the results of treatment at 66 of patients are presented by chronic hepatitis C through 4, 12 and 24 weeks from the beginning of therapy. Application of charts of therapy with the use of different forms of interferon did not expose reliable distinctions in the results of treatment.

Keywords: chronic hepatitis C, interferon, therapy.

Введение

Вирусный гепатит С – одна из наиболее актуальных проблем инфекционной патологии, имеющая не только медицинское, но и социальное значение. Высокая (до 70–80 %) частота хронизации болезни, реальная угроза перехода ее в цирроз и рак печени, преимущественное поражение молодого трудоспособного населения и лавинообразный рост заболеваемости в последние годы предопределяют особое место, которое занимает инфекция HCV в медицине и здравоохранении. Высокая распространенность вируса гепатита С в популяции (от 0,5–1 % в Северной Европе до 4–14 % в Африке, Восточной Европе, Азии) и риск развития серьезных последствий определяют необходимость лечения данной инфекции. Основной задачей противовирусной терапии гепатита С является элиминация вируса, что позволяет предотвратить хронизацию острого гепатита С, формирование цирроза печени и обеспечить профилактику развития гепатоцеллюлярной карциномы и В-клеточной лимфомы.

Современное лечение хронического гепатита С представляет собой комбинированную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином в сроки, определяемые генотипом вируса. Эти рекомендации, в том числе Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), основаны на результатах рандомизированных контролируемых исследований, которые были проведены в начале XXI в. [1].

В России пегилированные интерфероны используются с 2001 г. Они более удобны в применении, чем короткоживущие, и их противовирусная эффективность более значительна [2]. Однако терапия даже этими препаратами в ряде случаев не позволяет добиться полной элиминации возбудителей

из организма. К тому же их использование сопровождается формированием нежелательных побочных реакций, которые максимально выражены при комбинации ИФН-α (интерферона-альфа) и рибавирина. Следует признать, что в настоящее время не существует препаратов и схем для лечения больных гепатитом С, которые могли бы быть признаны абсолютно эффективными, приводящими к достижению стопроцентного гарантированного стойкого вирусологического ответа [3]. Поэтому совершенствование методов лечения хронического гепатита С (ХГС) становится чрезвычайно актуальной задачей инфектологии. Появление препаратов с принципиально иным механизмом действия открывает новые перспективы в лечении этого распространенного заболевания [4]. Перспективной в данном аспекте представляется разработка отечественными авторами нового рекомбинантного ИФН-γ (интерферона-гамма) под названием *ингарон*, который прошел клинические испытания и разрешен к применению при лечении пациентов с этиологически различными формами вирусных гепатитов, включен в стандарты лечения. Ингарон обладает противовирусным, иммуностимулирующим и иммуномодулирующим эффектом. Ингарон – важнейший противовоспалительный цитокин, продуцентами которого в организме человека являются естественные киллерные клетки, CD4 Th1 клетки и CD8 цитотоксические супрессорные клетки [5]. Рецепторы к интерферону-гамма имеют макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. Интерферон-гамма (ингарон) активизирует эффекторные функции этих клеток, в частности их микробоцидность, цитотоксичность, продукцию цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, тем самым вызывая гибель внутриклеточных паразитов [6].

Известно, что интерферон-гамма ингибирует В-клеточный ответ на интерлейкин-4, подавляет продукцию IgE и экспрессию CD23-антигена, является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам. В отличие от других интерферонов (интерферон-альфа, интерферон-бета), интерферон-гамма повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости как первого, так и второго классов на разных клетках, причем индуцирует экспрессию этих молекул даже на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно. Тем самым повышает эффективность презентации антигенов и способность их распознавания Т-лимфоцитами. Ингарон блокирует репликацию вирусных ДНК (дезоксирибонуклеазы) и РНК (рибонуклеазы), синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц, оказывает цитотоксическое воздействие на вирусинфицированные клетки. Ингарон блокирует синтез бета-TGF, ответственных за развитие фиброза легких и печени [6].

Цель исследования: сравнительный анализ вирусологического ответа при использовании различных форм интерферона (в сочетании с рибавирином/ребетолом) в лечении хронического гепатита С (через 24 недели терапии).

1. Материалы и методы исследования

В исследование включены взрослые пациенты в возрасте 21–57 лет, страдающие ХГС, вызванным HCV генотипов 1, 2, 3, которые ранее не получали лечения. Критериями для включения в исследование были серологическое подтверждение гепатита С в виде положительного результата исследования на антитела к HCV иммуноферментным анализом и количественное

определение РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) (РНК HCV в реальном времени на амплификаторе Icusler с оптическим модулем IQ5; предел количественного определения – 15 МЕ/мл). Условием включения в исследование было отсутствие изменений со стороны органов кроветворения, почек, щитовидной железы, количество нейтрофилов более $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов более $100 \cdot 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина более 120 г/л для женщин и более 130 г/л для мужчин, нормальные уровни креатинина плазмы и тиреотропного гормона.

Критерии исключения из исследования: ВИЧ-инфекция (инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека), туберкулез, проводившаяся когда-либо ранее лекарственная терапия по поводу гепатита С, системная иммуномодулирующая или противоопухолевая терапия в течение предшествующих шести месяцев. Из исследования были исключены также больные сахарным диабетом, пациенты с тяжелыми психическими расстройствами (особенно с депрессией), иммунологически обусловленными заболеваниями или с другими тяжелыми хроническими декомпенсированными заболеваниями. В исследование не включались беременные и кормящие женщины, а также мужчины, имеющие беременных половых партнеров.

В клиническое исследование включены 66 больных с хроническим гепатитом С. По данным эпидемиологического анамнеза: 10 пациентов в прошлом перенесли хирургические вмешательства; в четырех случаях имелось четкое указание на переливание крови и ее компонентов; пять пациентов заболевание ХГС связывали с лечением у стоматолога; семь пациентов, являясь медицинскими работниками (медсестры, врачи), находились в условиях профессионального риска заражения. Половой контакт с больным ХГС отметили 17 больных, у 10 в анамнезе – употребление наркотических веществ (ремиссия в течение 5–7 лет), семь пациентов имеют татуировки, у шести больных источник заражения не был установлен.

Больные разделены на три группы. Первая группа – 30 больных получали терапию с использованием роферона А (короткоживущий интерферон-альфа, «Хоффман-ЛяРош», Швейцария) в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю п/к – 24 недели, ингарона (интерферон-гамма, «Фармаклон», Россия) по 500 тыс. МЕ 3 раза в неделю п/к – 12 недель и ребетола (рибавирин, «Шеринг-Плау», США) 10,6 мг/кг/сут. Вторая группа – 19 больных получали стандартную терапию с использованием пегинтрона (пегилированного интерферона α -2b, «Шеринг-Плау», США) в дозе 1,5 мкг/кг/нед. и ребетола (рибавирин, «Шеринг-Плау», США) 10,6 мг/кг/сут. Третья группа – 17 больных получали терапию с использованием альтевира (короткоживущий интерферон-альфа, ООО «Фарма-Парк», Россия) в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю, ингарона (интерферон-гамма, «Фармаклон», Россия) 500 тыс. МЕ 3 раза в неделю и веро-рибавирина (рибавирин, «Верофарм», Россия) 10,6 мг/кг/сут. Курс лечения составил 24 недели.

Среди пациентов было 40 мужчин (60 %) и 26 женщин (40 %) в возрасте от 21 до 57 лет. Средний возраст пациентов составил $32,11 \pm 0,75$ лет. Пациенты возрастной группы 21–30 лет составили 40 %, 31–40 лет – 40 %, в то время как доля лиц старше 40 лет достигала лишь 20 %.

По полу больные были распределены следующим образом: среди пациентов первой группы было 17 мужчин (57 %) и 13 женщин (43 %). Среди пациентов второй группы было 10 мужчин (53 %) и 9 женщин (47 %), в третьей

группе – 12 мужчин (70,6 %) и пять женщин (29,4 %). Длительность заболевания в первой группе составила $2,69 \pm 0,49$ лет, во второй группе – $4,17 \pm 0,96$ лет, в третьей группе – $3,05 \pm 0,8$ лет.

Обработку полученных данных проводили по общепринятым методам вариационной статистики (А. М. Мерков, Л. В. Поляков, 1974; С. Гланц, 1999) с определением средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий показателей (p) определяли с помощью таблицы значений критерия (t) Стьюдента.

2. Результаты и обсуждение

Противовирусную эффективность оценивали по наличию быстрого вирусологического ответа (БВО) – через четыре недели терапии, раннего вирусологического ответа (РВО) – через 12 недель терапии и вирусологического ответа через 24 недели противовирусного лечения.

Среди наблюдаемых пациентов первый генотип обнаружен у 10 % больных первой группы и у 77 % больных второй группы; второй генотип определен у 13 % больных первой группы, у 21 % пациентов во второй группе и у 44,5 % больных третьей группы; третий генотип выявлен у 77 % больных первой группы, у 37 % больных второй группы и у 55,5 % пациентов третьей группы. Вирусная нагрузка выше 10^5 МЕ/мл диагностирована у 17 (57 %) пациентов в первой группе, во второй группе у восьми (42 %) пациентов и у 15 (88,8 %) больных третьей группы.

Наиболее частыми жалобами до лечения были тяжесть в правом подреберье (50 %), слабость (15,5 %), диспепсические явления (10,6 %), повышенная утомляемость, усталость, нарушение сна, что приводило к прогрессирующему снижению трудоспособности, снижению эмоционального фона. Не было выявлено достоверной зависимости степени выраженности клинических симптомов от длительности заболевания и генотипа.

В первой группе пациентов минимальное повышение активности АлАТ (аланинаминотрансферазы) регистрировалось у 24 больных (80 %), у шести (20 %) больных регистрировалось умеренное повышение активности АлАТ. Во второй группе у 13 (63,6 %) больных отмечалось минимальное повышение активности АлАТ, в 36,4 % случаев – у семи пациентов регистрировалось умеренное повышение активности АлАТ. В третьей группе минимальная активность гепатита по АлАТ отмечена у 15 больных (88,8 %), низкая и умеренная активность – у двух человек (11,2 %).

Оценка степени фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С принципиально важна в клинической практике для определения прогноза и показаний к лечению. Кроме того, у этих больных нередко морфологические критерии используются для оценки результатов лечения. Степень фиброза определяли методом непрямой эластометрии по шкале METAVIR на аппарате «Фиброскан» (Франция). В первой группе обследовано 26 пациентов: у 38 % (10) выявлен F_0 -степени, F_1 -степени – у 19 % (5), F_2 -степени – у 23 % (6), F_4 -степени – у 19 % (5). Во второй группе обследовано 11 пациентов, выявлено F_0 -степени – у 36 % (4), F_1 -степени – у 27 % (3), F_2 -степени – у 18 % (2), F_3 -степени – у 9 % (1), F_4 -степени – у 9 % (1). В третьей группе обследовано восемь человек, фиброз F_0 выявлен у четырех больных (50 %), F_1 и

F₃ – по одному человеку (по 12,5 %), F₄ – у двух пациентов (25 %). Остальным больным эластометрия не проводилась.

У пациентов оценивался быстрый вирусологический ответ – через четыре недели от начала лечения. В первой группе больных при оценке быстрого вирусологического ответа HCV РНК не определялась у 12 больных (40 %), у 12 пациентов (40 %) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log. Таким образом, быстрый вирусологический ответ достигнут у 24 (80 %) пациентов первой группы. Во второй группе на фоне лечения через четыре недели HCV РНК не определялась у четырех больных (21 %), у восьми пациентов (42 %) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log. Таким образом, быстрый вирусологический ответ достигнут у 12 (63 %) пациентов второй группы. В третьей группе больных при оценке быстрого вирусологического ответа HCV РНК не определялась у 11 больных (64,7 %), у двух пациентов (11,8 %) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log. Таким образом, быстрый вирусологический ответ достигнут у 13 (76,5 %) пациентов третьей группы.

Нами не выявлено достоверных различий в первой, во второй и третьей группах при сравнении показателей быстрого вирусологического ответа ($p > 0,05$), что отражено в табл. 1.

Таблица 1

Оценка быстрого вирусологического ответа (через четыре недели терапии)

Показатели	БВО			$p1$	$p2$	$p3$
	I гр. ($n = 30$)	II гр. ($n = 19$)	III гр. ($n = 17$)			
	% $M \pm m$	% $M \pm m$	% $M \pm m$			
РНК HCV < 15 МЕ/мл	40 $\pm$ 8,9	21 $\pm$ 9,3	64,7 $\pm$ 11,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05
РНК HCV > 2 log	40 $\pm$ 8,9	42 $\pm$ 11,3	11,8 $\pm$ 7,3	> 0,05	> 0,05	> 0,05
РНК HCV < 2 log	20 $\pm$ 7,3	37 $\pm$ 11,1	23,5 $\pm$ 10,3	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание. $p1$ – достоверность между первой и второй группами; $p2$ – достоверность между первой и третьей группами; $p3$ – достоверность между второй и третьей группами.

Оценивался ранний вирусологический ответ – через 12 недель от начала терапии. При анализе раннего вирусологического ответа в первой группе больных HCV РНК не определялась у 23 пациентов (77 %), у семи пациентов (23 %) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log. Таким образом, ранний вирусологический ответ достигнут у 30 пациентов первой группы – 100 % случаев. Во второй группе при анализе раннего вирусологического ответа оказалось, что полная элиминация HCV РНК произошла у 12 (63 %) пациентов, снижение вирусной нагрузки на 2 log и более достигнуто у шести (32 %) пациентов. Таким образом, ранний вирусологический ответ достигнут у 18 больных – 95 % случаев. В третьей группе больных при оценке раннего вирусологического ответа HCV РНК не определялась у 15 пациентов (88,8 %), у двух пациентов (11,2 %) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log. Таким образом, ранний вирусологический ответ (РВО) достигнут у 17 (100 %) пациентов третьей группы.

Нами не выявлено достоверных различий в группах наблюдения при сравнении показателей раннего вирусологического ответа ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Оценка раннего вирусологического ответа (через 12 недель терапии)

Показатели	РВО			p_1	p_2	p_3
	I гр. ($n = 30$)	II гр. ($n = 19$)	III гр. ($n = 17$)			
	% $M \pm m$	% $M \pm m$	% $M \pm m$			
РНК HCV < 15 МЕ/мл	77 $\pm$ 7,88	63 $\pm$ 9,46	88,8 $\pm$ 7,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05
РНК HCV > 2 log	23 $\pm$ 7,68	32 $\pm$ 10,7	11,2 $\pm$ 7,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05

При анализе вирусологического ответа на 24-й неделе терапии HCV РНК не определялась в первой группе у 80 % (24) пациентов, во второй группе у 68 % (13) больных, в третьей группе больных HCV РНК не определялась у 17 пациентов – 100 % случаев. Нами не выявлено достоверных различий в первой, во второй и третьей группах при сравнении показателей на 24-й неделе вирусологического ответа (табл. 3).

Таблица 3

Оценка вирусологического ответа на 24-й неделе терапии

Показатели	24 неделя			p_1	p_2	p_3
	I гр. ($n = 30$)	II гр. ($n = 19$)	III гр. ($n = 17$)			
	% $M \pm m$	% $M \pm m$	% $M \pm m$			
РНК HCV < 15 МЕ/мл	80 $\pm$ 7,3	68 $\pm$ 10,7	100 $\pm$ 2,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05
РНК HCV < 2 log	20 $\pm$ 7,3	32 $\pm$ 10,7	–	> 0,05		

Оценка эффективности и безопасности включала в себя выявление нежелательных побочных эффектов, которые могли быть связаны с приемом препаратов. Как показали исследования, нежелательные побочные явления в виде гриппоподобного синдрома отмечались в 100 % случаев в первой и второй группах, у 88 % больных третьей группы; диспепсические расстройства – у 16 % больных в первой группе, у 10 % во второй группе и у 11,85 % больных третьей группы. Анемия (снижение гемоглобина до 80–100 г/л) отмечена у 10 % пациентов первой и второй групп, нейтропения (снижение нейтрофилов до 750) – у 5 % пациентов первой группы, тромбоцитопения (снижение тромбоцитов до 70–100 тыс.) – в 10 % выявлялась в первой группе, во второй группе у одного (3 %) пациента отмечалось развитие неврозоподобного синдрома. При развитии анемии проводилось снижение дозы ребетол до восстановления показателей гемоглобина. У больных, получавших ИФН- α и ИФН- γ нежелательные явления регистрировались только в первые два месяца терапии, а их интенсивность была не столь выраженной, не продолжительной и не требовала серьезной медикаментозной коррекции.

Рецидив репликативной активности заболевания отмечался к 24-й неделе лечения в первой и второй группах, в том числе в первой группе у шести (20 %) пациентов (двое больных со вторым генотипом, двое больных с третьим генотипом): у одного пациента после 24-й недели лечения дополнительно выявлены второй и первый генотипы, что, вероятнее всего, связано с введением наркотических веществ, у трех пациентов отсутствовала приверженность к лечению (не принимали ребетол). Во второй группе рецидив отмечен

у шести (32 %) пациентов (четверо больных с первым генотипом, двое больных со вторым генотипом): один больной с первым генотипом прервал терапию после 24-й недели в связи с переездом в другую область, у трех пациентов отсутствовала приверженность к лечению (не принимали ребетол), у двух больных выявлена резистентность первого генотипа к лечению.

Выводы

Лечение рофероном-А в сочетании с ингароном и ребетолом позволяет достигнуть быстрый вирусологический ответ у 80 % пациентов (с регистрацией неопределяемого уровня РНК HCV в крови у 40 % больных). Лечение пегинтроном в сочетании с ребетолом позволяет достигнуть быстрый вирусологический ответ у 63 % пациентов (неопределяемый уровень РНК HCV у 21 % больных). Лечение альтевиром в комбинации с веро-рибавирином и ингароном позволяет достигнуть быстрый вирусологический ответ у 76,5 % пациентов (неопределяемый уровень РНК HCV у 64,7 % больных). Достоверных различий в достижении быстрого вирусологического ответа при комплексном лечении ХГС в группах наблюдения не выявлено.

Ранний вирусологический ответ отмечается в 100 % случаев (в том числе неопределяемый уровень РНК HCV в крови у 77 % больных) при терапии рофероном-А в сочетании с ингароном и ребетолом. Лечение пегинтроном в сочетании с ребетолом позволяет достигнуть раннего вирусологического ответа у 95 % пациентов (неопределяемый уровень РНК HCV в крови у 63 % больных). Лечение альтевиром, веро-рибавирином и ингароном позволяет достигнуть ранний вирусологический ответ в 100 % случаев (неопределяемый уровень РНК HCV в крови у 88,8 % больных). Достоверных различий в показателях раннего вирусологического ответа при комплексном лечении ХГС с применением различных форм интерферона не выявлено.

На 24-й неделе терапии вирусологический ответ достигнут у 80 % больных при терапии рофероном-А в сочетании с ингароном и ребетолом, у 68 % пациентов при лечении пегинтроном в сочетании с ребетолом и у 100 % больных, леченых альтевиром, веро-рибавирином и ингароном. Достоверных различий в эффективности противовирусной терапии в группах наблюдения не выявлено.

Результаты исследования позволяют рекомендовать для повышения противовирусной эффективности лечения использование отечественного препарата ингарона в сочетании с короткоживущими интерферонами и ребетолом (рибавирином).

Список литературы

1. **Strader, D. B.** Diagnosis, management and treatment of hepatitis C / D. B. Strader, T. Wright, D. L. Thomas, L. B. Seeff // *Hepatology*. – 2004. – Apr. № 39 (4). – P. 1147–1171.
2. **Seeff, L. B.** The National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C 2002 / L. B. Seeff, J. H. Hoofnagle // *Clin Liver Dis*. – 2003. – V. 7. – P. 261–285.
3. **Alberi, A.** Management of hepatitis C / A. Alberi, L. Benvegna // *Hepatology*. – 2003. – V. 36 (Suppl 1). – S. 104–118.
4. **Chou, R.** Pegylated interferons for chronic hepatitis C virus infection: an indirect analysis randomized trials / R. Chou, S. Carson, H. Chan // *J. Viral. Hepat.* – 2008. – V. 15. – P. 551–570.

5. **Ershov, F. I.** Interferony i ih induktory (ot molekul do lekarstv) / F. I. Ershov, O. I. Kiselev. – M. : Gjeotar-Media, 2005. – 356 s.
 6. **Katayama, K.** Immunological response to interferon-gamma priming prior to interferon-alpha treatment in refractory chronic hepatitis C in relation to viran clearance / K. Katayama [et al.] // J. Viral. Hepat. – 2001. – V. 8 (3). – P. 180–185.
-

Баранова Ирина Петровна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой инфекционных
болезней, Пензенский институт
усовершенствования врачей

E-mail: giuv@sura.ru

Baranova Irina Petrovna

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of infectious
diseases, Penza Institute of advanced
medical studies

Афтаева Лариса Николаевна

заведующая отделением № 5,
Пензенский областной центр
специализированных видов медицинской
помощи; аспирант, Пензенский
институт усовершенствования врачей

E-mail: giuv@sura.ru

Aftaeva Larisa Nikolaevna

Head of department № 5, Penza Regional
Center of specialized medical care;
postgraduate student, Penza Institute
of advanced medical studies

Никольская Марина Викторовна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра инфекционных болезней,
Пензенский институт
усовершенствования врачей

E-mail: giuv@sura.ru

Nikolskaya Marina Viktorovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of infectious
diseases, Penza Institute of advanced
medical studies

Краснова Людмила Ивановна

кандидат медицинских наук, ассистент,
кафедра инфекционных болезней,
Пензенский институт
усовершенствования врачей

E-mail: lik72@list.ru

Krasnova Lyudmila Ivanovna

Candidate of medical sciences, assistant,
sub-department of infectious diseases,
Penza Institute of advanced medical studies

УДК 616.36 – 089.884 – 08:578.245

Баранова, И. П.

**Эффективность различных форм интерферона в первые 24 недели
терапии хронического гепатита С / И. П. Баранова, Л. Н. Афтаева,
М. В. Никольская, Л. И. Краснова // Известия высших учебных заведений.
Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 2 (14). – С. 31–38.**