

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЯТИЛЕТНЕГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ВЫРАЖЕННОМ ФИБРОЗЕ ПЕЧЕНИ И ЦИТОПЕНИИ

С. Васильев,

Л. Попова, доктор медицинских наук, профессор,

Д. Константинов, кандидат медицинских наук

Самарский государственный медицинский университет

E-mail: ll_popova@mail.ru

В клинике инфекционных болезней Самарского государственного университета в течение 5 лет наблюдали больных хроническим гепатитом С, осложненным фиброзом печени продвинутой стадии и цитопенией. В их лечении при отсутствии возможностей этиотропного лечения наряду с общепринятой патогенетической терапией использовался рекомбинантный интерлейкин-2 российского производства (Ронколейкин®).

Предложенная нами схема ведения пациентов, оказывая комплексное, в том числе заместительное иммунореставрационное действие, позволяет длительно сохранять компенсаторные возможности печени и иммунной системы, что дает возможность через определенный срок при улучшении состояния пациента (и/или при изменении условий финансирования) вернуться к обсуждению этиотропного элиминирующего лечения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, иммунопатогенетическая терапия, клеточный иммунитет, цитопения.

Этиотропное лечение больных хроническим гепатитом С (ХГС) с продвинутой стадией фиброза и цитопенией по-прежнему остается сложной проблемой, особенно в России. Современные препараты прямого противовирусного действия недоступны большинству россиян в связи с их высокой стоимостью [1]. Более доступные (интерферонсодержащие) схемы лечения не могут применяться при наличии выраженных пангемоцитопений, которые, как правило, коррелируют с продвинутой стадией фиброза печени [2]. Обоснована возможность поддерживающей иммунопатогенетической терапии (ИПТ) таких пациентов [3–6]. Аджьювантная терапия рекомбинантным интерлейкином-2 (рИЛ2) больных ХГС без цитопении изучалась ранее; рИЛ2 рассматривался в качестве препарата, повышающего эффективность противовирусной терапии (ПВТ) [7]. Решение о включении в схему лечения рИЛ2 было принято для профилактики цитопенического синдрома на фоне лечения рекомбинантным интерфероном- α (рИФНа) и коррекции иммунной дисфункции, существующей у больных с цитопенией [4, 5].

Нами изучено влияние комплексной ИПТ у больных ХГС с продвинутой стадией фиброза печени и цитопенией.

В исследование, проводившееся в клинике инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета с 2009 по 2016 г., были включены пациенты с ХГС генотипа 1b, высокой вирусной нагрузкой, фиброзом печени F3–F4 по МЕТАВИР, вторичной лейко- и (или) тромбоцитопенией, препятствующими лечению стандартными дозами рИФНа – единственного этиотропного препарата, доступного к применению в реальной клинической практике в то время (2009). В течение 2009–2010 гг. сформирована 1-я

группа больных (n=50), соответствующих критериям включения. Для сравнения сформирована 2-я группа (n=50), сопоставимая с 1-й по основным клинико-лабораторным и инструментальным параметрам (табл. 1).

Исследование проводилось в 2 этапа. На 1-м этапе (48 нед) изучали эффективность и переносимость ПВТ при ежедневном введении редуцированных доз рИФНа (1 млн ед. ежедневно под кожу) в сочетании с рибавирином (R), дозированным по массе тела (суточная доза – 15 мг/кг), и рИЛ2 российского производства (Ронколейкин®) – 0,5 мг под кожу по 1 инъекции 2 раза в месяц на весь период лечения. На 2-м этапе пациенты продолжали получать ИПТ в сочетании с рИЛ2 в течение еще 4 лет. Способ применения рИЛ2 на 2-м этапе заключался в повторных курсах весной (3 мес) и осенью (3 мес) по 0,5 мг под кожу 2 раза в месяц (всего 6 инъекций на 1 курс).

Эффективность лечения оценивали по клиническому, биохимическому (состояние функциональных проб печени), вирусологическому (количество РНК вируса гепатита С – ВГС – в сыворотке крови) ответу. Раз в год определяли стадию фиброза печени по данным эластометрии печени и УЗИ брюшной полости с доплерографией [7–9]. Определение

Таблица 1
Сравнительная характеристика больных до начала лечения

Показатель	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	p
Средний возраст (годы) (M±m)	53,6±3,1	52,7±2,2	0,811
Пол (мужской/женский), n (%)	18 (60)/ 12 (40)	20 (66,6)/ 10 (33,4)	0,160/ 0,160
Высокая вирусемия (>800 000 МЕ/мл), n (%)	30 (100)	30 (100)	1,000
АЛТ, Е/л (M±m)	92,58±17,88	80,82±15,20	0,617
Л./н. •10 ⁹ /л (M±m)	2,50±0,12/ 1,10±0,59	2,68±0,08/ 1,30±0,17	0,215/ 0,745
Hb, г/л (M±m)	130,89±2,57	129,17±1,15	0,543
Тр., •10 ⁹ /л (M±m)	89,3±2,3	89,5±1,9	0,947
Данные непрямой эластометрии печени, кПа (M±m)	14,9±1,4	14,5±2,1	0,875

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Таблица 2
Показатели функциональных проб печени у больных ХГС на 1-м этапе наблюдения (M±m)

Показатель	Группа	До лечения	Через 12 нед лечения	Через 48 нед лечения
Билирубин общий, мкмоль/л	1-я	18,87±1,74*	15,92±1,68	13,08±1,29*
	2-я	17,26±0,98	17,93±1,10	19,71±0,89
	p	0,410	0,319	0,010
АЛТ, Е/л	1-я	92,58±17,88*	44,00±3,65	34,92±3,94*
	2-я	80,82±15,20	70,36±10,72	61,07±6,48
	p	0,617	0,034	0,001
Общий белок, г/л	1-я	69,75±1,90	71,08±1,92	70,83±1,65
	2-я	68,36±1,89	69,14±1,88	69,86±1,41
	p	0,610	0,479	0,655
Альбумин, %	1-я	49,27±1,16*	55,92±1,02	56,17±0,90*
	2-я	48,83±1,08	50,14±1,00	48,14±0,69
	p	0,820	<0,001	<0,001
γ-Глобулин, %	1-я	23,37±1,17*	17,25±0,81	15,17±0,44*
	2-я	24,15±1,23	24,71±0,85	25,12±0,69
	p	0,647	<0,001	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 3: p – достоверность различий исследуемых групп; * – внутригрупповые статистически значимые различия между сравниваемыми показателями до и через 48 нед лечения (p<0,05).

Таблица 3
Динамика параметров общеклинического анализа крови и основных субпопуляций лимфоцитов на 1-м этапе наблюдения (M±m)

Показатель	Группа	До лечения	Через 12 нед лечения	Через 48 нед лечения
Л., •10 ⁹ /л	1-я	2,50±0,12	2,77±0,13	3,59±0,56*
	2-я	2,68±0,08	2,56±0,09	2,49±0,09
	p	0,216	0,190	0,002
Лимф., •10 ⁹ /л	1-я	1,39±0,87	1,43±0,77	1,59±0,35
	2-я	1,45±0,55	1,39±0,48	1,38±0,39
	p	0,573	0,641	0,011
CD3, •10 ⁶ /л	1-я	943,21±77,01	1041,59±69,51	1201,11±44,12
	2-я	987,85±42,93	926,78±44,35	942,24±37,11
	p	0,604	0,165	0,002
CD4, •10 ⁶ /л	1-я	597,05±46,91	695,77±57,20	771,92±45,02
	2-я	647,92±30,38	623,53±28,84	628,26±29,17
	p	0,359	0,250	0,009
CD8, •10 ⁶ /л	1-я	354,77±38,06	374,21±34,04	445,15±32,12
	2-я	344,79±32,29	332,99±19,10	328,15±17,29
	p	0,842	0,284	0,013
CD16, •10 ⁶ /л	1-я	160,77±19,44	194,69±18,79	289,24±20,11
	2-я	157,19±19,66	158,92±17,26	149,98±17,89
	p	0,899	0,173	0,002
Hb, г/л/эр., •10 ¹²	1-я	130,89±2,57/ 4,5±0,98	112,89±3,29/ 3,7±0,89	105,89±4,29/ 3,4±0,21
	2-я	129,17±1,15/ 4,1±0,95	125,12±7,31/ 4,0±0,51	129,12±4,25/ 4,2±0,12
	p	0,656/0,770	0,130/0,771	<0,001/0,001
Тр., •10 ⁹ /л	1-я	89,3±2,3	95,6±18,9	135,2±18,1*
	2-я	89,5±1,9	100,2±2,5	89,9±2,9
	p	0,919	0,810	0,015

ВГС (качественно и количественно) проводилось методом полимеразной цепной реакции с помощью набора реагентов «Реал Бест РНК ВГС» чувствительностью 15 МЕ/мл (ЗАО

«Вектор-бест», Новосибирск). Для идентификации популяций и субпопуляций лимфоцитов использовали стандартную панель моноклональных антител производства Becton Dickinson, включающую в себя антитела к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ – дифференцировочным антигенам лейкоцитов – и соответствующие изотипические контроли. Для статистической обработки анализа с применением пакета прикладных программ Statistica 8.0 для Windows.

Таблица 4

Динамика параметров общеклинического и биохимического анализа крови больных ХГС с цитопенией за 5-летний период наблюдения (M±m)

Показатель	Группа	Год наблюдения				
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
		1-я (n=50) 2-я (n=50)	1-я (n=50) 2-я (n=49)	1-я (n=49) 2-я (n=48)	1-я (n=480) 2-я (n=45)	1-я (n=48) 2-я (n=41)
Л., •10 ⁹ /л	1-я	3,25±0,56	4,01±0,12	3,96±0,88	3,98±0,76	3,92±0,63
	2-я	2,49±0,09	2,41±0,18	2,36±0,12	2,35±0,11	2,27±0,14
	p	0,183	0,001	0,077	0,043	0,020
H., •10 ⁹ /л	1-я	1,40±0,71	1,80±0,14	1,74±0,53	1,72±0,48	1,74±0,54
	2-я	1,20±0,44	1,2±0,21	1,17±0,32	1,12±0,14	1,10±0,17
	p	0,812	0,004	0,362	0,246	0,293
Hb, г/л	1-я	105,89±4,29	139,11±2,01	137,12±5,02	136,17±4,9	136,1±4,94
	2-я	129,12±4,25	125,03±0,34	131,20±1,44	128,80±2,26	127,40±2,16
	p	0,001	0,001	0,262	0,185	0,131
Тр., •10 ⁹ /л	1-я	115,2±18,1	148,2±23,7	146,4±22,7	134,8±21,6	103,4±13,1
	2-я	89,9±2,9	75,4±3,8	74,60±3,54	71,20±2,83	68,10±2,16
	p	0,173	0,001	0,001	0,006	0,016
Билирубин общий прямой, мкмоль/л	1-я	13,08±1,29/ 4,2±0,87	19,45±1,31/ 5,07±0,90	19,86±1,98/ 5,11±1,21	23,76±1,67/ 7,80±1,62	23,02±3,06/ 74,38±1,19
	2-я	14,71±0,89/ 6,41±1,46	24,31±1,17/ 8,02±1,24	26,09±2,12/ 9,86±2,02	30,13±2,72/ 14,65±2,76	39,41±2,94/ 20,09±2,98
	p	0,296	0,008/0,059	0,036/0,048	0,049/0,037	0,001/0,001
АЛТ, Е/л	1-я	36,42±3,94	32,16±2,76	43,43±3,02	51,89±2,97	59,96±2,87
	2-я	61,07±6,48	58,56±5,64	96,32±4,96	102,19±4,43	82,78±4,07
	p	0,002	0,001	0,001	0,001	0,001
ГГТП, Е/л	1-я	52,42±4,34	54,59±4,43	68,12±4,98	72,13±5,08	86,87±5,47
	2-я	71,07±6,14	74,67±6,78	99,09±6,90	112,43±7,02	174,95±7,24
	p	0,016	0,016	0,001	0,001	0,001
Общий холестерин, ммоль/л	1-я	5,85±0,45	5,87±0,48	4,86±0,44	4,79±0,39	4,82±0,41
	2-я	4,00±0,37	3,84±0,36	3,78±0,45	3,34±0,43	3,12±0,42
	p	0,002	0,001	0,091	0,014	0,005
Общий белок, г/л	1-я	70,83±1,65	72,56±2,23	75,62±2,34	78,83±3,14	71,90±3,13
	2-я	69,86±1,41	70,76±2,56	74,47±2,12	66,71±3,02	62,24±2,74
	p	0,655	0,598	0,711	0,007	0,025
Альбумин, %	1-я	56,17±0,90	58,23±0,94	54,42±0,82	50,09±0,76	49,72±3,34
	2-я	53,14±0,69	50,23±0,76	48,14±0,56	43,3±0,72	39,42±0,62
	p	0,012	0,001	0,001	0,001	0,006
γ-Глобулин, %	1-я	16,67±0,74	18,03±0,84	19,12±0,72	19,34±0,82	21,08±0,78
	2-я	19,79±0,77	22,03±0,89	23,07±0,92	24,72±1,02	29,09±1,23
	p	0,008	0,002	0,001	0,001	0,001
ПТИ, %	1-я	86,01±6,15	85,23±6,23	80,98±7,14	78,65±3,97	62,34±3,4
	2-я	87,04±7,58	72,98±4,46	56,9±3,11	50,75±4,24	49,34±2,1
	p	0,918	0,115	0,003	0,001	0,002

Примечание. ГГТП – γ-глутамил-транспептидаза; ПТИ – протромбиновый индекс.

При анализе результатов динамического наблюдения на 1-м этапе (48 нед) у пациентов, получающих терапию комбинацией препаратов (рИФНа + R + рИЛ2 + ИПТ), отмечена положительная динамика клинических проявлений: исчезновение или значительное уменьшение степени выраженности астеновегетативного и диспепсического синдромов, сокращение размеров печени, улучшение функциональных показателей печени (биохимический ответ); значимо повысилась содержание лейкоцитов и тромбоцитов (табл. 2, 3).

Выявленная в 1-й группе к 12-й неделе лечения тенденция к повышению уровня CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов к периоду завершения терапии сохранилась для всех основных субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺) и стала статистически значимой для абсолютных значений CD3⁺ и CD16⁺-лимфоцитов (<0,001), чего не наблюдалось в группе сравнения.

На фоне 48-недельного курса комбинированной терапии (рИФНа + R + рИЛ2) в 1-й группе быстрый вирусологический ответ был достигнут у 8 (16%) пациентов, ранний вирусологический – у 12 (24%). У 4 (8%) пациентов зарегистрирован вирусологический прорыв: у 1 больного – на 24-й неделе терапии и у 3 – на 36-й. Непосредственный вирусологический ответ отмечен у 11 (22%) пациентов. Уровень РНК ВГС снизился более чем на 2log₁₀ МЕ/мл (в 100 раз) от исходного уровня после 12-й недели терапии, но определялся и на 12-й, и на 24-й неделе лечения у 26 (52%) больных, <2log₁₀ – у 10 (20%). Вирусная нагрузка сохранялась на прежнем уровне у 2 (4%) пациентов, а отрицательная динамика содержания вируса наблюдалась только у 1 (2%) больного. Уровень РНК ВГС в крови через 24 нед после окончания терапии не определялся у 8 (16%) пациентов. Таким образом, в 1-й группе авиремия или значительное снижение вирусной нагрузки зарегистрировано у 44 (88%) больных. Вирусная нагрузка во 2-й группе при проведении только ИПТ оставалась без изменения у 24 (48%) пациентов или нарастала – у 26 (52%).

На 2-м этапе клинического наблюдения выяснилось, что число пациентов с жалобами, соответствующими астеновегетативному, диспепсическому, геморрагическому синдромам, а также синдрому правого подреберья, было на 15–27% меньше, чем в группе сравнения. Асцит статистически значимо чаще встречался и быстрее прогрессировал у больных 2-й группы и к 5-му году наблюдения встречался у 42% больных, а в 1-й группе – у 8% ($p < 0,001$). Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) в 1-й группе было зарегистрировано только у 1 больного на 5-м году наблюдения. У больных 2-й группы кровотечение из ВРВП отмечалось чаще: на 2-м году наблюдения – у 3, на 3-м – у 2, на 4-м – у 4 и на 5-м – у 6 ($p < 0,001$). Летальный исход от повторного кровотечения из ВРВП наступил у 6 пациентов 2-й группы. У 2 пациентов летальный исход был связан с гепатоцеллюлярной карциномой. В 1-й группе летальных исходов не было. О 2 больных 1-й и 1 – 2-й не было сведений после 3-го и 4-го года наблюдения в связи со сменой места жительства. Динамика отдельных показателей лабораторного (общеклинического и биохимического) анализа крови представлена в табл. 4.

Наиболее значимым изменениям подверглось содержание тромбоцитов. Уже в 1-й год наблюдения среднее количество тромбоцитов у пациентов 2-й группы было ниже ($89,9 \pm 2,9 \cdot 10^9/\text{л}$), чем 1-й ($115,2 \pm 18,1 \cdot 10^9/\text{л}$). Начиная со 2-го года наблюдения, различия стали значимыми ($p < 0,05$). Подобной тенденции подчинялось и абсолютное число лейкоцитов. Значимое снижение количества нейтрофилов ($p = 0,004$) и гемоглобина ($p < 0,001$) выявлено преимущественно в 1-й год наблюдения, что, вероятно связано с побочным действием терапии, включающей в себя рибавирин и рИФН α . При анализе биохимических данных зафиксировано повышение уровня билирубина, более значимое во 2-й группе ($p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении как синтетической, так и экскреторной функции печени. Прогрессирующее снижение синтетической функции печени, проявлявшееся снижением уровня общего холестерина и альбумина, было характерно для больных 2-й группы ($p < 0,05$).

Результаты изучения содержания отдельных субпопуляций лимфоцитов у больных ХГС с цитопенией на 2-м этапе наблюдения представлены в табл. 5. Абсолютное число лимфоцитов, а также CD4 $^{+}$ -, CD8 $^{+}$ - и CD16 $^{+}$ -субпопуляций перед стартом 1-го этапа было снижено в обеих группах и значимо не различалось. В ходе наблюдения у больных 2-й группы отмечено снижение их количества, а у пациентов 1-й группы, несмотря на использование рибавирина и рИФН α , значимого снижения (сочетанно всех субпопуляций или отдельно) не зарегистрировано.

При сравнении вирусной нагрузки в 1-й и 2-й группах до старта терапии статистически значимого различия не выявлено ($p = 0,853$). После 48-недельного курса ЭПГТ установлено снижение вирусной нагрузки в 1-й группе на $2 \log_{10}$, а продолжающаяся ИПТ позволила сохранить низкую вирусную нагрузку на протяжении всего периода наблюдения, чего не произошло в группе сравнения ($p < 0,001$).

Таблица 5

Изменения параметров клеточного иммунитета у больных ХГС с цитопенией на 2-м этапе наблюдения (M \pm m)

Показатель	Группа	Год наблюдения		
		1-й	2-й	3-й
Л., $\cdot 10^9/\text{л}$	1-я	2,50 \pm 0,12	3,25 \pm 0,56	3,92 \pm 0,63
	2-я	2,68 \pm 0,08	2,49 \pm 0,09	2,27 \pm 0,14
	p	0,216	0,188	0,013
Лимф. $\cdot 10^6/\text{л}$	1-я	1394,42 \pm 87,57	1599,01 \pm 35,21	1573,15 \pm 25,15
	2-я	1452,86 \pm 55,07	1389,64 \pm 39,71	1337,25 \pm 37,19
	p	0,573	0,011	<0,001
CD3, $\cdot 10^6/\text{л}$	1-я	943,21 \pm 77,01	1201,11 \pm 44,12	1134,2 \pm 41,42
	2-я	987,85 \pm 42,93	942,24 \pm 37,11	825,26 \pm 0,21
	p	0,604	0,002	<0,001
CD4, $\cdot 10^6/\text{л}$	1-я	597,05 \pm 46,91	771,92 \pm 45,02	851,29 \pm 26,17
	2-я	647,92 \pm 30,38	628,26 \pm 29,17	564,33 \pm 22,18*
	p	0,359	0,009	<0,001
CD8, $\cdot 10^6/\text{л}$	1-я	354,77 \pm 38,06	445,15 \pm 32,12	414,41 \pm 31,21
	2-я	344,79 \pm 32,29	328,15 \pm 17,29	293,22 \pm 19,24
	p	0,842	0,013	0,002
CD16, $\cdot 10^6/\text{л}$	1-я	160,77 \pm 19,44	289,24 \pm 20,11	265,01 \pm 30,07
	2-я	157,19 \pm 19,66	149,98 \pm 17,89	138,33 \pm 19,79*
	p	0,899	0,002	0,001

Примечания. ЭПГТ – этиопатогенетическая терапия; здесь и в табл. 6: * – внутригрупповые статистически значимые различия между сравниваемыми показателями на 2-м этапе лечения ($p < 0,05$).

Таблица 6

Динамика инструментальных критериев портальной гипертензии у больных ХГС за 5 лет наблюдения (M \pm m)

Показатель	Группа	Год наблюдения				
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Площадь сечения селезенки, см 2	1-я	59,21 \pm 1,23	61,09 \pm 1,26	61,51 \pm 1,29	61,92 \pm 1,57	62,07 \pm 1,92
	2-я	60,12 \pm 1,03*	63,11 \pm 2,12	65,33 \pm 1,23	66,50 \pm 2,14	69,12 \pm 2,11*
	p	0,573	0,416	0,034	0,090	0,015
Диаметр воротной вены, мм	1-я	13,21 \pm 0,41	13,74 \pm 0,43	13,79 \pm 0,47	13,92 \pm 0,52	14,01 \pm 0,76
	2-я	13,76 \pm 0,39*	14,78 \pm 0,52	15,78 \pm 0,69	16,81 \pm 0,78	17,02 \pm 0,98*
	p	0,355	0,129	0,020	0,015	0,017
Диаметр селезеночной вены (на уровне ворот), мм	1-я	8,12 \pm 0,37	8,95 \pm 0,76	9,01 \pm 0,89	9,34 \pm 0,92	9,92 \pm 0,99
	2-я	8,19 \pm 0,41*	9,76 \pm 0,55	11,79 \pm 0,78	12,58 \pm 1,09	14,07 \pm 1,15*
	p	0,900	0,391	0,022	0,027	0,007
Скорость кровотока в воротной вене, см/с	1-я	9,64 \pm 2,33	9,05 \pm 2,07	8,92 \pm 1,72	8,12 \pm 1,47	8,05 \pm 1,23
	2-я	9,82 \pm 2,51*	8,03 \pm 2,13	6,89 \pm 1,98	5,03 \pm 1,34	4,51 \pm 1,15*
	p	0,812	0,733	0,442	0,126	0,038
Данные непрямой эластометрии печени, кПа	1-я	13,70 \pm 0,81	13,90 \pm 1,01	14,40 \pm 0,92	14,40 \pm 1,18	14,50 \pm 0,73
	2-я	15,20 \pm 1,12*	16,80 \pm 0,93	17,30 \pm 1,17	18,40 \pm 1,01	18,90 \pm 1,24*
	p	0,282	0,039	0,056	0,013	0,003

Для исследования влияния ИПТ на темпы прогрессирования фиброза печени в течение 5 лет использовались преимущественно ультразвуковые критерии: сечение селезенки, диаметр воротной и селезеночной вен, скорость кровотока в воротной вене (табл. 6).

Темпы прогрессирования портальной гипертензии в 1-й группе были ниже, чем во 2-й, с максимальными различиями к 5-му году наблюдения: соответственно площадь сечения селезенки в 1-й и 2-й группах – $62,07 \pm 1,92$ и $69,12 \pm 2,11$ см² ($p=0,015$); диаметр воротной вены – $14,01 \pm 0,76$ и $17,02 \pm 0,98$ мм ($p=0,017$); диаметр селезеночной вены (на уровне ворот) – $9,92 \pm 0,99$ и $14,07 \pm 1,15$ мм ($p=0,007$); скорость кровотока в воротной вене – $8,05 \pm 1,23$ и $4,51 \pm 1,15$ см/с ($p=0,038$).

У пациентов, получавших ИПТ, фиброз печени прогрессировал медленнее. Предложенная нами иммунопатогенетическая схема лечения больных ХГС с продвинутой стадией фиброза и цитопенией значительно снижает вирусную нагрузку и оказывает комплексное, заместительное иммуно-

стаवरационное действие, что позволяет длительно сохранять компенсаторные возможности печени и иммунной системы и дает возможность в дальнейшем провести данной категории больных терапию препаратами прямого противовирусного действия.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Никитин И.Г. Экономическое бремя хронического гепатита С в России // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2015; 6: 1–5.
2. Васильев С.Ю. Цитопенический синдром у больных HCV-инфекцией с выраженным фиброзом // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014; 1–2: 23–6.
3. Егорова В.Н., Попович А.М., Бабаченко И.В. и др. Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения / СПб: Ультра Принт, 2012; 98 с.
4. Попова Л.Л. Клинико-патогенетическое обоснование стратегии и тактики иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Самара, 2009.
5. Попова Л.Л. Особенности иммунного ответа больных вирусным гепатитом С на фоне проведения противовирусной терапии. Монография / Самара: Издательство Ас Город, 2012.
6. Попова Л.Л., Суздальцев А.А., Константинов Д.Ю. и др. Опыт применения комбинации альфаферона и ронколейкина в комплексном лечении хронического гепатита С // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2011; 6: 102–7.
7. Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Недугов Г.В. и др. Возможности неинвазивного определения стадии фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2013; 123 (8): 71–4.
8. Васильев С.Ю. Характеристика стадии фиброза печени у больных с HCV-инфекцией по результатам инструментального и гистологического обследования // Аспирантский вестник Поволжья. – 2013; 1–2: 31–6.
9. Суздальцев А.А., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю. и др. Способ неинвазивного определения стадии фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом. Патент РФ №2425633С2, 2011.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF FIVE-YEAR COMBINATION TREATMENT IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS WITH SEVERE LIVER FIBROSIS AND CYTOPENIA

S. Vasilyev; Professor L. Popova, MD; D. Konstantinov, Candidate of Medical Sciences Samara State Medical University

The Infectious Diseases Clinic, Samara State University, has followed up chronic hepatitis C patients with end-stage liver fibrosis and cytopenia for 5 years. Their treatment with no possibilities of etiotropic therapy along with conventional pathogenetic therapy used the Russian recombinant interleukin-2 (IL-2) (rIL-2) Roncoleukin®.

By having a comprehensive, including substitutive immunorestorative, effect, the authors' proposed scheme for the management of patients, allows one to long preserve the compensatory abilities of the liver and immune system, giving the opportunity to return to the discussion of etiotropic treatment after a certain period when the patient's condition is improved (and/or the terms of financing are changed).

Key words: chronic hepatitis C, immunopathogenetic therapy, cellular immunity, cytopenia.

Reкомбинантный ИНТЕРЛЕЙКИН-2 ЧЕЛОВЕКА

РОНКОЛЕЙКИН®

В клинической практике в России и странах СНГ с 1995 года

АКТИВАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ:

- ✓ ИНФЕКЦИОННЫХ
- ✓ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
- ✓ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ
- ✓ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Применяется у взрослых и детей с первого дня жизни

БИОТЕХ

www.biotech.spb.ru
☎ (812) 603-27-97

На правах рекламы. Регистрационное удостоверение № ЛС-001810 от 27.07.2011 года