

— Русский медицинский журнал, 2003, том 11, №12[184], с.714-717.
— Гепатология, 2003, №4, с.23-28.

**СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА
«ГЕПОН» И РЕКОМБИНАНТНОГО
ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПОВЫШАЕТ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОГО
ЛЕЧЕНИЯ И УМЕНЬШАЕТ ПОБОЧНЫЕ
ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ**

*И.Л. Горбарец, Н.В. Воронкова, Т.В. Лопатина, В.Н. Ивановская,
Д.М. Брагинский, Н.П. Блохина, Н.А. Малышев*

Клиническая Инфекционная больница № 1, Москва

Продолжительное применение высоких доз интерферона-альфа в виде монотерапии или в сочетании с противовирусным препаратом рибавирином составляет основу современного лечения хронического гепатита С. Обычный курс лечения включает в себя инъекции 3-5 млн МЕ рекомбинантного интерферона-альфа 3 раза в неделю в течение 3-12 мес или дольше. Такое лечение интерфероном позволяет тормозить репликацию вируса гепатита С (ВГС), что документируется снижением концентрации вирусной РНК в крови больных. По данным разных авторов, продолжительная терапия интерфероном-альфа эффективно снижает вирусную нагрузку лишь у 30-50% больных хроническим гепатитом С [1-3].

Продолжительное лечение большими дозами интерферона-альфа тяжело переносится больными, подавляющее большинство пациентов предъявляют жалобы на выраженную слабость, раздражительность, бессонницу, головные и мышечные боли, артралгии [5,12]. Среди частых осложнений терапии интерфероном - анемия [4], нейтропения, тромбоцитопения [8], алопеция [5]. Реже развиваются гипотиреозидизм [7], патологические поражения капилляров [6], волчанка [7], саркоидоз [10] и буллезные поражения кожи [7], депрессии [10] и психозы [9] а также

серьезные полиорганные токсические эффекты [13].

Отмеченное выше доказывает актуальность поиска новых схем лечения гепатита С. В данной работе мы сообщаем об успешном сочетании продолжительной терапии высокими дозами интерферона-альфа с иммуномодулятором «Гепон», что позволило уменьшить токсические эффекты интерферона и повысить эффективность противовирусного лечения. Гепон известен как иммуномодулятор с противовоспалительным действием, обладает широким спектром противовирусной активности, подавляет репликацию ВГС как в культуре *in vitro* [14], так и у больных гепатитом С [15].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принял участие 21 больной (12 женщин, 9 мужчин) хроническим гепатитом С в возрасте от 18 до 55 лет. Больные находились на длительном наблюдении в Гепатологическом центре при Городской клинической инфекционной больнице № 1 Москвы. Диагноз хронического гепатита С основывался на наличии в крови больных

Исходная (до лечения) характеристика больных по признакам, ассоциированным с заболеванием печени

Показатели		Число больных, имевших указанный симптом до лечения	
		1-я группа (11 человек, лечение гепон + ИФН)	2-я группа (10 человек, лечение ИФН)
Жалобы	Боли в правом подреберье	9	7
	Горечь во рту	7	8
	Слабость	6	5
Данные осмотра	Желтушность кожи	0	1
	Желтушность склер	0	1
	Гепатомегалия	11	9
	Спленомегалия	8	9
Данные УЗИ	Диффузные изменения паренхимы печени	10	10
	Утолщение стенок желчного пузыря	2	7
	Воспаление желчного пузыря	0	0
	Конкременты в желчном пузыре	0	1
	Искривление желчного протока	1	5
	Воспаление желчного протока	0	0

специфических антител к ВГС в течение периода времени, не менее 6 мес. По уровню РНК-ВГС в периферической крови, определенному методом полимеразной цепной реакции, у всех больных была документирована фаза репликации ВГС. По клиническим данным, а также по результатам биохимического исследования крови у всех пациентов была установлена умеренная активность хрони-

ческого гепатита С.

Все больные, участники данного исследования, получали инъекции рекомбинантного интерферона-альфа в виде препарата «Реаферон» в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес. Часть участников (11 человек) на фоне терапии интерфероном

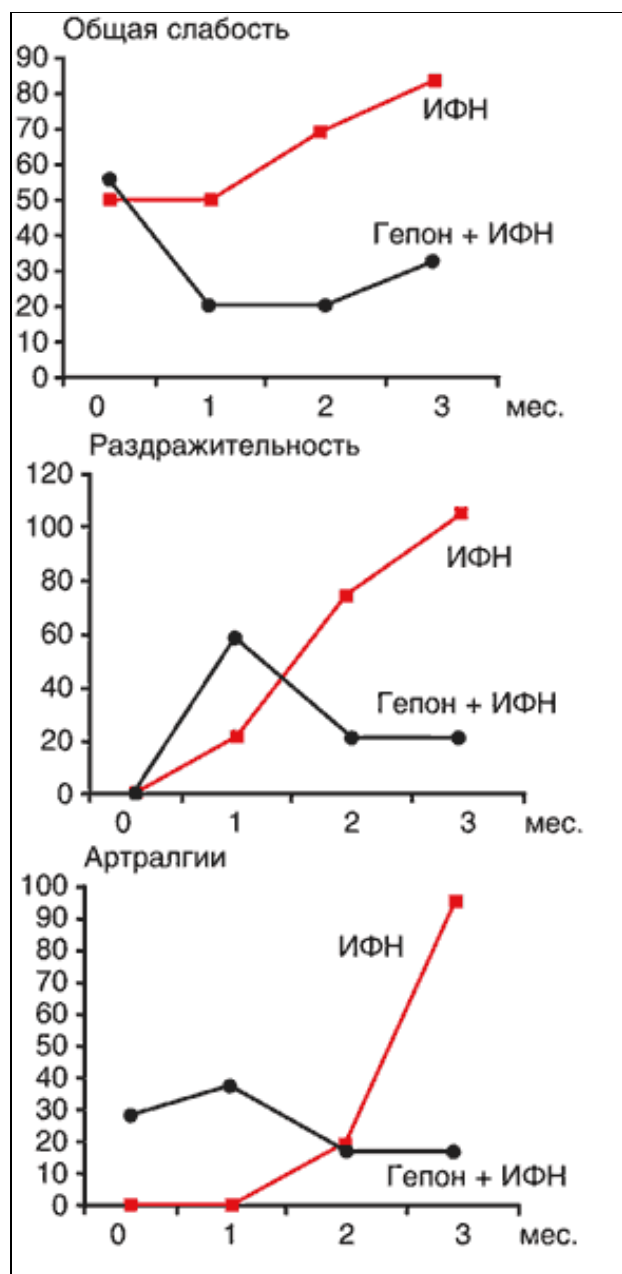


Рис. 1. Динамика признаков общей интоксикации у больных ХГС в ходе лечения интерфероном в сочетании с гепоном или без него (указан процент больных с наличием данного симптома)

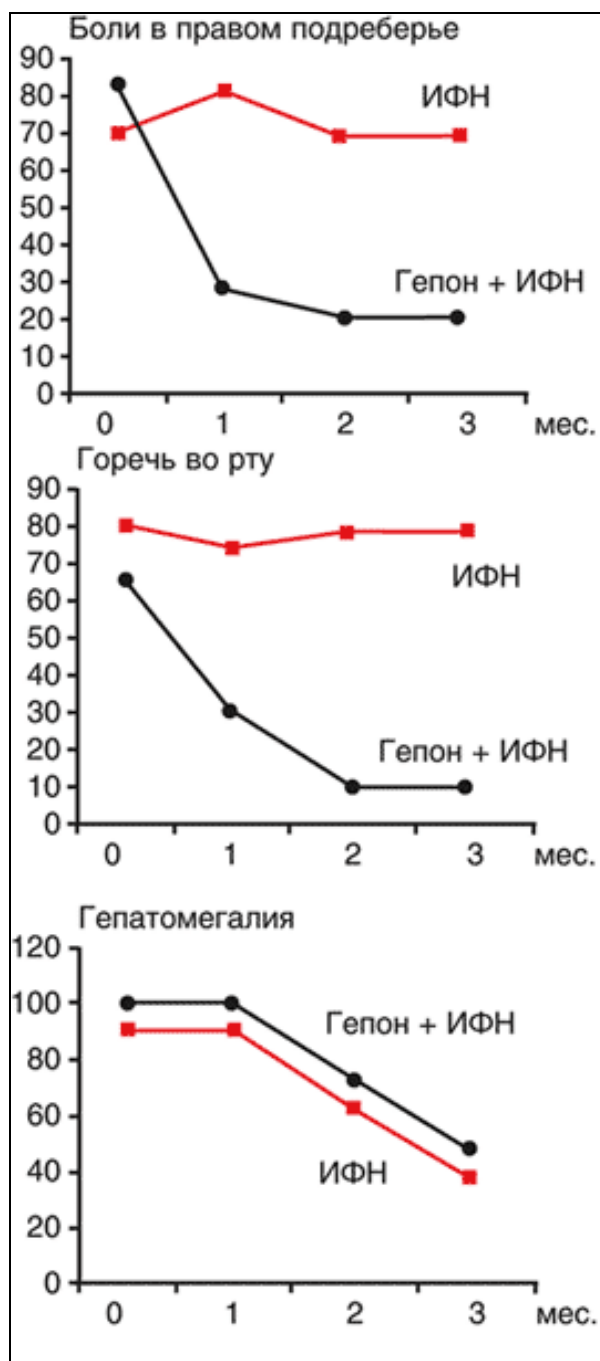


Рис. 2. Динамика симптомов, ассоциированных с заболеванием печени, в ходе лечения интерфероном в сочетании с гепоном или без него (указан процент больных с наличием данного симптома)

получали гепон по 0,002 г *per os* (препарат растворяли в 5 мл воды, экспонировали 2-3 мин во рту, затем проглатывали) 1 раз в день, ежедневно в течение 3 мес. Таким образом, больные были разделены на 2 группы:

1) пациенты, получавшие противовирусную терапию интерфероном в сочетании с гепоном (11 человек);

2) пациенты, получавшие противовирусную терапию интерфероном без гепона (10 человек).

За время исследования все больные посещали лечащего врача не менее 4 раз - непосредственно перед началом лечения, через 1, 2 и 3 мес после начала лечения. В эти же сроки проводили лабораторные исследования, в частности, клинический и биохимический анализы крови, а также полуколичественный анализ крови на содержание РНК-ВГС. Окончательная оценка эффективности лечения проводилась через 3 мес после начала лечения с использованием следующих критериев:

- распространенность жалоб;
- частота улучшения (или нормализации) активности печеночных ферментов АлАТ, АсАТ, ГГТ;
- частота улучшения клинических показателей крови;
- результаты исследования РНК-ВГС (репликация вируса).

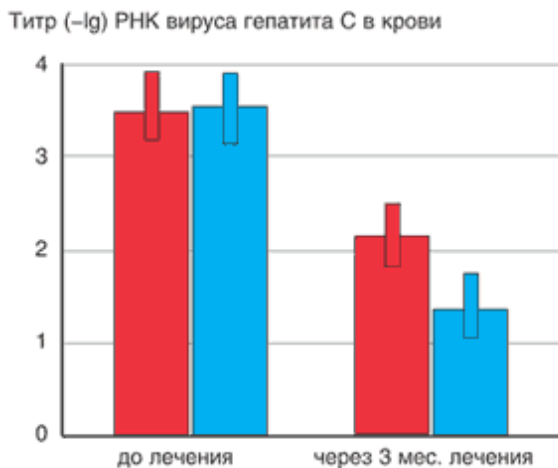


Рис. 3. Снижение вирусной нагрузки в результате 3-месячного лечения больных ХГС интерфероном в сочетании с гепоном (столбики справа) или без него (столбики слева)

Исходный клинический статус больных (до лечения)

Больные обеих исследованных групп до начала лечения были схожи по наличию и выраженности признаков хронического гепатита (таблица). Жалобы на боли в правом подреберье предъявляли 76% пациентов, горечь во рту ощущали 71% пациентов. Выраженная слабость как признак общего астено-вегетативного синдрома отчетливо проявилась у 11 (52%) больных.

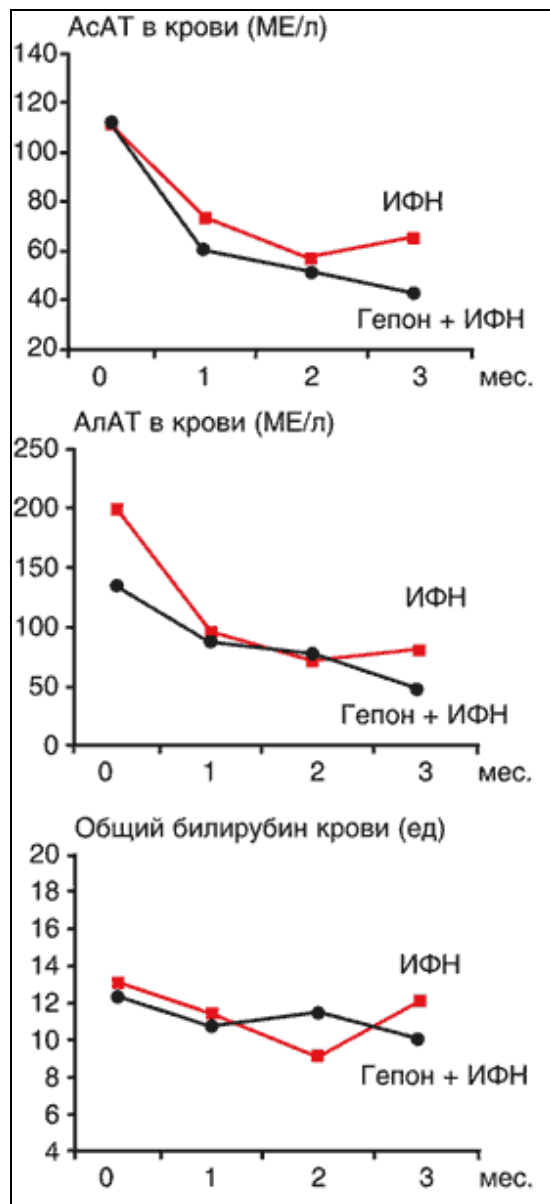


Рис. 4. Динамика аминотрансфераз и билирубина в крови больных ХГС в процессе 3-месячного лечения интерфероном в сочетании с гепоном или без него

При осмотре лишь у одного из всех исследованных была установлена легкая желтушность кожи и склер. Гепатомегалия и спленомегалия имели место соответственно у 95% и 81% больных обеих групп. Диффузные изменения паренхимы печени были зарегистрированы при УЗИ у 95% больных. По данным УЗИ у 1 больного был констатирован реактивный панкреатит. В некоторых случаях отмечалась патология желчного пузыря, в частности, утолщение стенок желчного

пузыря - у 9 пациентов, искривление желчного протока у 6 человек, конкременты в желчном пузыре - у 1 больного.

Динамика клинических проявлений в процессе лечения

В ходе лечения оценивались наличие и выраженность диспептических явлений (боли в правом подреберье, горечь во рту), астено-вегетативные симптомы

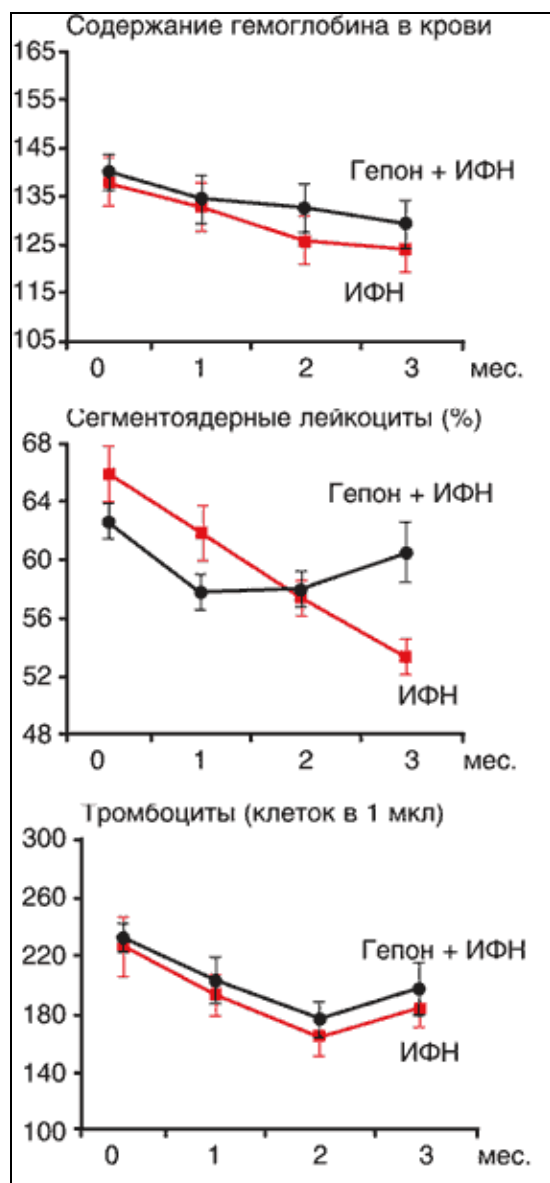


Рис. 5. Динамика гематологических показателей (гемоглобин, нейтрофилы, тромбоциты) в процессе лечения больных ХГС интерфероном в сочетании с гепоном или без него

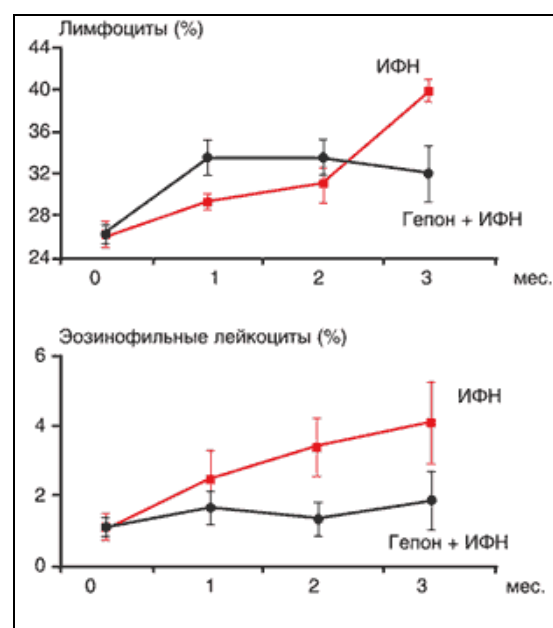


Рис. 6. Динамика гематологических показателей (лимфоциты, эозинофилы) в процессе лечения больных ХГС интерфероном в сочетании с гепоном или без него

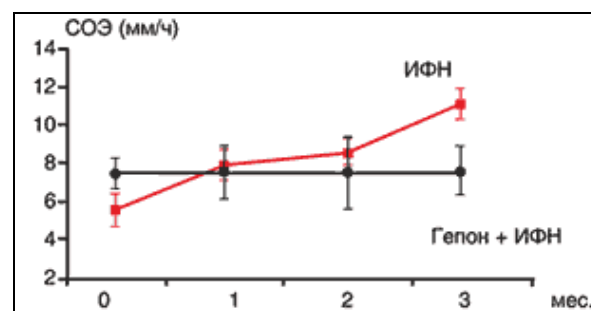


Рис. 7. Динамика СОЭ в процессе лечения больных ХГС интерфероном в сочетании с гепоном или без него

(слабость, раздражительность, артралгии). Доля больных с наличием соответствующего показателя в исследованных группах представлена на *рис. 1* и *2*.

Больные, получавшие лечение гепоном в сочетании с интерфероном, переносили лечение хорошо, в то время как больные контрольной группы, которых лечили интерфероном без гепона, переносили лечение тяжело.

Проявления общей интоксикации в группе больных, получавших интерферон без гепона, неуклонно нарастали в ходе лечения. В частности, за 3 мес лечения интерфероном частота жалоб на выраженную общую слабость выросла с 50% до 80%, раздражительность — с 0 до 100%, артралгии -- с 0 до 90% (*рис. 1*).

В группе больных, получавших интерферон в сочетании с гепоном, явления общей интоксикации не только не нарастали, а напротив, уменьшались. Так, частота жалоб на общую слабость снизилась с 54% до 18%, артралгии — с 27% до 18%. Раздражительность в первый месяц лечения стали отмечать 54% пациентов, в последующие месяцы лечения этот показатель снизился до 18% (*рис. 1*).

Следовательно, лечение интерфероном приводило к нарастанию общей слабости, раздражительности и артралгии у 90-100% пациентов. Это — широко известные побочные эффекты продолжительного лечения большими дозами интерферонов [5, 12]. Использование гепона в сочетании с теми же дозами интерферона отменяло развитие побочных эффектов интерферона. Через 2-3 мес комбинированного лечения гепоном и интерфероном раздражительность и артралгии отмечались лишь у 18% пациентов, слабость через 2 мес и 3 мес лечения — у 18 и 27% больных, соответственно.

У большинства больных обеих групп до начала лечения имели место симптомы, ассоциированные с заболеванием печени. Так, около 70-80% пациентов отмечали боли в правом подреберье и ощущали горечь во рту. В течение 3 мес лечения интерфероном у больных контрольной группы частота жалоб на боли в правом подреберье и горечь во рту не изменилась. В группе больных, получавших лечение интерфероном в сочетании с гепоном, оба симптома практически исчезли. Частота жалоб на боли в правом подреберье снизилась 80% до 18%. Через 2-3 мес лечения горечь во рту ощущали лишь 9% против 64% пациентов перед началом лечения (*рис. 2*).

Гепатомегалия как характерный признак хронического гепатита констатировалась лечащим врачом у 90-100%, спленомегалия - у 70-90% больных до лечения. В обеих группах больных лечение интерфероном без гепона или в сочетании с гепоном одинаково эффективно уменьшало гепатомегалию и спленомегалию. После 3-

месячного курса лечения частота гепатомегалии и спленомегалии снизилась до 30-40%.

Динамика уровня вируса гепатита С в крови

У всех 21 исследованных нами больных в периферической крови определялся значительный уровень вируса гепатита С. Титры РНК ВГС до лечения варьировали от 10^3 до 10^4 . В группе больных, получавших терапию интерфероном, у 7 (70%) из 10 человек через 3 мес после начала лечения титры РНК ВГС были достоверно ниже исходных. Снижение титра вируса до 0 произошло у 2 (20%) из 10 пациентов. В среднем по группе титр РНК ВГС снизился в результате лечения на 1,3 lg, то есть в 20 раз (*рис. 3*). У 1 пациента содержание вируса повысилось в 10 раз.

В группе больных, получивших лечение гепоном в сочетании с интерфероном, торможение репликации вируса было более эффективным, чем в контрольной группе, получившей интерферон без гепона. У 10 (91%) из 11 пациентов произошло достоверное снижение концентрации РНК ВГС в крови. Снижение концентрации было более значительным, чем в контрольной группе: средний титр РНК ВГС в группе снизился на 2,2 lg, то есть в 158 раз (*рис. 3*), а снижение содержания вируса до 0 имело место у 4 (36%) из 11 пациентов. Ни в одном случае не было зарегистрировано повышения вирусной нагрузки.

Биохимические показатели крови

У больных хроническим гепатитом С, принимавших участие в данном исследовании, отмечалось умеренное повышение уровня АлАТ и АсАТ в крови, что следует рассматривать как признак деструктивного воспаления гепатоцитов. В обеих исследованных группах уже через 1 мес лечения интерфероном без гепона или в комбинации с гепоном происходило значительное снижение уровня АлАТ и АсАт в крови. К окончанию 3-месячного курса лечения содержание указанных ферментов в крови практически нормализовалось. Оба протокола лечения оказались эффективными, вместе с тем отмечена тенденция к более глубокому снижению АсАТ и АлАТ при использовании гепона (*рис. 4*).

Средние значения общего билирубина в обеих группах больных были в области верхней границы нормы. В ходе лечения уровень общего билирубина крови уменьшился на 15-20% от исходных значений. Динамика билирубина в обеих группах представлена на *рис. 4*, достоверных различий между группами не обнаружено.

Гематологические показатели

Побочные эффекты продолжительной терапии большими дозами рекомбинантного интерферона особенно очевидны по данным клини-

ческого анализа крови. В контрольной группе больных, получавших лечение интерфероном, наблюдалось значительное снижение содержания гемоглобина, числа тромбоцитов и особенно количества зрелых нейтрофильных гранулоцитов (рис. 5). Одновременно происходило нарастание содержания лимфоцитов, эозинофилов (рис. 6) и СОЭ (рис. 7). Большинства перечисленных патологических изменений не происходило, если терапию интерфероном сочетали с гепоном. У больных, получавших интерферон в сочетании с гепоном, в течение 3 мес лечения сохранялись нормальные значения нейтрофильных гранулоцитов, эозинофилов, лимфоцитов и СОЭ (рис. 5-7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные выше данные клинического исследования показали, что применение гепона в сочетании с рекомбинантным интерфероном для лечения больных хроническим гепатитом С сводит к минимуму большинство побочных эффектов интерферона, в частности, *нейтропению, эозинофилию, лимфоцитоз и нарастание СОЭ*. Субъективные признаки токсического действия интерферона, такие как *общая слабость, раздражительность и артралгии*, тоже эффективно нивелировались

гепоном. В дополнение к указанному, у абсолютного большинства больных применение гепона устранило такие характерные для заболевания печени симптомы, как *боли в правом подреберье и горечь во рту*, хотя при терапии интерфероном без гепона эти симптомы оставались у 70-80% больных.

Применение гепона не только ликвидировало большинство побочных эффектов интерферона, но и повышало эффективность противовирусной терапии. Комбинированная терапия гепоном в сочетании с интерфероном снижала концентрацию вируса гепатита С у 91% больных по сравнению с 70% больных при терапии интерфероном без гепона. При использовании гепона средняя концентрация вируса в крови пациентов снизилась в 158 раз, в то время как при терапии интерфероном — только в 20 раз. Полное исчезновение вируса из крови происходило у 36% больных при терапии гепоном в сочетании с интерфероном, а при лечении интерфероном без гепона — лишь у 20% больных.

Отмеченные преимущества применения гепона позволяют рекомендовать использование гепона в сочетании с рекомбинантным интерфероном альфа для лечения больных хроническим гепатитом С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jacobson K.R., Murray K., Zellos A., Schwarz K.B. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C // *J. pediatric gastroenterology and nutrition* (United States). 2002. № 34 (1). P. 52-58.
2. Nguyen M.H., Wright T.L. Therapeutic advances in the management of hepatitis B and hepatitis C // *Current opinion in infectious diseases* (United States). 2001. № 14 (5). P. 593-601.
3. Wright M., Main J., Thomas H.C. Treatment of chronic viral hepatitis // *Antiviral chemistry & chemotherapy* (England). 2001. № 12 (4). P. 1-12.
4. Gergely A.E., Lafarge P., Fouchard-Hubert I., Lunel-Fabiani F. Treatment of ribavirin/interferon-induced anemia with erythropoietin in patients with hepatitis C // *Hepatology*. 2002. № 35 (5). P. 281-282.
5. Zucker D.M., Miller B.W. Assessment of side effects in patients with chronic hepatitis C receiving combination therapy // *Gastroenterology nursing* (the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates, United States). 2001. № 24 (4). P. 192-196.
6. Yamamoto K., Mizuno M., Tsuji T., Amano T. Capillary leak syndrome after interferon treatment for chronic hepatitis C // *Archives of internal medicine* (United States). 2002. № 162 (4). P. 81-82.
7. Pouthier D., Theissen F., Humbel R.-L. Lupus syndrome, hypothyroidism and bullous skin lesions after interferon alfa therapy for hepatitis C in a haemodialysis patient // *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association* (England). 2002. № 17 (1). P. 174.
8. Sagir A., Wettstein M., Heintges T., Haussinger D. Autoimmune thrombocytopenia induced by PEG-IFN-alpha2b plus ribavirin in hepatitis C // *Digestive diseases and sciences* (United States). 2002. № 47 (3). P. 562-563.
9. Castera L., Zigante F., Bastie A. et al. Incidence of interferon alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2002. № 35 (4). P. 978-979.
10. Wendling J., Descamps V., Grossin M. et al. Sarcoidosis during combined interferon alfa and ribavirin therapy in 2 patients with chronic hepatitis C // *Archives of dermatology* (United States). 2002. № 138 (4). P. 546-547.
11. Stransky J., Skrivankova J. Serious side-effects of interferon alfa and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C // *Vnitřní lékařství* (Czech Republic). 2002. № 48 (1). P. 56—59.
12. Carreno V. Present treatment expectations and risks of chronic hepatitis C // *Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (France). 2002. № 8 (2). P. 74-79.
13. Lefeullade A., Hittinger G., Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with interferon/ribavirin in HIV/HCV coinfection. // *Lancet*. 2001. V. 357. P. 280—281.
14. Атауллаханов Р.И., Холмс Р.Д., Катлинский А.В. и др. Иммуномодулятор «Гепон» подавляет репликацию вируса гепатита С в клетках человека in vitro // *Антибиотики и химиотерапия*. 2002. Т. 47. № 8. С. 9-11.
15. Чередниченко Т.В., Учайкин В.Ф., Чаплыгина Г.В., Курбанова Г.М. Новое эффективное лечение вирусных гепатитов // *Лечащий врач*. 2003. № 3. С. 82-83.