

С.Ю. ВАСИЛЬЕВ, Л.Л. ПОПОВА, Д.Ю. КОНСТАНТИНОВ

Самарский государственный медицинский университет

ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С ЦИТОПЕНИЕЙ

Цель исследования: изучить эффективность этиопатогенетической терапии редуцированными дозами интерферона альфа с рибавирином и ронколейкином у больных хроническим гепатитом С (ХГС) с цитопенией. **Материалы и методы.** В течение 48 недель проводилось ежедневное введение редуцированной дозы интерферона альфа с рибавирином, дозированным по весу в сочетании с рекомбинантным интерлейкином-2. **Результаты.** На фоне лечения отмечена положительная динамика клинических проявлений: исчезновение или значительное уменьшение степени выраженности астено-вегетативного и диспепсического синдромов, сокращение размеров печени, улучшение функциональных показателей печени (биохимический ответ). **Заключение.** Предложенная схема лечения позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа в 16,6% случаев, хорошо переносится, оказывает положительное воздействие на клинические проявления, биохимические параметры состояния печени, оказывает заместительное иммунореставрационное действие, уменьшая дисбаланс клеточных факторов иммунитета: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, этиопатогенетическая терапия, клеточный иммунитет, ронколейкин

Васильев Сергей Юрьевич – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии. E-mail: inf-samgmu@yandex.ru

Попова Лариса Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии. E-mail: ll_popova@mail.ru

Константинов Дмитрий Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии. E-mail: dk.samgmu@mail.ru

S.Yu. VASILEV, L.L. POPOVA, D.Yu. KONSTANTINOV

Samara State Medical University

ETIOTROPIC TREATMENT OPTIONS IN PATIENTS WITH HCV-INFECTION AND CYTOPENIA

Aim. The article aims to observe the efficiency of alternative (etiopathogenic) treatment schemes in HCV-patients with limited access to the usual doses of interferon- α caused by cytopenia and without possibility to use modern antiviral drugs of direct action. **Materials and methods.** Reduced doses of interferon- α with dosed by weight ribavirin and interleukin-2 were administered daily within 48 weeks. **Results.** Clinical manifestations improved, asthenovegetative and dyspepsial syndromes disappeared or highly reduced, liver size decreased and its function improved (biochemical response). **Conclusion.** The suggested treatment regimen provides a sustained viral response in 16.6% cases, improves clinical manifestations, biochemical liver function, provides a substitution immunocorrective effect by reducing immune cell-factor imbalance.

Key words: HCV-infection, etiopathogenic therapy, cellular immunity, interleukin-2

Vasiliev Sergey Yuryevich – Teaching Assistant, Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology. E-mail: inf-samgmu@yandex.ru

Popova Larisa Leonidovna – Doctor of Medicine, Professor, Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology. E-mail: ll.popova@mail.ru

Konstantinov Dmitry Yuryevich – Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology. E-mail: dk.samgmu@mail.ru

Несмотря на значительные успехи последних лет, достигнутые в лечении больных хроническим гепатитом С (ХГС), которые связаны с появлением препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) [5], в РФ проблема вирусного ге-

патита С пока далека от решения. Стоимость этих препаратов настолько высока, что совершенно не соответствует материальным возможностям подавляющего большинства больных россиян [4]. В России более 5 миллионов человек страда-

ют ХГС и общеизвестными являются данные о том, что в 20% случаев у них формируется цирроз печени, а каждый четвертый имеет риск развития первичного рака печени, что и приведет этих больных к смерти [2]. Ежегодно от связанных с гепатитом С болезней печени в мире умирают 350-500 тысяч человек [6,7]. Стандартные (интерферон содержащие) схемы лечения не могут быть использованы в многочисленной группе пациентов с продвинутым фиброзом печени из-за наличия цитопении. Нами были рассмотрены данные о распространенности и структуре гематологических нарушений у пациентов с ХГС, наблюдаемых в клинике инфекционных болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Цитопенический синдром выявлен в 39% случаев, около 20% этих пациентов имеют противопоказания к проведению «стандартной» терапии, содержащей интерферон [1]. В связи с этим, существует необходимость изучения эффективности и безопасности альтернативных схем лечения, доступной жителям Российской Федерации.

Цель исследования: изучить эффективность этиопатогенетической терапии редуцированными дозами интерферона альфа с рибавирином и ронколейкином у больных ХГС с цитопенией.

Материалы и методы

В клинике инфекционных болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России за период 2009 – 2016 гг. проводилось изучение эффективности этиопатогенетической схемы лечения больных ХГС с цитопенией.

Критерии включения: больные ХГС с генотипом 1, высокой вирусной нагрузкой (более 800 000 МЕ/мл), выраженным фиброзом печени F3 – F4 по МЕТАВИР, вторичной лейко- и/или тромбоцитопенией (количество нейтрофилов менее 1500/мм³, количество тромбоцитов менее 90000/мм³) т.е. с противопоказаниями к лечению «стандартными» дозами интерферона альфа.

Диагноз хронического вирусного гепатита С был верифицирован на основании клинико-эпидемиологических, биохимических, серологических и молекулярно-биологических данных. Определение вируса гепатита С (качественно и количественно) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью набора реагентов «Реал Бест РНК ВГС», чувствительностью 15 МЕ\мл (ЗАО «Вектор-бест», г. Новосибирск). Состояние клеточного звена иммунитета производилось путем определения относительного (процентного) и абсолютного числа

зрелых Т- и В-лимфоцитов, а также естественных (натуральных) киллеров – НК. Для постановки реакции использовали стандартную панель моноклональных антител производства Becton Dickinson, включающую антитела к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ – дифференцировочным антигенам лейкоцитов - и соответствующие изотипические контроли. Иммунофенотипирование (CD3⁺4⁺; CD3⁺8⁺; CD3⁺CD20⁺; CD3⁺CD16⁺56⁺) проводили на лазерном проточном цитофлюориметре Becton Dickinson FACS Calibur с помощью компьютерной программы Cell Quest Pro.

К проблеме лечения ХГС с цитопенией мы подошли с этиопатогенетических позиций, используя при этом препараты, доступные к применению в реальной клинической практике (рекомбинантный интерферон альфа (rIFN- α), рибавирин (R) и рекомбинантный интерлейкин-2 (rIL-2), российского производства – ронколейкин®). Принимая во внимание тот факт, что rIFN- α усугубляет уже существующие лейкопению (нейтропению) и тромбоцитопению, мы использовали на старте терапии редуцированными дозами rIFN- α . Основанием для снижения дозы rIFN- α явилось наличие противопоказаний к применению «стандартной» схемы лечения. Кроме того, с целью коррекции иммунной дисфункции и профилактики усугубления цитопенического синдрома на фоне лечения rIFN- α , в схему включен rIL-2. Аджувантная терапия rIL-2 изучалась нами ранее в качестве терапии сопровождения у пациентов без исходной цитопении, лечения rIFN- α с рибавирином по «стандарту» [3]. Эффективность лечения определялась по клиническому ответу, «биохимическому» — состоянию функциональных проб печени и «вирусологическому» — отсутствию РНК ВГС в сыворотке крови. Основные клинические синдромы, биохимические параметры и вирусная нагрузка у больных оценивались перед стартом терапии, через 4, 12, 24 и 48 недель от начала лечения.

Применяемая нами схема лечения пациентов ХГС с цитопенией состояла из 48 недельного курса комбинированной терапии rIFN- α (1 млн ед ежедневно под кожу) в сочетании с R, дозированным по массе тела (таблетки по 200 мг, суточная доза 15 мг на кг) и rIL-2 в дозе 0,5 мг под кожу. Способ применения rIL-2 заключался в следующем: введение проводилось в 1-й, 2-й и 3-й месяцы лечения по 1 инъекции через день (всего 3 каждый месяц), и далее, до окончания лечения (48 недель) — повторные курсы по 1 инъекции 2 раза в месяц. Патогенетическая терапия (ПТ) включала

средства метаболической терапии, ферментные и желчегонные препараты.

Согласно принципам доказательной медицины, больные были рандомизированы на две группы. В основную группу исследования (1-я группа; n=50) вошли пациенты, получающие этиопатогенетическую терапию rIFN- α + R+ rIL-2 + ПТ, в группу сравнения (2-я группа; n=50) — больные, получающие только ПТ. В 1-й группе средний возраст пациентов составил $52,5 \pm 2,11$ лет, во 2-й группе — $51,8 \pm 3,12$ лет. По представленным в таблице 1 критериям среди групп сравнения до начала терапии статистически значимых различий не было. В обеих группах было

незначительное преобладание мужчин (в 1-й группе — 60 %, во 2-й — 66 %). У всех пациентов срок инфицирования HCV был более 10 лет, вирусная нагрузка >800000 ME/мл, снижение абсолютного числа нейтрофилов менее $1,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитопения менее $95 \cdot 10^9$ /л. До старта лечения повышение уровня активности АЛТ зарегистрировано у всех больных, ее среднестатистический уровень в 1-й группе составил $92,58 \pm 17,88$ Е/л, во 2-й группе — $80,82 \pm 15,20$ Е/л ($p=0,617$).

Для статистической обработки использовались методы статистического анализа с применением пакета прикладных программ Statistica 8.0 для Windows 7.

Таблица 1

Исходная общая характеристика больных до старта лечения

Показатели	группа 1 rIFN- α + R + rIL2 + ПТ (n=50)	группа 2 ПТ (n=50)	p
Средний возраст (годы, M \pm m)	52,5 \pm 2,11	51,8 \pm 3,12	0,475
Пол (мужской/женский, абс., %)	29 (62 %) / 21 (38 %)	33 (66 %) / 17 (34 %)	0,160 / 0,160
Длительность инфицирования более 10 лет (абс., %)	50 (100%)	50 (100%)	1,000
Высокая вирусемия (> 800000 ME/мл, абс., %)	50 (100%)	50 (100%)	1,000
АЛТ (Е/л, M \pm m)	92,58 \pm 17,88	80,82 \pm 15,20	0,617
Лейкоциты / нейтрофилы ($\cdot 10^9$ /л, M \pm m)	2,50 \pm 0,12 / 1,1 \pm 0,59	2,68 \pm 0,08 / 1,3 \pm 0,17	0,215 / 0,745
Гемоглобин (г/л, M \pm m)	130,89 \pm 2,57	129,17 \pm 1,15	0,543
Тромбоциты ($\cdot 10^9$ /л)	89,3 \pm 2,3	89,5 \pm 1,9	0,947

Примечания: p — достоверность различий исследуемых групп

Результаты и обсуждение. При анализе результатов опроса и объективного осмотра больных HCV-инфекцией с цитопенией на фоне 48 недельного курса этиопатогенетической терапии rIFN- α + R + rIL2 + ПТ за период наблюдения (48 недель) у пациентов 1-й гр. отмечено уменьшение степени выраженности или исчезновение основных клинических проявлений. Динамика основных синдромов при клиническом обследовании пациентов в анализируемых группах отражена на рисунке 1.

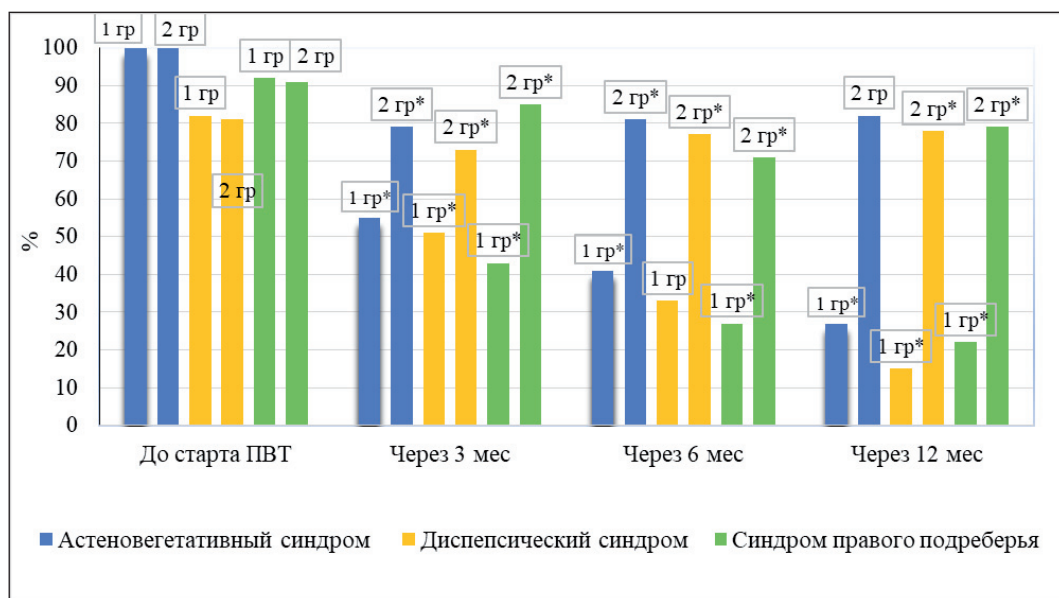
Некоторое улучшение клинической картины у части пациентов 2 группы, вероятно, связано как с курсами патогенетической терапии, так и с соблюдением режима и диеты. При статистическом анализе по наличию и выраженности клинических синдромов в различные периоды лечения у больных 1-й и 2-й гр. получены достоверные различия для всех периодов наблюдения (χ^2 от 4,1 до 10,6; p от 0,005 до

0,001 по отдельным синдромам). Увеличение печени, характерное для больных на старте лечения, при завершении терапии сохранилось во 2-й группе у всех пациентов и у большинства (71%) больных 1-й группы, но при этом у пациентов в 1-й группы ее плотность и размеры сократились (в среднем на 1,0 - 2,0 см), что наблюдалось лишь в единичных случаях (5%) у больных 2-й группы.

Положительная динамика отмечена не только в состоянии больных, но и в лабораторных показателях. Сравнительная характеристика биохимических параметров крови на фоне проводимого лечения представлена в таблице 2.

Уже на 4 неделе терапии rIFN- α + R + rIL2 + ПТ у пациентов 1-й гр. отмечалось уменьшение цитолиза: значения АЛТ снижались с $92,58 \pm 17,88$ Е/л до $55,11 \pm 4,18$ Е/л. Положительная динамика сохранялась и к 48 неделе лечения. Значения АЛТ в большинстве случаев были в пределах физи-

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ



Примечания: * – различия между группами достоверны ($p < 0,001$).

Рис. 1. Наличие клинических синдромов в различные периоды лечения в зависимости от схемы терапии

Таблица 2

Показатели функциональных проб печени у больных ХГС в динамике (M±m)

Биохимич. показатели (ед. измер.)	Группа	До лечения	Через 4 нед. лечения	Через 12 нед. лечения	Через 24 нед. лечения	Через 48 нед. лечения
Билирубин общий (мкмоль/л)	1	18,87±1,74*	18,32±2,13	15,92±1,68	13,92±1,62	13,08±1,29*
	2	17,26±0,98	16,26±1,28	17,93±1,10	19,07±1,00	19,71±0,89
	p	0,410	0,409	0,319	0,010	0,010
АЛТ (Е/л)	1	92,58±17,88*	55,11±4,18	44,00±3,65	45,33±2,84	34,92±3,94*
	2	80,82±15,20	79,82±12,89	70,36±10,72	67,00±7,51	61,07±6,48
	p	0,617	0,113	0,034	0,008	0,001
ГГТП (Е/л)	1	98,54±4,25*	58,12±2,23	55,42±2,69	45,67±2,40	42,42±4,34*
	2	92,36±5,61	79,02±5,14	81,07±5,25	86,50±6,31	81,07±6,14
	p	0,382	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Холестерин (ммоль/л)	1	3,33±0,78*	4,01±0,54	4,78±0,58	4,92±0,47	5,02±0,45*
	2	3,21±0,38	3,85±0,21	3,34±0,34	3,17±0,36	3,00±0,37
	p	0,890	0,783	0,035	0,004	0,002
Общий белок (г/л)	1	69,75±1,90	70,43±1,87	71,08±1,92	69,92±2,01	70,83±1,65
	2	68,36±1,89	67,44±1,59	69,14±1,88	68,79±1,58	69,86±1,41
	p	0,610	0,226	0,479	0,658	0,655
Альбумин (%)	1	49,27±1,16*	50,08±0,85	55,92±1,02	56,33±1,04	56,17±0,90*
	2	48,83±1,08	49,17±1,01	50,14±1,00	49,79±0,96	48,14±0,69
	p	0,820	0,494	<0,001	<0,001	<0,001
Гамма-глобулины (%)	1a	23,37±1,17*	20,48±1,14	17,25±0,81	16,42±0,68	15,17±0,44*
	1	24,15±1,23	23,51±0,92	24,71±0,85	24,29±0,81	25,12±0,69
	2	0,647	0,041	<0,001	<0,001	<0,001

Примечания: p – достоверность различий исследуемых групп; * указывает на внутригрупповые статистически значимые различия между сравниваемыми показателями до лечения и через 48 недель лечения ($p < 0,05$)

ологической нормы и статистически значимо ($p < 0,001$) отличались от значений у больных 2-й гр. На фоне этиопатогенетической терапии у пациентов 1-й гр. отмечалась тенденция к нормализации синтетической функции печени, что подтверждается статистически значимыми различиями ($p < 0,05$) уровня альбумина и холестерина до лечения и через 48 недель терапии. Медиана гамма-глобулина в 1-й гр. была достоверно ниже, как при динамическом внутригрупповом сравнении показателей между стартом терапии и ее завершением, так и при межгрупповом – на 12, 24 и 48 неделях терапии ($p < 0,001$).

До старта лечения у пациентов в 2-х группах число лейкоцитов было $\leq 3,2 \times 10^9$ клеток/л и нейтропения менее $1,5 \times 10^9$ клеток/л. На фоне комбинированного лечения пациентов 1-й гр. мы не наблю-

дали значимого снижения лейкоцитов и тромбоцитов. Ни в одном случае не возникла необходимость в коррекции дозы и отмене противовирусных препаратов из-за выраженного снижения этих показателей и/или развития клинических проявлений геморрагического, инфекционного или аутоиммунного синдромов.

Динамика параметров общеклинического анализа крови и клеточного иммунитета у больных ХГС на фоне лечения представлены в таблице 3. Несмотря на относительный лимфоцитоз, который до начала лечения значимо не различался у пациентов в 2-х группах, у 82% пациентов 1-й гр. на фоне ПВТ было зарегистрировано снижение абсолютного числа лимфоцитов, особенно CD4⁺, CD8⁺-и CD16⁺-субпопуляций (сочетанно или отдельно).

Таблица 3

Динамика параметров общеклинического анализа крови и клеточного иммунитета на фоне лечения (M±m)

Изучаемые показатели (ед. измер.)	№ Ггр	До лечения	Через 4 нед. лечения	Через 12 нед. лечения	Через 24 нед. лечения	Через 48 нед. лечения
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	1	2,50±0,12	2,48±0,13	2,77±0,13	2,94±0,12	3,59±0,56*
	2	2,68±0,08	2,66±0,09	2,56±0,09	2,51±0,07	2,49±0,09
	p	0,216	0,218	0,190	0,004	0,002
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	1	1,1±0,59	0,9±0,11	1,0±0,17	1,1±0,62	1,7±0,71
	2	1,3±0,17	1,3±0,11	1,2±0,24	1,3±0,19	1,2±0,44
	p	0,864	0,012	0,498	0,658	0,551
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1	1,39±0,87	1,37±0,96	1,43±0,77	1,56±0,49	1,59±0,35
	2	1,45±0,55	1,40±0,55	1,39±0,48	1,36±0,41	1,38±0,39
	p	0,573	0,449	0,641	0,012	0,011
CD3 (%)	1	67,42±2,89	66,83±2,63	72,08±1,77	73,75±1,75	73,79±1,82
	2	68,07±1,86	66,57±1,87	66,29±1,67	68,21±1,52	67,05±1,79
	p	0,846	0,935	0,026	0,025	0,024
CD3 (10 ⁶ /л)	1	943,21±77,01	925,06±79,28	1041,59±69,51	1154,16±43,68	1201,11±44,12
	2	987,85±42,93	971,64±43,78	926,78±44,35	951,24±39,92	942,24±37,11
	p	0,604	0,598	0,165	0,002	0,002
CD4 (%)	1	42,83±1,88	44,50±2,20	48,17±2,52	49,17±2,30	49,18±2,29
	2	44,86±1,78	43,43±1,35	44,79±1,59	45,71±1,76	44,91±1,12
	p	0,442	0,672	0,254	0,238	0,239
CD4 (10 ⁶ /л)	1	597,05±46,91	612,49±51,15	695,77±57,20	771,07±45,24	771,92±45,02
	2	647,92±30,38	632,48±27,80	623,53±28,84	635,41±30,01	628,26±29,17
	p	0,359	0,724	0,250	0,017	0,009
CD8 (%)	1	25,00±1,42	25,67±1,24	26,00±1,89	27,33±1,92	28,35±1,89
	2	23,79±1,96	24,00±1,37	24,07±1,39	23,86±1,31	23,85±1,15
	p	0,631	0,383	0,411	0,139	0,135
CD8 (10 ⁶ /л)	1	354,77±38,06	355,52±32,30	374,21±34,04	430,49±34,89	445,15±32,12
	2	344,79±32,29	347,81±21,62	332,99±19,10	330,17±18,31	328,15±17,29
	p	0,842	0,841	0,284	0,014	0,013

CD16 (%)	1	11,58±1,10	9,92±1,00	13,58±1,10	15,75±1,13	16,11±1,01
	2	10,71±1,22	9,00±1,03	11,29±1,04	10,23±1,07	9,98±1,12
	p	0,608	0,531	0,142	0,009	0,007
CD16 (106/л)	1	160,77±19,44	137,28±19,44	194,69±18,79	247,73±21,13	289,24±20,11
	2	157,19±19,66	134,36±18,80	158,92±17,26	161,45±16,65	149,98±17,89
	p	0,899	0,915	0,173	0,003	0,002
Гемоглобин (г/л) / Эритроциты (Ч1012)	1	130,89±2,57 / 4,5±0,98	115,89±4,11 / 3,8±0,25	112,89±3,29 / 3,7±0,89	110,89±2,17 / 3,6±0,71	105,89±4,29 / 3,4±0,21
	2	129,17±1,15 / 4,1±0,95	130,89±9,7 / 4,1±0,85	125,12±7,31 / 4,0±0,51	127,12±5,61 / 4,1±0,61	129,12±4,25 / 4,2±0,12
	p	0,656 / 0,770	<0,001 / 0,736	0,130 / 0,771	0,008 / 0,594	<0,001 / 0,001
Тромбоциты (109 /л)	1	89,3 ± 2,3	90,0 ± 12,1	95,6 ± 18,9	110,8 ± 17,2	135,2 ± 18,1*
	2	89,5 ± 1,9	100,7 ± 2,6	100,2 ± 2,5	98,5 ± 3,1	89,9 ± 2,9
	p	0,919	0,389	0,810	0,483	0,015

Примечания: p – достоверность различий исследуемых групп; * указывает на внутригрупповые статистически значимые различия между сравниваемыми показателями до лечения и через 48 недель лечения (p < 0,05)

Через 12 недель лечения у пациентов 1-й группы появилась тенденция к повышению CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов, к 24-й неделе она сохранилась для всех основных субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺) и к периоду завершения лечения стала статистически значимой для абсолютных значений CD3⁺, CD16⁺-лимфоцитов (табл. 3). У пациентов 2-й группы значимого улучшения этих показателей, несмотря на патогенетическую терапию, не произошло. Таким образом, результаты изучения параметров клеточного иммунитета у больных ХГС перед началом и в процессе проведения терапии, показали уменьшение выявленного дисбаланса основных субпопуляций лимфоцитов в 1-й группе пациентов, получавших этиопатогенетическую терапию.

На фоне комбинированного лечения быстрый вирусологический ответ (БВО) был достигнут у 8 пациентов (16%) 1-й группы. Через 12 недель терапии (ранний вирусологический ответ - РВО) достигнут у 12 больных (24%). У 5-ти пациентов (10%) зарегистрирован вирусологический прорыв, у одного больного на 24-й и у 4-х на 36 недели терапии.

Непосредственный вирусологический ответ (НВО) был достигнут у 15 пациентов (30%). Уровень РНК ВГС снизился более чем на 2log₁₀ МЕ/мл от исходного уровня после 12-й недели терапии, но определялся на 24-й неделе лечения (частичный вирусологический ответ - ЧВО) у 20 больных (40%), а менее чем 2log₁₀ - у 7 (14%). Вирусная нагрузка после проведенного лечения сохранялась на прежнем уровне у 2 пациентов (4%), а повышение концентрации

РНК HCV в сыворотке крови наблюдалась только у одного пациента (2%). Неопределяемый уровень РНК ВГС в крови через 24 недели после окончания терапии (устойчивый вирусологический ответ - УВО) был отмечен у 8 пациентов (16%). Рецидив заболевания (появление РНК ВГС в крови после непосредственного вирусологического ответа) выявлен у 7-х больных (14%) (рис. 2).

Величина вирусной нагрузки во 2-й гр. при проведении только патогенетической терапии была без изменения у 24 пациентов (48%), а её нарастание зарегистрировано у 26 человек (52%).

Заключение

При анализе результатов динамического клинического и лабораторного обследования за период наблюдения (48 недель) у пациентов, получающих этиопатогенетическую терапию комбинацией препаратов, доступных к применению в реальной клинической практике (rIFN-α+R+rIL-2+ПТ), отмечена положительная динамика клинических проявлений: исчезновение или значительное уменьшение степени выраженности астено-вегетативного и диспепсического синдромов, сокращение размеров печени, улучшение функциональных показателей печени (биохимический ответ) и параметров клеточного звена иммунитета. Так к 12 неделе лечения появилась тенденция к повышению значений CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов, снижение абсолютных значений которых было выявлено на старте терапии. Эта тенденция к периоду завершения лечения сохранилась для всех основных субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺) и стала

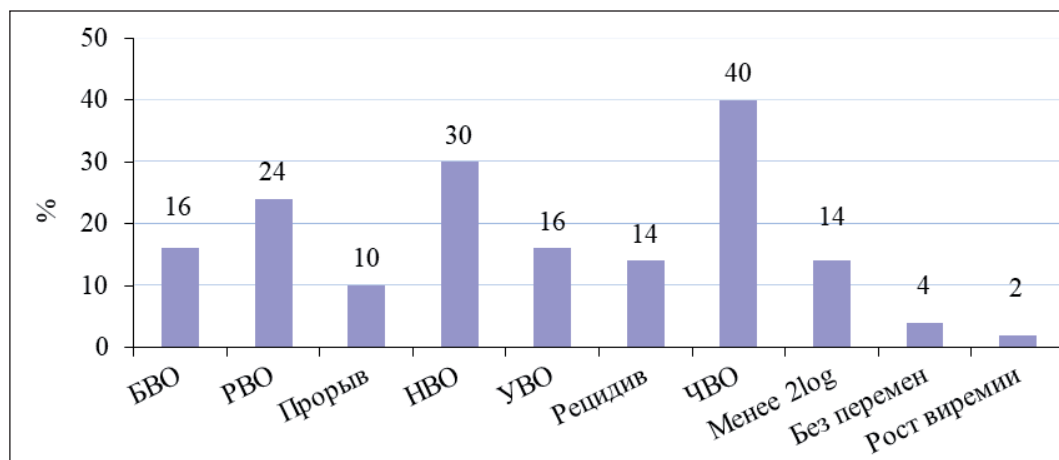


Рис. 2. Вирусологический ответ (%) у пациентов 1-й гр. на фоне 48 недельного курса комбинированной терапии (rIFN-α + R + rIL2 + ПТ).

статистически значимой для абсолютных значений CD3+, CD16+ лимфоцитов. В подгруппе сравнения, получавшей только патогенетическую терапию, значимого улучшения этих показателей не произошло. Предложенная нами схема лечения комбинацией препаратов rIFN-α+rIL-2+ПТ, проводимая пациентам ХГС с выраженным фиброзом печени и цитопенией хорошо переносится, улучшает клиническое состояние пациентов, функциональное состояние печени, уменьшает дисбаланс клеточных факторов иммунитета: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и в 16,6% случаев позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Васильев С.Ю. Цитопенический синдром у больных HCV-инфекцией с выраженным фиброзом. Аспирантский вестник Поволжья. -2014. - № 1-2. - С. 23-26.
2. Никитин, И.Г. Экономическое бремя хронического гепатита С в России. Эпидемиология и инфекционные болезни. -2015. -№ 6. -С.1-5.
3. Попова Л.Л., Суздальцев А.А., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Голик О.О., Васильев С.Ю. Опыт применения комбинации альфаферона и ронколейкина в комплексном лечении хронического гепатита С. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011. - № 6. - С. 102-107.
4. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Белый П.А., Жданов И.В. Медицинская технология определения фармакоэкономически оправданной тактики лечения больных хгс, инфицированных генотипом 1 ВГС, с учетом «портрета пациента» (фармакоэкономический калькулятор). М.; ГЕОТАР-медиа, 2017. - 64 с.
5. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. <http://arvt.ru/sites/default/files/easl-hcv-2016.pdf>. Просмотрено 10.04.2017.
6. Shiffman M. L., "Universal screening for chronic hepatitis C virus," *Liver International*, vol. 36, no. S1, pp. 62–66, 2016.
7. World Health Organization, "Hepatitis C," Fact Sheet 164, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Просмотрено 10.04.2017.