

Противовирусная эффективность различных форм интерферона в терапии хронического гепатита С

И.П.Баранова¹, Л.Н.Афтаева², Л.И.Краснова¹, С.Б.Рыбалкин²

¹Пензенский институт усовершенствования врачей;

²Пензенский областной центр специализированных видов медицинской помощи

Изучены особенности вирусологического ответа при лечении хронического гепатита С различными формами интерферона (в сочетании с ребетолом) через 24 нед терапии. В клиническое исследование включены 49 больных с хроническим гепатитом С. Лечение рофероном-А в сочетании с Ингароном и ребетолом позволяет добиться быстрого вирусологического ответа у 80% пациентов, а при лечении пегинтроном в сочетании с ребетолом – у 63% пациентов. Ранний вирусологический ответ отмечается в 100% случаев при терапии рофероном-А в сочетании с Ингароном и ребетолом и у 95% пациентов, пролеченных пегинтроном в сочетании с ребетолом. На 24-й нед терапии вирусологический ответ достигнут у 80% больных при терапии рофероном-А в сочетании с Ингароном и ребетолом и у 68% пациентов при лечении пегинтроном в сочетании с ребетолом.

Ключевые слова: хронический гепатит С, интерферон-γ, Ингарон, быстрый вирусологический ответ, ранний вирусологический ответ, аланинаминотрансфераза, HCV

Antiviral efficacy of various forms of interferon in therapy of chronic hepatitis C

I.P.Baranova¹, L.N.Aftaeva², L.I.Krasnova¹, S.B.Rybalkin²

¹Penza Institute of Advanced Medical Training;

²Penza Regional Center for Specialized Medical Aid

The authors studied specific features of virologic response in treatment of chronic hepatitis C with various forms of interferon (in combination with rebetol) within 24 wks of therapy. The clinical study included 49 patients with chronic hepatitis C. Treatment with roferon-A in combination with Ingaron and rebetol permits to obtain a fast virologic response in 80% of patients, and in treatment with peginteron in combination with rebetol – in 63% of patients. Early virologic response was noted in 100% of cases in therapy with roferon-A in combination with Ingaron and rebetol, and in 95% of patients treated with peginteron in combination with rebetol. On the 24th wk of therapy a viral response was obtained in 80% of patients in therapy with roferon-A combined with Ingaron and rebetol, and in 68% of patients in therapy with peginteron combined with rebetol.

Key words: chronic hepatitis C, interferon-γ, Ingaron, fast virologic response, early virologic response, alanine aminotransferase, HCV

Хронический гепатит С (ХГС) – прогрессирующее заболевание печени, приводящее к формированию цирроза, его декомпенсации и развитию гепатоцеллюлярной карциномы в течение 10–30 лет у 20–30% больных. Высокая распространенность вируса гепатита С (HCV) 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. Традиционно для лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС) применяются интерфероны-α (ИФН-α). Известно, что в режиме монотерапии короткоживущими ИФН полный

ответ удается получить лишь у 15–16%, а при комбинации с химиопрепаратами – у 40–55% пациентов. С 2001 г. в России используются пролонгированные (пегилированные) ИФН, которые более удобны в применении, а по эффективности превосходят короткоживущие аналоги [1]. Однако применение даже этих препаратов в ряде случаев не позволяет добиться полной элиминации возбудителя из организма. К тому же их использование сопровождается формированием нежелательных побочных реакций, которые максимально выражены при комбинации ИФН-α и рибавирина. Следует признать, что в настоящее время не существует препаратов и схем для лечения больных ХГС, которые могли бы быть признаны абсолютно эффективными, приводящими к достижению 100%-го гарантированного стойкого вирусологического ответа [2]. Поэтому появление препаратов с принципиально иным механизмом действия открывает новые перспективы в лечении этого распространенного заболевания [3, 4]. Перспективной в данном аспекте представляется разработ-

Для корреспонденции:

Баранова Ирина Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей

Адрес: 440011, Пенза, ул. Стасова, 8
Телефон: (8412) 48-2677

Статья поступила 27.12.2009 г., принята к печати 04.06.2010 г.

ка отечественными авторами нового рекомбинантного ИФН- γ 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 ИФН- γ имеют макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. ИФН- γ (Ингарон) активирует эффекторные функции этих клеток, в частности их микроцидность, цитотоксичность, продукцию цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, вызывая тем самым гибель внутриклеточных паразитов [6].

Известно, что ИФН- γ ингибирует В-клеточный ответ на интерлейкин-4 (ИЛ-4), подавляет продукцию иммуноглобулина Е (IgE) и экспрессию CD23-антигена. Является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам. Отменяет супрессивный эффект ИЛ-4 на ИЛ-2-зависимую пролиферацию и генерацию лимфокин-активированных киллеров. Активирует продукцию белков острой фазы воспаления, усиливает экспрессию генов С2- и С4-компонентов системы комплемента. В отличие от других интерферонов (ИФН- α , ИФН- β), ИФН- γ повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости как 1-го, так и 2-го классов на разных клетках, причем индуцирует экспрессию этих молекул даже на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно. Тем самым повышается эффективность презентации антигенов и способность их распознавания Т-лимфоцитами. Ингарон блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц, оказывает цитотоксическое воздействие на вирус-инфицированные клетки. Ингарон блокирует синтез фактора роста опухоли- β (ФРО- β), ответственных за развитие фиброза легких и печени.

Цель исследования – изучение особенностей вирусологического ответа при лечении хронического гепатита С различными формами интерферона (в сочетании с ребетоном) через 24 нед терапии.

Пациенты и методы

В исследование включены взрослые пациенты в возрасте 22–57 лет, страдающие ХГС, вызванным HCV генотипов 1, 2, 3, которые ранее не получали лечения. Критериями для включения в исследования были серологическое подтверждение ХГС в виде положительного результата исследования на антитела к HCV и количественное определение РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе *Icsuler* с оптическим модулем IQ5 (предел количественного определения – 15 МЕ/мл). Условием включения в исследование было отсутствие изменений со стороны органов кровотока, почек, щитовидной железы, количество нейтрофилов более $3,0 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов более

100×10^9 /л, уровень гемоглобина более 120 г/л для женщин и более 130 г/л для мужчин, уровень креатинина плазмы, уровень тиреотропного гормона в пределах нормы.

Критерии исключения из исследования: ВИЧ-инфекция, туберкулез, проводившаяся когда-либо ранее лекарственная терапия по поводу гепатита С, системная иммуномодулирующая или противоопухолевая терапия в течение предшествующих 6 мес. 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 были включены 49 больных с ХГС. По данным эпидемиологического анамнеза 5 пациентов в прошлом перенесли хирургические вмешательства, в 2 случаях имелось четкое указание на переливание крови и ее компонентов; 4 пациента заболевание ХГС связывали с лечением у стоматолога; 7 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), 7 пациентов имели татуировки.

Больные были разделены на 2 группы. Основная группа – 30 больных получали терапию с использованием роферона А в дозе 3 млн МЕ 3 раза в нед на протяжении 24 нед, Ингарона 500 тыс МЕ 3 раза в нед в течение 12 нед и ребетола 10,6 мг/кг/сут. Группа сравнения – 19 больных получали стандартную терапию с использованием пегинтерферона α -2b (пегинтрон) в дозе 1,5 мкг/кг/нед и ребетола 10,6 мг/кг/сут, курс лечения составил 24 нед.

Противовирусную эффективность оценивали по наличию быстрого вирусологического ответа (БВО), раннего вирусологического ответа (РВО) и вирусологического ответа на 24-й нед терапии.

Среди пациентов основной группы было 17 мужчин (57%) и 13 женщин (43%). Среди пациентов группы сравнения было 10 мужчин (53%) и 9 женщин (47%). Длительность заболевания в основной группе составила $2,7 \pm 0,5$ лет. В группе сравнения длительность заболевания составила $4,2 \pm 0,9$ лет. Среди обследованных больных в основной группе у 3 (10%) пациентов обнаружен 1-й генотип, у 4 (13%) пациентов – 2-й, у 23 (77%) больных – 3-й генотип. В группе сравнения у 8 (42%) пациентов обнаружен 1-й генотип, у 4 (21%) – 2-й, у 7 (37%) – 3-й генотип. В основной группе пациентов в 57% диагностирована вирусная нагрузка более 105 МЕ/мл, в группе сравнения – у 42% пациентов.

Наиболее частыми жалобами до лечения были тяжесть в правом подреберье, слабость, диспептические явления, усталость, повышенная утомляемость. В основной группе пациентов минимальное повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) регистрировалось у 80% (24) больных, в 20% (6) регистрировалась умеренное повышение активности АЛТ. В группе сравнения у 68% (13) больных отмечалось минимальное повышение активности АЛТ,

в 32% (7) регистрировалось умеренное повышение активности АЛТ.

Степень фиброза определяли по шкале METAVIR методом неинвазивной эластометрии на аппарате «Фиброскан». В основной группе (обследовано 26 пациентов) у 38% выявлен фиброз степени F0, степени F1 – у 19%, степени F2 – у 23%, степени F4 – у 19%. В группе сравнения (обследовано 11 пациентов) выявлен фиброз степени F0 – у 36%, степени F1 – у 27%, степени F2 – у 18%, степени F3 – у 9%, степени F4 – 9%. Остальным больным эластометрия не проводилась.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты оценки БВО – через 4 нед от начала лечения – представлены в табл. 1. В основной группе больных при оценке БВО HCV РНК не определялась у 12 больных (40%), у 12 пациентов (40%) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log. Таким образом, БВО достигнут у 24 пациентов (80%). В группе сравнения на фоне лечения через 4 нед HCV РНК не определялась у 4 больных (21%), у 8 пациентов (42%) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log. Таким образом, нами не было выявлено достоверных различий между группами при сравнении показателей БВО ($p > 0,05$).

При анализе РВО в основной группе больных HCV РНК не определялась у 23 пациентов (77%), у 7 пациентов (23%) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log (табл. 2). Таким образом, РВО достигнут в 100% случаев. В группе сравнения при анализе РВО оказалось, что полная элиминация HCV РНК произошла у 12 (63%) пациентов, снижение вирусной нагрузки на 2 log и более достигнуто у 6 (32%) пациентов. Таким образом, РВО достигнут в 95% случаев, что свидетельствует об отсутствии достоверных различий между группами по данному показателю ($p > 0,05$).

При анализе вирусологического ответа на 24-й нед терапии HCV РНК не определялась в основной группе у 80% (24) пациентов, в группе сравнения у 68% (13) больных (табл. 3). Нами не выявлено достоверных различий в 1-й и во 2-й группах при сравнении показателей на 24-й нед вирусологического ответа.

Через 24 недели терапии выраженность фиброза печени у больных 1-й группы уменьшилась по шкале METAVIR на одну степень в 49,9% случаев, более чем на одну степень – в 43,8% случаев, а у 1 пациента (6,3%) осталась на прежнем уровне ($p > 0,05$). Во 2-й группе фиброз снизился

Таблица 1. Оценка быстрого вирусологического ответа (через 4 нед терапии) (%) ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 19)	Достоверность различия, p
РНК HCV <15 МЕ/мл	40 ± 8,9	21 ± 9,3	> 0,05
РНК HCV > 2 log	40 ± 8,9	42 ± 11,3	> 0,05
РНК HCV <2 log	20 ± 7,3	37 ± 11,1	> 0,05

Таблица 2. Оценка раннего вирусологического ответа (через 12 нед терапии) (%) ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 19)	Достоверность различия, p
РНК HCV <15 МЕ/мл	77 ± 7,88	63 ± 9,46	> 0,05
РНК HCV > 2 log	23 ± 7,68	32 ± 10,7	> 0,05
РНК HCV < 2 log	–	5	

Таблица 3. Оценка вирусологического ответа на 24-й нед терапии (%) ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 19)	Достоверность различия, p
РНК HCV <15 МЕ/мл	80 ± 7,3	68 ± 10,7	>0,05
РНК HCV < 2 log	20 ± 7,3	32 ± 10,7	>0,05

на одну степень в 57% случаев, более чем на одну степень – в 43% ($p > 0,05$).

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 обеих группах, диспепсические расстройства – у 16% больных в основной группе и 10% – в группе сравнения, анемия (снижение гемоглобина до 100–80 г/л) по 10% в обеих группах, нейтропения (снижение количества нейтрофилов) у 5% пациентов, тромбоцитопения в 10% выявлялась в основной группе, в группе сравнения – 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 2 мес терапии, а их интенсивность была не столь выраженной, непродолжительной и не требовала серьезной медикаментозной коррекции.

Рецидив репликативной активности заболевания отмечался к 24-й нед лечения в обеих группах, в том числе в основной группе у 6 (20%) пациентов (2 больных с гено-

ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ – ИНТЕРФЕРОН ГАММА



Показания к применению:

- хронический вирусный гепатит С
- хронический вирусный гепатит В
- ВИЧ / СПИД инфекция и туберкулез легких
- онкологические заболевания
- осложнения хронической гранулематозной болезни
- генитальная герпесвирусная инфекция
- опоясывающий лишай
- урогенитальный хламидиоз

Телефон/факс: (495) 695-48-72

E-mail: info@pharmaclon.ru www.pharmaclon.ru

типом 2, 2 больных с генотипом 3). У одного пациента к 24-й нед терапии дополнительно выявлены генотипы 2 и 1, что, вероятнее всего, связано с введением наркотических веществ, у 3 пациентов отсутствовала приверженность к лечению (не принимали ребетол). В группе сравнения рецидив отмечен у 6 (32%) пациентов (4 больных с генотипом 1, 2 больных со генотипом 2): один больной с генотипом 1 прервал терапию после 24-й нед в связи с переездом в другую область, у 3 пациентов отсутствовала приверженность к лечению (не принимали ребетол), у 2 больных выявлена резистентность 1-го генотипа к лечению.

Выводы

1. Лечение рофероном-А в сочетании с Ингароном и ребетолом позволяет добиться БВО у 80% пациентов (с полной элиминацией вируса у 40% больных). Лечение пегинтроном в сочетании с ребетолом позволяет получить БВО у 63% пациентов (с полной элиминации вируса у 21% больных). Достоверных различий в достижении БВО при комплексном лечении ХГС рофероном-А в сочетании с Ингароном (+ ребетол) и пегинтроном (+ ребетол) не выявлено.

2. Ранний вирусологический ответ отмечается в 100% случаев (в том числе с полной элиминацией вируса у 77% больных) при терапии рофероном-А в сочетании с Ингароном и ребетолом. Лечение пегинтроном в сочетании с ребетолом позволяет получить РВО у 95% пациентов (с полной элиминацией вируса у 63% больных). Достоверных различий в показателях РВО при лечении ХГС рофероном-А в сочетании с Ингароном (+ ребетол) и пегинтроном (+ ребетол) не выявлено.

3. На 24-й нед терапии вирусологический ответ достигнут у 80% больных при терапии рофероном-А в сочетании с Ингароном и ребетолом и у 68% пациентов при лечении пегинтроном в сочетании с ребетолом; достоверных различий в эффективности противовирусной терапии не выявлено.

4. Результаты исследования позволяют рекомендовать использование препарата Ингарон 500 000 МЕ в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С. Высоко оценивая результаты эффективности применения интерферона-γ в данном исследовании, целесообразно дальнейшее изучение и подбор новых схем комплексной терапии.

Литература

1. Seeff L.B., Hoofnagle J.H. The National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C 2002. Clin Liver Dis. 2003; 7: 261–85.
2. Alberi A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. Hepatol. 2003; 36(1): 104–18.
3. Киселев О.М., Ершов Ф.И., Деева Э.Г. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике «Ингарон». М., 2007; 344.
4. Interferon-gamma – new cytokine in clinical usage: Monograph. Pharmaciome Ltd Publishers. 2006; 120.
5. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: «Гэотар-Медиа», 2005; 356.
6. Katayama K., Kasahama A., Sasaki Y., Kashiwagi T., Naito M., Masuzawa M., Immunological response to interferon-gamma priming prior to interferon-alpha treatment in refractory chronic hepatitis C in relation to viran clearance. J Viral Hepat. 2001; 8 (3): 180–5.

Сведения о соавторах:

Афтаева Лариса Николаевна, заведующая отделением гепатологии Пензенского областного центра специализированных видов медицинской помощи
Адрес: 440052, Пенза, ул. Куйбышева/Красная, 33а/23
Телефон: (8412) 32-5356

Краснова Людмила Ивановна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей
Адрес: 440011, Пенза, ул. Стасова, 8
Телефон: (8903) 324-1645

Рыбалкин Сергей Борисович, кандидат медицинских наук, Заслуженный врач РФ, главный врач Пензенского областного центра специализированных видов медицинской помощи
Адрес: 440052, Пенза, ул. Куйбышева/Красная, 33а/23
Телефон: (8412) 32-2011

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Гепатотоксичность системных противогрибковых препаратов

Для оценки переносимости и профиля безопасности в отношении функции печени наиболее часто используемых системных противогрибковых препаратов учеными из Тайваня и США был выполнен систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований. Объединенный риск прекращения лечения из-за развития нежелательных лекарственных реакций был максимальным для итраконазола (18,8%), амфотерицина В (13,4%) и вориконазола (9,5%), а минимальным для каспофунгина (3,8%), микафунгина (3,6%) и флуконазола (2,2%). Обнаружено, что у 1,5% пациентов лечение итраконазолом было прекращено из-за развития гепатотоксичности. Более того, у 19,7% пациентов, получавших вориконазол, и у 17,4% больных, пролеченных итраконазолом, отмечалось повышение сывороточного уровня печеночных ферментов, которое не потребовало прекращения лечения, в сравнении с 2,0–9,3% пациентов, у которых применялись флуконазол и эхинокандины. При стратификации на группы эмпирической и этиотропной противогрибковой терапии результаты были сопоставимыми.

Wang J.L., Chang C.H., Young-Xu Y., Chan K.A.
Tolerability and hepatotoxicity of antifungal use in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection: a systematic review and meta-analysis.
Antimicrob Agents Chemother. 2010 Mar 22.
www.antibiotic.ru