

## ОБМЕН ОПЫТОМ

---

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 615.276.4.03:616.36-002.2-022.6].036.8

*Л. Л. Попова, А. А. Суздальцев, Е. А. Мельникова*

### **ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ НАЛИЧИИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ $\alpha$ -ИНТЕРФЕРОНОМ**

ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Росздрава

---

Парентеральные вирусные гепатиты — серьезная медицинская и социальная проблема. В настоящее время складывается неблагоприятная ситуация по хроническому гепатиту С (ХГС) в связи с неуклонным ростом числа инфицированных и тяжестью исходов в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 8]. В последние годы достигнуты существенные успехи в противовирусной терапии (ПВТ), позволяющие при использовании современных схем лечения в определенных условиях

(молодой возраст пациентов, женский пол, отсутствие фиброза, небольшая длительность заболевания, а также благоприятный генотип вируса и низкая вирусная нагрузка) достичь устойчивого вирусологического ответа в 80—90% случаев. Вместе с тем наличие отрицательных предикторов значительно снижает эффективность ПВТ, которая в таких случаях составляет 8—12% [5—7, 9]. Многие авторы изучают возможность увеличения числа пациентов со стабильным вирусологическим ответом,

используя в схеме лечения иммуноотропные препараты. У нас имеется положительный опыт применения препарата ронколейкин® для профилактики рецидива заболевания непосредственно после завершения стандартной ПВТ  $\alpha$ -интерфероном [2, 4]. Но особенно сложной для лечения является группа пациентов с фиброзом печени, спленомегалией и вторичным цитопеническим синдромом. Как правило, у таких больных наблюдается иммунная дисфункция, которая приводит к появлению (или проявлению) аутоиммунного синдрома, что также снижает возможность стандартной терапии. Остаются определенные трудности в выборе тактики лечения больных ХГС с серьезной сопутствующей патологией, такой, например, как сосудистые заболевания головного мозга, особенно с признаками дисциркуляторной энцефалопатии и психической дисфункции.

Цель нашего исследования состояла в уточнении возможности использования для этиотропной терапии больных ХГС с выявленным иммунным дисбалансом и противопоказаниями к применению инъекционной формы  $\alpha$ -интерферона альтернативных схем лечения, включающих иммунокорректирующий препарат ронколейкин®.

### Материалы и методы

Среди пациентов Самарского областного гепатологического центра на базе кафедры инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета была обследована группа больных ХГС ( $n = 27$ ) в возрасте от 28 до 56 лет (средний возраст  $37,2 \pm 4,3$  года), из них мужчин 54,8%, женщин 45,2%. Длительность заболевания составляла от 3 до 11 лет.

Диагноз был поставлен на основании клинико-эпидемиологических, биохимических (параметры цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза), серологических (определение anti-HCV в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа), молекулярно-биологических (определение в сыворотке крови РНК HCV методом полимеразной цепной реакции — ПЦР) данных. Для определения anti-HCV в сыворотке были использованы скрининговые тест-системы иммуноферментного анализа НПО "Диагностические системы" (Нижний Новгород) и "Вектор-Бест" (Новосибирск). Определение РНК HCV проводили методом ПЦР с гибридационно-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью комплекта реагентов "АмплиСенс HCV-Мониторинг-FRT" (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва). Вирусную нагрузку определяли количественным методом (линейный диапазон измерения тест-системы: 500—50 000 000 МЕ/мл). Проведение реакции амплификации, анализ и учет результатов проводили с помощью прибора IQ iCyber ("BioRad", США).

Состояние клеточного звена иммунитета оценивали по содержанию иммунокомпетентных клеток: Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ), натуральных киллеров — НК ( $CD16^+$ ), В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ), которые определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (серия ИКО производства "МедБиоСпектр") к  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ - дифференцировочных антигенам лейкоцитов. Контрольную группу составили 25 здоровых доноров (средний возраст  $34,5 \pm 3,2$  года).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета SPSS 11.5.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов подтвержденного ХГС в фазе репликации вируса в сыворотке крови и противопоказаний к назначению инъекционных форм  $\alpha$ -интерферона.

Все пациенты, находясь в стационаре, получали метаболическую гепатопротективную терапию. При планировании этиотропного лечения были приняты во внима-

ние следующие факты. К назначению инъекционных форм  $\alpha$ -интерферона имелись противопоказания: у 13 больных цитопенический синдром (уменьшение количества нейтрофилов менее 1500 в 1 мкл и/или тромбоцитов до 90 000 в 1 мкл), у 5 — дисциркуляторная энцефалопатия с явлениями психоэмоциональной дисфункции, у 4 — аутоиммунный синдром (патология щитовидной железы, бронхиальная астма). Остальные пациенты по личным мотивам в настоящее время категорически отказались от лечения инъекционными формами интерферонов.

Среди этих пациентов были сформированы 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии. 1-я группа — 15 пациентов, которые в течение 6 мес получали патогенетическую гепатопротективную терапию. 2-я группа — 12 больных, которым наряду с вышеописанным лечением в качестве противовирусной и иммунокорректирующей терапии назначали препарат из группы  $\alpha$ -интерферона (реаферон-ЕС-липинт) внутрь по 1 млн МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней ежедневно и затем в течение 6 мес через день 1 раз в сутки (на ночь), а также препарат ронколейкин® 500 тыс. МЕ внутрь в течение 3 мес 2 раза в неделю в 200 мл воды, в дни, свободные от приема реаферона, под контролем общего анализа крови, функциональных проб печени, иммунограммы, количественного определения РНК HCV в сыворотке крови [10].

### Результаты и обсуждение

Через 6 мес наблюдения все пациенты отмечали улучшение состояния. При анализе результатов опроса и объективного осмотра зарегистрировано уменьшение степени выраженности основных клинических проявлений. Так, астеновегетативный синдром, который наблюдался у 91% больных до лечения, через 6 мес в 1-й группе сохранялся в 69% случаев, во 2-й — в 36%, синдромы правого подреберья и диспепсический (до лечения 83 и 46% соответственно) также стали регистрироваться значительно реже — в 1-й группе в 62 и 31%, во 2-й — в 27 и 18% случаев соответственно.

Синдром желтухи в виде субиктеричности склер в 1-й группе наблюдался у 2 больных, во 2-й группе через 6 мес пациентов с таким синдромом не было. Геморрагические проявления (кровоточивость десен, кровянистые корочки в носу) перед началом терапии регистрировались в 24% случаев. После лечения данные проявления сохранялись у 21% больных 1-й группы и 18% — 2-й группы, однако все пациенты отмечали уменьшение степени их выраженности. При объективном обследовании у трети больных наблюдалось уменьшение размеров печени, в том числе до нормы в 1-й группе в 12% случаев, во 2-й — в 18%.

Результаты сравнения функциональных проб печени представлены в табл. 1. До начала лечения значения всех функциональных проб печени, за исключением общего белка и щелочной фосфатазы (ЩФ), были достоверно выше (билирубин, аланинаминотрансфераза — АЛТ,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза — ГГТП,  $\gamma$ -глобулины, тимоловая проба) или ниже (холестерин и  $\beta$ -липопротеиды) значений группы контроля. Через 6 мес лечения средние значения уровня билирубина,  $\beta$ -липопротеидов и холестерина значимо не отличались от результатов исследования в группе здоровых лиц. По остальным биохимическим параметрам, несмотря на общую положительную динамику в процессе лечения, при сравнении результатов лечения в 1-й и 2-й группах статистически значимых различий не получено, хотя на уровне тенденции эти показатели во 2-й группе были лучше. При изучении активности АЛТ и ГГТП было отмечено ее снижение в процессе лечения в обеих группах, но статистическое подтверждение уменьшения цитолиза наблюдалось только для больных 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

Показатели функциональных проб печени у больных ХГС в динамике ( $M \pm m$ )

Биохимический показатель	Здоровые лица ( $n = 20$ )	Больные ХГС до лечения ( $n = 27$ )	Больные ХГС после лечения		Результат статистического анализа
			1-я группа ( $n = 15$ )	2-я группа ( $n = 12$ )	
	К	0	1	2	
Билирубин, мкмоль/л	13,81 ± 1,41	25,38 ± 2,42	18,15 ± 2,21	12,25 ± 1,72	$P_{K,0}$
АЛТ, ед/л	19,32 ± 0,72	92,51 ± 2,32	78,35 ± 3,41	57,86 ± 1,23	$P_{K,0^*}$ $P_{K,1^*} P_{K,2^*} P_{0,2}$
ГГТП, ед/л	20,83 ± 1,13	84,24 ± 2,23	58,81 ± 3,46	33,71 ± 1,38	$P_{K,0^*}$ $P_{K,2^*} P_{K,1^*} P_{0,2}$
ЩФ, ед/л	138,10 ± 2,45	182,05 ± 4,85	147,21 ± 3,23	128,12 ± 3,85	—
β-Липопротеиды, г/л	4,73 ± 2,41	3,82 ± 0,32	4,12 ± 0,71	4,86 ± 1,23	$P_{K,0} P_{0,2}$
Холестерин, г/л	4,12 ± 0,53	3,24 ± 0,67	3,20 ± 0,42	3,81 ± 0,76	$P_{K,0} P_{K,1}$
Тимоловая проба, ед.	3,14 ± 0,05	5,38 ± 0,07	4,73 ± 0,02	4,50 ± 0,17	$P_{K,0^*} P_{K,1} P_{K,2}$
Общий белок, г/л	72,50 ± 1,23	68,24 ± 1,22	72,45 ± 1,31	71,42 ± 1,53	—
γ-Глобулин, %	14,20 ± 0,32	25,06 ± 0,45	22,21 ± 0,61	23,33 ± 0,52	$P_{K,0^*} P_{K,1} P_{K,2}$
Альбумин, %	65,51 ± 0,64	54,11 ± 1,24	58,02 ± 0,72	61,44 ± 1,15	$P_{K,0}$

Примечание. Здесь и в табл. 2:  $p$  — достоверность различий показателей исследуемых групп (0, 1, 2) по сравнению с показателями здоровых лиц (К) и между собой ( $p < 0,05$ ;  $p^* < 0,01$ ).

Результаты, полученные при исследовании параметров клеточного звена иммунитета, представлены в табл. 2. При анализе этих данных мы обнаружили достоверное снижение абсолютного количества лимфоцитов и их субпопуляций ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ ) и относительного количества  $CD16^+$ -,  $CD20^+$ -клеток у всех больных ХГС перед началом лечения.

После завершения лечения улучшение показателей в клеточном звене у пациентов 1-й группы прослеживалось на уровне тенденции ( $CD3^+$ ,  $CD8^+$ ), во 2-й группе по всем основным показателям зарегистрирована положительная динамика, для абсолютных

значений  $CD3^+$ ,  $CD16^+$  и  $CD20^+$  статистически значимая.

Величина вирусной нагрузки через 6 мес только патогенетической терапии у 13 (86%) больных не изменилась или даже отмечалось ее нарастание (47%), только у 2 пациентов наблюдалось небольшое снижение концентрации вируса (менее 2 lg). Во 2-й группе отрицательная динамика по концентрации вируса в сыворотке крови наблюдалась в 2 (17%) случаях, положительная — также у 2 (17%) пациентов — снижение вируса на 2 lg. В остальных случаях вирусная нагрузка сохранялась на прежнем уровне.

Таблица 2

Изменения показателей иммунного статуса у больных ХГС в динамике ( $M \pm m$ )

Показатель	Здоровые лица ( $n = 20$ )	Больные ХГС до лечения ( $n = 27$ )	Больные ХГС после лечения		Результат статистического анализа
			1-я группа ( $n = 15$ )	2-я группа ( $n = 12$ )	
	К	0	1	2	
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	6,59 ± 0,15	5,25 ± 0,37	5,11 ± 0,20	4,99 ± 0,20	—
Лимфоциты:					
$\cdot 10^9$ /л	2,16 ± 0,11	1,57 ± 0,12	1,82 ± 0,08	1,96 ± 0,14	$P_{K,0^*} P_{K,1^*} P_{K,2^*}$
%	32,45 ± 1,11	41,63 ± 2,73	37,40 ± 1,57	36,73 ± 2,32	$P_{K,0^*} P_{K,1} P_{K,2}$
$CD3^+$ -лимфоциты:					
$\cdot 10^9$ /л	1,54 ± 0,07	1,06 ± 0,10	1,25 ± 0,06	1,35 ± 0,11	$P_{K,0^*} P_{K,1}$
%	71,72 ± 0,81	67,49 ± 2,51	69,02 ± 1,31	67,18 ± 2,46	—
$CD4^+$ -лимфоциты:					
$\cdot 10^9$ /л	1,08 ± 0,07	0,60 ± 0,05	0,74 ± 0,04	0,93 ± 0,09	$P_{K,0} P_{K,2}$
%	44,96 ± 0,65	38,46 ± 2,00	41,13 ± 1,18	43,82 ± 1,98	—
$CD8^+$ -лимфоциты:					
$\cdot 10^9$ /л	0,62 ± 0,04	0,52 ± 0,05	0,54 ± 0,02	0,57 ± 0,04	$P_{K,0}$
%	26,08 ± 0,54	25,86 ± 1,65	24,68 ± 1,05	25,36 ± 2,13	—
$CD16^+$ -лимфоциты:					
$\cdot 10^9$ /л	0,39 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,36 ± 0,02	$P_{K,0^*} P_{K,1} P_{0,1} P_{1,2}$
%	17,96 ± 0,37	9,32 ± 1,11	10,58 ± 0,83	14,36 ± 0,91	$P_{K,0^*}$
$CD20^+$ -лимфоциты:					
$\cdot 10^9$ /л	0,34 ± 0,02	0,22 ± 0,04	0,24 ± 0,02	0,28 ± 0,03	$P_{K,0^*} P_{K,1^*} P_{K,2} P_{0,2}$
%	10,16 ± 0,28	14,15 ± 1,90	14,11 ± 0,99	13,27 ± 1,31	$P_{K,0} P_{K,1} P_{K,2}$
Иммунорегуляторный индекс $CD4^+/CD8^+$	1,75 ± 0,04	1,61 ± 0,13	1,82 ± 0,11	1,52 ± 0,22	—

## Выводы

1. Лечение больных ХГС в фазе репликации вируса в сыворотке крови с наличием аутоиммунного и/или выраженного цитопенического синдрома, препятствующих проведению стандартной терапии инъекционными формами  $\alpha$ -интерферона, возможно, если  $\alpha$ -интерферон использовать в небольших дозах перорально в сочетании с иммунокорректирующей терапией.

2. Дисбаланс иммунорегуляторных клеток и угнетение клеточного звена иммунитета, выявленные у больных ХГС в фазе репликации вируса в сыворотке крови с наличием аутоиммунного и/или выраженного цитопенического синдрома, уменьшаются при использовании в лечении иммунорегуляторного пептида в виде пероральной лекарственной формы ронколейкин®.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Еришова О. Н., Шахгильдян И. В., Кузин С. Н. и др. // Гепатол. форум. — 2006. — № 1. С. 6—9.
2. Козлов В. К., Стельмах В. В., Радченко В. Г. HCV-инфекция: современная стратегия комплексного лечения: Пособие для врачей. — СПб., 2008.

3. Мицура В. М., Жаворонок С. В., Красавцев Е. Л. Применение Ронколейкина в комплексной терапии хронического гепатита С: Метод. рекомендация. — Гомель, 2004.
4. Попова Л. Л. // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2007. — № 5. — С. 57—59.
5. Практическая гепатология / Под ред. Н. А. Мухина. — М., 2004.
6. Серов В. В., Бушугева Н. В., Игнатова Т. М., Апросина З. Г. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 4. — С. 12—22.
7. Собчак Д. М., Корочкина О. В. // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2007. — № 2. — С. 37—42.
8. Шляхтенко Л. И., Шаргородская Е. П., Сулягина Л. Г. и др. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор. 5 вып. — СПб., 2005.
9. Bowen D. G., Walker C. M. // Nature. — 2005. — Vol. 136. — P. 946—952.
10. European Pat. N EP 1 027 068 B1. Oromucosal Cytokine Compositions and Uses Thereof // Tovey, Michael, Gerard. — A61K 38/19, A61K 38/20, A61P 31/12, A61P 35/00, A61P 37/00. Date of publication of application 16.08.2000.

Поступила 19.08.08