

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ КАК ОСНОВА ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Фролов В.М., Хомутянская Н.И., Соцкая Я.А.

*Луганский государственный медицинский университет
Отдел экологической генетики и иммунологии Украинского научного центра
медицинской генетики АМН Украины*

ВВЕДЕНИЕ

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) в настоящее время стал весьма распространенным заболеванием, представляющим собою одну из актуальных проблем современной инфекционной патологии и гепатологии [1, 2]. Длительное латентное течение болезни, закономерное ее прогрессирование вплоть до развития цирроза печени, недостаточная эффективность существующих методов лечения дали повод к названию ХВГС «ласковым убийцей» [2, 3], что, конечно, не способствует оптимизму лечащих врачей, и тем более их несчастных пациентов. Считается, что основой лечения ХВГС должны являться длительные (9-12 мес.) непрерывные курсы интерферонотерапии с применением генноинженерных препаратов интерферона (ИФ) – роферона, интрона А и т.д. [3, 4]. При этом в качестве «золотого стандарта» называется дозировка генноинженерных рекомбинатных ИФ по 3 млн МЕ 3 раза в неделю [3, 5]. Легко подсчитать, что месячная доза интерферонов при лечении ХВГС по такой схеме составит 36 млн. МЕ, а на весь курс лечения пациент должен получить от 324 до 432 млн. МЕ рекомбинатных интерферонов. Несомненно, что это весьма высокая дозовая перегрузка на организм больного, приемлемая разве что при лечении онкологических заболеваний. Какие же негативные последствия имеет монотерапия ИФ с учетом чрезмерно высоких доз и курсов лечения? В числе их называют прежде всего различные по тяжести течения и выраженности осложнения интерферонотерапии, включая активацию аутоиммунных процессов, а также значительное количество интерферонорезистентных случаев, в связи с чем по самым оптимистическим сообщениям частота хороших и удовлетворительных результатов монотерапии ИФ не превышает 30-40% [5, 6]. Следует добавить также весьма высокую стоимость такого лечения, из-за чего оно становится для многих больных попросту

недоступным, а также значительные неудобства, связанные с необходимостью на протяжении 9-12 месяцев подряд осуществлять парентеральное введение препарата. Подчеркнем еще одно важное обстоятельство, часто ускользающее от специалистов (инфекционистов и гастроэнтерологов), непосредственно занятых лечением больных ХВГС. Столь длительное введение рекомбинатных ИФ да еще в таких высоких дозах общебиологическому по закону обратной связи существенно подавляют продукцию собственных, эндогенных ИФ в организме больного, что сохраняется и после отмены парентерального введения препаратов ИФ. Это обстоятельство в свое время было нами установлено совместно со специалистами Латвийского гепатологического центра на модели хронического вирусного гепатита Вив полной мере подтвердилось у пациентов, страдающих ХВГС.

Для повышения эффективности интерферонотерапии ХВГС предлагаются различные методы – начиная от комбинации ИФ с противовирусными синтетическими препаратами (рибавирин) и кончая кровопусканиями [5]. Показательно, что некоторые известные специалисты вовсе отказались от лечения ХВГС интерферонами и отдают предпочтение использованию стимуляторов синтеза эндогенного интерферона [6]. Применение современных противовирусных препаратов в комплексе лечения ХВГС также имеет свои недостатки, связанные с их выраженной гепатотоксичностью, что, например, лимитирует возможность их назначения детям [7]. Однако, дело не только в этом. На наш взгляд, использование слишком высоких доз и чрезмерно длительных курсов лечения рекомбинантными ИФ само по себе принципиально неправильно и нерационально. Оно направлено только на вирусный агент и имеет своей задачей подавление его репликации, на вовсе не учитывает особенности иммунного статуса организма, на фоне которого осуществляется такое лечение. Известно, что при всех хронических инфекционных заболеваниях в основе феномена хронизации болезни, тесно связанной с проблемой вирусной (или бактериальной) персистенции, в основе патогенеза лежит именно изменение (чаще снижение) иммунной реактивности организма [8] и ХВГС здесь не исключение.

Наши взгляды на патогенез хронических вирусных гепатитов (ХВГВ, ХВГС) базируются как на исходных положениях на концепциях вирусно-иммуногенетической теории А.Ф. Блюгера и концепции «метаболической интоксикации» Л.Л. Громашевской [9], что позволило нам сформулировать иммунометаболическую концепцию патогенеза ХВГС, исходя из последней оптимизировать подходы к лечению ХВГС на основе средств иммунокоррекции и иммуно-реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 134 больных ХВГС в фазе обострения, в возрасте от 22 до 50 лет, в том числе 77 мужчин 57 и женщин. Длительность заболевания по данным анамнеза составляла от 3 до 6 лет. Из числа наблюдавшихся были исключены лица злоупотребляющие алкоголем и принимающие наркотики, с учетом негативного влияния этих факторов на иммунный статус и клиническое течение заболевания, что затруднило бы анализ результатов. Диагноз ХВГС у всех обследованных поставлен на основе клинико-биохимических, инструментальных (УЗИ) данных и результатов ИФАс обязательным подтверждением ПЦР. При этом критериями включения в исследование больных ХВГС было наличие анти-НСV в сыворотке, определяемых методом ИФАс высокой их концентрацией, наличием НCV РНК при постановке

ПЦР с вирусной нагрузкой, превышающей $150 \cdot 10^3$ копий/мл сыворотки и не менее, чем четырехкратное повышение активности сывороточной АлАТ (т.е. 2,7 ммоль/л*ч и выше). Пункционная биопсия печени с последующим морфологическим изучением биоптатов осуществлена выборочно у 28 пациентов с их согласия для уточнения характера патологического процесса в печеночной паренхиме.

Наряду с общепринятым клинико-биохимическим исследованием, все наблюдавшиеся нами больные обследованы иммунологически с определением показателей Т-клеточного звена иммунитета (число CD3+-, CD4+-, CD8+- и CD22+-лимфоцитов в цитотоксическом тесте [10], РБТЛ микрометодом [11]), и также уровень ЦИК и их молекулярный состав. Уровень ЦИК в сыворотке крови определяли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 дальтон [12]. Молекулярный состав ЦИК анализировали методом дифференцированной преципитации в 2%, 3,5% и 6% растворах ПЭГ [13] с определением при этом фракций крупномолекулярных (>19S), средномолекулярных (11S-19S) и мелкомолекулярных (<11S) иммунных комплексов. Состояние макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС) исходя из определения фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) периферической крови и теста торможения миграции макрофагов (ТТММ) дермы. При постановке ФАМ использовали чашечковый метод [14] в качестве тест-объекта применяли живую суточную культуру *Staph. aureus* (штамм 505). Вычисляли стандартные показатели фагоцитарной реакции – фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс аттракции (ИА) и индекс переваривания (ИП). Лабораторные исследования за период лечения в специализированном гастроэнтерологическом стационаре осуществлялись 2 раза – при поступлении и перед выпиской из стационара (чаще на 30-й день лечения в основной группе и на 40-50-й день в группе сопоставления). В дальнейшем иммунологическое обследование осуществляли в ходе иммунореабилитации – через 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.

Были сформированы две группы – основная (68 пациентов и сопоставления (66 больных), рандомизированные по полу, возрасту, тяжести течения заболевания и показателю вирусной нагрузки. В обеих группах провели лечение интерферонами (вифероном), при вирусной нагрузке $1 \cdot 10^6$ копий/мл и также противовирусными препаратами (рибарин, ребетол). Циклоферон назначали в периоде обострения ХВГС в виде 12,5% раствора по 2 мл 1 раз в день внутримышечно 5 дней подряд, далее через день – еще 10 инъекций препарата. После достижения клинико-биохимической ремиссии гепатита, в периоде реконвалесценции переходили на таблетированный прием циклоферона, чаще по 150 мг (1 таблетке) 2 раза в неделю, на курс 50 таблеток. Виферон в основной группе назначали в свечах по 1 млн. МЕ 2 раза в день в течение 20-25 дней (до стойкого снижения активности АЛАТ), затем по 1 млн. МЕ 1 раз в день до выписки из стационара. При исходной высокой вирусной нагрузке ($1 \cdot 10^6$ копий HCV-RНК/мл и выше) в периоде реконвалесценции продолжали введение виферона по 1 млн. МЕ 2 раза в неделю еще в течение 1-2 месяца. Эрбисол назначали в период обострения ХВГС по 2 мл 2 раза в день внутримышечно на протяжении 20-30 дней подряд. При высокой вирусной нагрузке нередко в периоде диспансерного наблюдения назначали повторные курсы лечения эрбисолом по 2 мл 1 раз в день в течение 20 дней с интервалами 1-2 месяца между ними.

При выборе средств иммунокоррекции и иммунореабилитации учитывали сочетание интерферогенных, иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств циклоферона [15], иммуномодулирующего и гепатопротекторного действия эрбисола [16]. Ранее нами неоднократно отмечено на различных клинических моделях вирусных инфекций взаимопотенцирующие эффекты фармакологического действия данных препаратов, в том числе в плане иммунокорректирующего эффекта и стимуляции продукции эндогенного ИФ. Кроме того, пациенты основной группы получали в качестве иммунокоррекции циклоферон и эрбисол, а в качестве гепатопротекторов – комбинацию глутаргина и экстракта артишока. В группе сопоставления иммунокорректирующие препараты не применяли; назначали общепринятые гепатопротекторы – эссенциале Н и карсил. Предпочтение виферону отдавали по тем причинам, что этот препарат вводится в ректальных свечах и всасывается преимущественно в систему кишечных вен, попадая большей частью через воротную систему в печень, что обеспечивает его максимальное накопление именно в пораженном органе [17]. В состав виферона, кроме человеческого рекомбинантного ИФН- $\alpha 2\beta$, входят также антиоксиданты токоферола ацетат и аскорбиновая кислота в среднетерапевтических дозах, которые усиливают иммуномодулирующие свойства рекомбинантных ИФ.

ПОЛУЧЕННЫЕ ДАННЫЕ И ИХ АНАЛИЗ

При проведении генотипирования вируса у наблюдавшихся нами пациентов было установлено, что ведущим генотипом HCV является первый (1), который отмечен у 93 пациентов (69,4%), из них у 46 больных (34,3%) выявлен генотип 1b. Генотип 2 HCV обнаружен у 10 пациентов (7,5%), генотип 3 – у 26 (19,4%). У 5 пациентов (3,7%) генотип HCV не был установлен. При количественном определении ПЦР вирусной нагрузки установлено, что у 51 больного (38,06%) уровень составил $150 \cdot 10^3$ до $500 \cdot 10^3$ копий HCV-РНК/мл сыворотки, у 48 больных (35,82%) – $500 \cdot 10^3$ до $1 \cdot 10^6$ копий HCV-РНК/мл, у 30 пациентов (22,39%) – от 1 до $2 \cdot 10^6$ копий и 5 больных (3,73%) более $2 \cdot 10^6$ копий HCV-РНК/мл сыворотки. Отмечено, что в целом с увеличением интенсивности вирусной нагрузки отмечалось и повышение выраженности клинико-биохимических сдвигов у больных. Так, у пациентов с вирусной нагрузкой свыше $1 \cdot 10^6$ копий HCV-РНК/мл, активность сывороточной АЛТ составляла от 3,9 до 5,2 ммоль/л*ч, т.е. имело место превышение нормы данного показателя в 5,7-7,6 раз, в клиническом плане отмечались выраженный астенический, астеноневротический или астенодепрессивный синдром, гепатомегалия, тенденция к похуданию за последние месяцы болезни, снижение тургора кожи и ее увядание и т.д. Для исключения аутоиммунного гепатита исследовали титр антинуклеарных антител (ANA в крови больных. В целом ANA выявлено у 97 больных (72,4%), в том числе в титре 1:80 – у 28 человек (20,9%), 1:160-69 пациентов (51,5%), что свидетельствовало о наличии у больных аутоиммунного компонента. В тех отдельных случаях, когда титр ANA составлял 1:320 и выше, этих пациентов исключали из разработки. При морфологическом исследовании биоптатов печени у 28 больных установлена типичная патогистологическая картина поражения печеночной паренхимы, которая характеризовалась наличием очаговых некрозов гепатоцитов, лимфоцитарной инфильтрацией портальных трактов и их фиброза различной степени выраженности.

До начала лечения в обеих группах – основной и сопоставления были однотипные сдвиги иммунологических показателей, которые характеризовались Т-лимфопенией, снижением количества CO_4^+ -лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, существенным уменьшением показателя РБТЛ с ФГА, что в целом может быть охарактеризовано как наличие вторичного иммунодефицита (ВИД). Не выявлено существенных различий между исходными иммунными показателями в обеих изученных группах ($P > 0,05$), что дает основание считать их вполне сопоставимыми не только в клиническом, но в иммунологическом плане (табл. 1).

При повторном изучении иммунологических показателей, характеризующих клеточное звено иммунитета, было установлено, что в основной группе больных (получавшей иммуноактивные препараты) отмечено четко выраженная позитивная динамика данных показателей. Это проявлялось ликвидацией Т-лимфопении, нормализацией количества Т-хелперов/индукторов

(CD4 +) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, повышением до нижней границы нормы показателя РБТЛ с ФГА. В группе сопоставления также имела место некоторая положительная динамика изученных иммунологических показателей, но существенно менее выраженная, в связи с чем после завершения курса лечения у большинства обследованных пациентов данной группы сохранялось проявление клеточного ВИД.

**Таблица 1. Сравнительная характеристика
клеточных показателей иммунитета
у больных ХВГС в зависимости
от метода лечения (M±m)**

Иммунологические показатели	Норма	Группы больных ХВГС		P
		Основная (n=68)	Сопоставления (n = 66)	
CD3 + % Г/л	69,2±1.5	50.1 ± 1,3*** 67,2 ± 1,4	<u>51,2±1,5***</u> 56,4±1,2**	>0.1 <0,05
	1.3 ± 0.03	<u>0.8±0.02***</u> 1,21 ± 0,025	<u>0.82±0.02***</u> 0.96±0.02**	>0,1 <0.05
CD4 + % Г/л	45.4 ± 1,3	30,1 ± 0,9*** 44,5 ± 1,0	<u>31,2 ± 0,8***</u> 35.8 ± 0.9**	>0,1 <0,05
	0.85 ± 0.02	0,48 ± 0,01*** 0,8±0,02	<u>0,5 ± 0,01***</u> 0,61 ± 0.015**	>0,1 <0.05
CD8 + % Г/л	22,7±0.9	<u>21.6 ± 0.6</u> 22.4 ± 0,6	<u>20,8 ± 0.07</u> 20.7 ± 0.08	>0,05 >0,05
	0,43±0,02	<u>0,35 ± 0,01*</u> 0,4 ± 0.02	<u>0.33 ± 0.01*</u> 0.35 ± 0,01	>0,05 >0,05
CD4/CD8	2,0 ± 0,03	1,39 ± 0.03*** 1,99 ± 0,04	<u>1.5 ± 0,04**</u> 1,7 3 ± 0,03*	>0,05 <0,05
CD22 + % Г/л	21,6 ± 0,8	<u>20.5 ± 0.9</u> 21.3 ± 0.8	<u>20.9 ± 0.8</u> 21.1 ± 0.7	>0.1 >0,05
	0,41 ± 0,015	0.33 ± 0.01* 0.38±0,01	<u>0.33 ± 0.01</u> 0,36 ± 0,01	>0,1 >0,05
РБТЛ %	65,3 ± 1.8	38,2 ± 1,5*** 60,4 ± 1,8	39,9 ± 1,6*** 45,6 ± 1,5*	>0,05 <0.01

Примечания: числители - показатели до начала лечения, в знаменателе - после его завершения; столбец P - достоверность различий между показателями основной группы и группы сопоставления; достоверность различий с нормой * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001.

При исследовании содержания ЦИК в сыворотке крови было установлено, что в обеих группах до начала лечения кратность повышения данного показателя относительно нормы была примерно одинаковой (соответственно в $1,73 \pm 0,03$ раза в основной группе и в $1,69 \pm 0,03$ раза в группе сопоставления; $P > 0,05$). При этом увеличение концентрации ЦИК в крови происходило преимущественно за счет наиболее патогенных средне- и низкомолекулярных иммунных комплексов, суммарное содержание которых до начала лечения было повышено в основной группе в $2,35 \pm 0,025$ раза ($P < 0,001$) и в группе сопоставления - в $2,26 \pm 0,03$ раза ($P < 0,001$) относительно нормы (табл. 2).

Таблица 2. Концентрация цик в сыворотке крови и их молекулярный состав у больных ВГС при разных методах лечения ($M \pm m$)

Уровень и молекулярный состав ЦИК	Норма	Группы больных ХВГС		P
		основная (n = 68)	сопоставления (n = 66)	
ЦИК сыворотки, г/л в том числе:	$1,88 \pm 0,03$	$3.26 \pm 0.09^{***}$ $2.05 \pm 0,05$	$3.18 \pm 0.08^{***}$ $2.46 \pm 0.06^{**}$	>0.1 <0.05
крупномолекулярные % (>19 S) г/л	$45.5 \pm 1,9$	$26,5 \pm 1,2^{**}$ $44,2 \pm 1,6$	$27,8 \pm 1,3^{**}$ $36,7 \pm 1,5$	>0.05 $=0.05$
	$0,86 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,04$ $0,91 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,04$ $0,9 \pm 0,04$	>0.1 >0.1
среднемолекулярные % (11S-19S) г/л	$32,1 \pm 1,6$	$41,6 \pm 1,8^*$ $32,8 \pm 1,5$	$41,2 \pm 1,6^*$ $36,9 \pm 1,6$	>0.1 >0.05
	$0,6 \pm 0,03$	$1.36 \pm 0.06^{***}$ $0,67 \pm 0,03$	$1.31 \pm 0.05^{**}$ $0.91 \pm 0,03^*$	>0.1 <0.05
низкомолекулярные %, (11S) г/л	$22.4 \pm 1,3$	$31,9 \pm 1,5^*$ $23,0 \pm 1,3$	$31,0 \pm 1,6^*$ $26,4 \pm 1,5$	>0.1 >0.05
	$0,42 \pm 0,02$	$1.04 \pm 0.05^{***}$ $0,47 \pm 0,03$	$1.0 \pm 0.05^{***}$ $0,65 \pm 0,04^*$	>0.1 <0.05
Σ средне- и низкомолекулярных ЦИК % г/л	$54,5 \pm 2,3$	$73,5 \pm 2,6^{**}$ $55,8 \pm 2,4$	$72,5 \pm 3,0^{**}$ $63,3 \pm 2,5^*$	>0.1 $=0.05$
	$1,02 \pm 0,06$	$2.4 \pm 0.06^{***}$ $1,14 \pm 0,05$	$2.31 \pm 0.05^{***}$ $1,56 \pm 0,06^{**}$	>0.05 <0.05

После завершения курса лечения в основной группе больных, которая получала иммуноактивные препараты, отмечено снижение общего уровня ЦИК в крови и четко выраженная тенденция к нормализации их молекулярного состава. В группе сопоставления позитивная динамика в этом плане также имела место, но существенно менее значимая, чем среди больных основной группы. Поэтому на момент завершения лечения в группе сопоставления сохранялось достоверное повышение как относительно нормы, так и относительно

соответствующих показателей основной группы общей концентрации ЦИК в крови ($P < 0,05$), содержания средне- и мелкомолекулярных комплексов ($P < 0,05$). Уровень основных фагоцитарных индексов ФАМ, а также показателя ТТММ дермы был до начала лечения существенно снижен в обеих группах наблюдавшихся нами больных (табл. 3).

Таблица 3. Показатели ФАМ и ТТММ дермы у больных ХВГС в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

Показатели МФС	Норма	Группы больных ХВГС		P
		Основная (n = 68)	Сопоставления (n = 66)	
ФИ, %	28,6±1,2	16,2±0,6*** 27,5 ± 0,9	16,8±0,5*** 21,1±0,6*	>0,1 <0,05
ФЧ,	1,0±0,3	2,2±0,2*** 3,8±0,25	2,4±0,15*** 2,9±0,2*	>0,1 <0,05
ИА, %	16,3±0,3	10,5±0,3** 15,8±0,3	<u>10,9±0,25**</u> 12,6±0,25*	>0,1 =0,05
ИП, %	24,6±1,1	14,6±0,5*** 23,2 ± 0,9	15,2 ± 0,6*** 18,1±0,6**	>0,05 =0,05
ТТММ % дермы	30,0±1,7	<u>10,6±1,5***</u> 28,2 ± 1,8	<u>10,2±1,6***</u> 16,6±1,6***	>0,1 <0,01

После завершения курса лечения в основной группе больных (получавшей иммуноактивные препараты) отмечена практически полная нормализация показателей ФАМ и ТТММ дермы. В группе сопоставления позитивная динамика данных показателей была менее выражена, и поэтому на момент завершения курса лечения сохранялось снижение как относительно нормы, так и относительно основной группы большинства изученных показателей. Показательно, что позитивная динамика иммунологических показателей у больных ХВГС основной группы в клиническом плане сопровождалась более быстрой ликвидацией симптоматики обострения хронического гепатита и достижением стойкой клинико-биохимической ремиссии. Нормализация клинико-биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени отмечено у всех наблюдавшихся нами пациентов основной группы, в среднем на 28,5±1,5 день от начала лечения при средней продолжительности ремиссии более 6 месяцев у 62 пациентов (91,4±2,6 %) и более 12 месяцев у 59 (86,8±2,5%) поданным последующего диспансерного наблюдения. В группе сопоставления полная ремиссия заболевания достигнута у 42 больных (63,6±3,5%), частичная – у 14 пациентов (21,2±2,8%), в среднем через 46,5±2,4 дня с момента начала лечения (на 18,0±1,2 дня позже, чем в

основной группе; $P < 0,01$). При этом продолжительность сохранения ремиссии более 6 месяцев по данным последующей диспансризации отмечена у 32 больных ($48,5 \pm 3,6\%$), т.е. в среднем 1,9 раза реже, чем в основной группе ($P < 0,001$). Анализируя полученные данные, следует отметить, что наличие ВИД, с преимущественным снижением количественных и функциональных показателей клеточного звена иммунного ответа и повышением уровня ЦИК – характерная патогенетическая черта активной вирусной персистирующей инфекции [17]. Накопление в крови больных ХВГС наиболее патогенных фракций ЦИК – средне- и низкомолекулярной может быть обусловлено также снижением функциональной реакции МФС, и прежде всего фагоцитарной реакции макрофагов, поскольку именно эти механизмы обеспечивают элиминацию ЦИК из кровотока. Ранее нами было это убедительно показано совместно с проф. Г.Н. Дранником на модели хронической персистирующей вирусной инфекции смешанного генеза, обусловленной вирусами простого герпеса и Epstein-Barr у больных с синдромами хронической утомляемости и повышенной усталости [19].

Таким образом, многоплановые нарушения со стороны иммунной системы у больных ХВГС – характерная патогенетическая черта данной патологии, что в конечном итоге обеспечивает длительное (практически пожизненное без надлежащей коррекции) сохранение состояния вирусной персистенции при этом заболевании. Отсюда следует весьма важное для клинической практики положение – лечение ХВГС только противовирусными препаратами заведомо малоэффективно, поскольку оно не влияет положительно на состояние иммунной системы больных. Напротив, для большинства синтетических противовирусных препаратов характерно негативное влияние на состояние иммунитета, равно как и гепатотоксическое действие. Наш клинический опыт убеждает, что в основе рациональной терапии ХВГС должен лежать комплекс интерферонов (в умеренных дозах) и их индукторов в сочетании с обязательным назначением иммуноактивных препаратов. При этом следует отдавать предпочтение иммунокорректирующим препаратам естественного происхождения, одновременно обладающим гепатозащитным действием, к которым, в частности, относится эрбисол. Мы, однако, вовсе не исключаем назначение противовирусных препаратов как таковых, но не в виде монотерапии, а в общем комплексе, оставляя показанием для них наличие высокой вирусной нагрузки у больных ХВГС, условно превышающей 800 тыс. IV HCV-RNA/мл. Так, мы располагаем собственным опытом лечения больных ХВГС, резистентных к интерферонотерапии, противовирусными препаратами в сочетании с вифероном и циклофероном на фоне гепатозащитных средств отечественного производства – глутаргина и экстракта артишока [11]. Размеры журнальной статьи ограничивают нас возможностями анализа влияния предложенной комбинации иммуноактивных препаратов на цитокиновый профиль больных ХВГС, в частности, уровень интерлейкинов, и состояние системы интерферонов, что мы планируем сделать в дальнейших публикациях.

ВЫВОДЫ

1. Для ХВГС в фазе обострения характерно наличие вторичного иммунодефицита, который проявляется Т-лимфопенией, снижением числа циркулирующих в периферической крови Т-хелперов/индукторов (CD4 +) и показателя иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, значительным уменьшением функциональной активности Т-клеток по данным РБТЛ с ФГА, угнетением ФАМ и ТТММ дермы, что свидетельствует о снижении реактивности МФС. Одновременно у больных ХВГС отмечается накопление ЦИК в сыворотке крови, преимущественно за счет увеличения удельного веса и абсолютного содержания наиболее патогенных средне- и низкомолекулярной фракции.
2. Включение иммуноактивных препаратов, обладающих также интерферониндуцирующей активностью (циклоферон) и четко выраженным гепатозащитным действием (эрбисол) способствует восстановлению иммунологического гомеостаза, что в клиническом плане совпадает с достижением стойкой и продолжительной ремиссии (ХВГС).
3. Полученные данные позволяют считать патогенетически оправданным и клинически перспективным включение комбинации иммуноактивных препаратов (в частности, циклоферона и эрбисола) в лечебный комплекс при ХВГС, что не только обеспечивает иммунокоррекцию, а в клиническом плане существенное улучшение состояния больных и ускорение достижения полноценной клинико-биохимической ремиссии, но и дает возможность существенно снизить дозировку применяемых интерферонов, а значит уменьшить стоимость лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. - 2-е изд. - Спб: Теза, 1998. - 325 с.
2. Вовк А.Д., Громашевська Л.Л., Сергеева Т.О. та інші. Проблеми хронічного гепатиту С сьогодні // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матер. наук. -практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України: Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. - С. 32 - 34.
3. Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. HCV-инфекция (острая и хроническая) клиничко-патогенетическая и терапевтические аспекты. - Киев, 2005. - 292 с.
4. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю. Лечение хронического гепатита С в России // Росс. журн. гастроэнтерол. -2001. - №4. -С. 51-55.
5. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. - М.: Гэотар Медицина, 1999. - 423 с.
6. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. - 52 с.
7. Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей: Научн.-практич. программа для врачей. - М., 2002. - 62 с.
8. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. - Одесса: АстроПринт, 1999. - 386 с.
9. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме // Лаборат. диагностика. - 1997. - №1 -С. 11-16.
10. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Баскаков И.Н. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных // Лаборат. дело.- 1989.- № 6.- С. 71 -72.
11. Киселева Е.П., Цвейбах А.С., Гольдман К.И., Пигарева Н.В. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных // Иммунология . - 1985. - № 1. - С.76-78.
12. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение // Лаборат. дело.-1986.-№3.-С. 159-161.
13. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бойченко П.К. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачеб. дело. - 1990.-№ 6. - С. 116-118.

14. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Пшеничный И.Я. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных //Лаборат. дело. - 1990. - № 9. - С. 27-29.
15. Применение индуктора интерферона циклоферона в медицине // Імунологія та алергологія. -2001. -№1.- С. 58.
16. Николаенко А.Н. Концептуальніе подходы к разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового класса „Эрбисол" // Фармакологічний вісник. - 1998. - №6. - С. 69-74.
17. Виферон: комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. - Руководство для врачей. - М., 2004. 56 с.
18. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов (механизмы и клиничко-епидемиологіческие аспекты).-Винница: Изд-во Винницкого мед. унта им. Н.И. Пирогова, 1995.-233 с.
19. Фролов В.М., Дранник Г.Н. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости // Імунологія та алергологія. - 1998. - №1.- С. 69-81.

РЕЗЮМЕ

ІМУНОКОРЕКЦІЯ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ ЯК ОСНОВА ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ С

В.М. Фролов, Н.И. Хомутянська, Я.А. Соцька

Для ХВГС у фазі загострення характерна наявність вторинного імунодефіциту, що проявляється Т-лімфопенією, зниженням числа циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів/індукторів (CD4+) і показника імунорегуляторного індексу CD4/CD8, значним зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ із ФГА, пригніченням ФАМ і ТГММ дерми, що свідчить про зниження реактивності МФС, а також відзначається нагромадження ЦК у сироватці крові, переважно за рахунок збільшення питомої ваги й абсолютного вмісту найбільш патогенних середньо- і дрібномолекулярної фракції. Використання циклоферону і ербісолу сприяє відновленню імунологічного гомеостазу, що в клінічному плані збігається з досягненням стійкої, тривалої і повноцінної клінікобіохімічної ремісії.