

УДК 616.1-022.6:551.52

К. Б. Курманова, д.м.н., проф., *А. М. Курманова*, к.м.н.

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
г. Алматы

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НАТУРАЛЬНОГО ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА (АЛЬФАФЕРОНА) ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ В И С

АННОТАЦИЯ

Применение натурального лейкоцитарного интерферона альфа (альфаферона) в лечении больных хроническим вирусным гепатитом В и С: опыт авторов.

Ключевые слова: натуральный лейкоцитарный интерферон альфа, хронический вирусный гепатит, побочные действия.

В настоящее время сочетание пегилированного альфа-интерферона (ПегИФН- α) и рибавирина представляет собой стандарт современной этиотропной терапии хронического гепатита С (ХГС) и монотерапии ПегИФН- α хронического гепатита В. Введение через день короткоживущих альфа-интерферонов в терапевтических дозах, хотя и не относится к современным международным стандартам, но часто используется в практической медицине [1]. Одним из факторов, препятствующих проведению адекватного и полного курса лечения ИФН- α и рибавирином, является развитие гематологических нежелательных явлений (НЯ). Натуральные интерфероны, в частности лейкоцитарный интерферон α -альфаферон фирмы ALFA-WASSERMANN, обеспечивает лечебный эффект, схожий с эффектом пегилированных интерферонов- α (peg-IFN- α) [2-4]. Согласно результатам многочисленных исследований, при использовании лейкоцитарного ИФН- α отмечаются лучшая переносимость лечения и менее выраженный цитопенический синдром за счёт меньшего антипролиферативного эффекта, что прежде всего отражается на клетках костного мозга [5, 6].

В Казахстане официально зарегистрирован и разрешен к использованию, в том числе для лечения хронических вирусных гепатитов, ком-

мерческий препарат лейкоцитарного ИФН- α альфаферон. Он представлен 18 различными природными белками, которые в норме экспрессируются в организме при контакте лейкоцитов с чужеродными агентами, в первую очередь с вирусами. Альфаферон производится посредством индукции вирусами синтеза и секреции ИФН- α культурой лейкоцитов человека. Различные подтипы лейкоцитарного ИФН- α различаются по таким биологическим эффектам, как противовирусная активность, стимуляция естественных киллеров, подавление роста клеток [7].

В данной работе мы хотели проверить, подтвердят ли наши собственные наблюдения результаты других исследователей. Дать оценку эффективности и безопасности терапии с применением натурального лейкоцитарного интерферона альфа (альфаферона) у больных хроническим гепатитом В и С (HBV и HCV).

В период с января 2012 г. по август 2013 г. под наблюдением находились 13 пациентов, инфицированных HCV или HBV, получавших противовирусную терапию (ПВТ). Среди обследованных хронический гепатит В был у 4 больных, хронический гепатит С - у 10. Критериями включения для ПВТ альфафероном были больные с имеющимися и/или прогнозируемыми серьезными нежелательными явлениями

(НЯ). Гематологические нарушения имели:

- постгеморрагическую анемию II степени (1 пациент),

- умеренную тромбоцитопению (5 пациентов),

- лейкопению с нейтропенией (4 пациента).

У одной пациентки с циррозом печени (F4) при ЭГДС выявлено варикозное расширение вен в средней и нижней трети пищевода II степени, *Helicobacter pylori* - ассоциированный фолликулярный гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Кроме того, ожирение II степени, аутоиммунный тиреоидит с гипофункцией (уровень тиреотропного гормона - 20,5 $\mu\text{IU/ml}$), по поводу которого ежедневно принимает эутирокс по 100 мг.

Один больной страдал компенсированным сахарным диабетом I типа.

У одного пациента с хроническим гепатитом С генотипа 1b и фиброзом F2 при проведении эзофагогастроскопии выявлен синдром Мэллори-Вейса (разрывы слизистой оболочки пищевода и желудка с эпизодами рвоты с кровью в виде кофейной гущи).

За пол-года до начала ПВТ 1 пациент, инфицированный вирусом гепатита С генотипа 1b, перенёс операцию по поводу вентральной грыжи, после которой развился стойкий свищ послеоперационной раны на передней брюшной стенке, а в показателях общего анализа крови выявлена анемия (гемоглобин – 80-85 г/л, эритроциты – $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $6,7 \times 10^9/\text{л}$).

Пациентам выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эластографию печени с помощью аппарата "Фиброскан". По Metavir стадию фиброза имели: F0 - 2, F1 - 2, F2 - 5, F3 - 2, F4 - 3 пациента. Обследование больных включало определение спектра антител к HCV методом иммуноферментного анализа, функциональные пробы печени, общий анализ крови, ПЦР детекция РНК ВГС и ДНК ВГВ в качественном и количественном методах; генотипирование РНК ВГС. Ни один из пациентов не получал ранее лечения интерфероном как монотерапию, так и в сочетании с рибавирином. Мониторинг вышеуказанных показателей проводился на сроках от начала терапии, на 4-й, 12-й, 24-й, 48-й неделях терапии, а также через 24 недели после окончания лечения. Статистическую обработку данных проводили с использованием MSExcel-2007.

В табл. 1 приведены основные характерис-

тики больных с HCV-инфекцией в начальном периоде лечения лейкоцитарным α -интерфероном плюс рибавирин. Среди пациентов мужчин было 4, женщин – 6. Возраст больных колебался от 26 до 58 лет (средний возраст - $44,6 \pm 8,4$). Длительность инфицирования колебалась от 6 до <30 лет. Вирусная нагрузка ВГС РНК $\times 10^6$ копий/мл составила $-2,1 \pm 1,8$.

Таблица 1

Основные характеристики больных ХГС

Показатель	4/6
Возраст, лет	44,6±8,4
Длительность инфицирования, годы	14,8±6,8
Вирусная нагрузка ВГСРНК $\times 10^6$ копий/мл)	2,1±1,8
Генотип ВГС (количество):	
1b	3
2	1
3a	1
3 a/b	4
3b	1
Гемоглобин, г/л	123,8±12,96
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	4,68±0,8
Нейтрофилы $\times 10^9 /\text{л}$	2,65±0,4
Тромбоциты $\times 10^9 /\text{л}$	170,7±13,25

Примечание: Среднее значение \pm стандартное отклонение.

График лечения:

Лейкоцитарный альфа интерферон: 3 или 6 млн. ед., 3 раза в неделю плюс рибавирин 15 мг/кг/сут.

Длительность терапии: 24 недели при 2 и 3 генотипе HCV, 48 недель при 1b генотипе HCV. При ХВГВ применяли лейкоцитарный альфа интерферон: 3 или 6 млн. ед. 3 раза в неделю в течение 48 недель.

Результаты и их обсуждение

Больные хроническим гепатитом С (n=10).

В процессе лечения альфафероном у больных отмечено уменьшение активности АЛТ (с $77,8 \pm 32,8$ ед./л до $32,2 \pm 22,2$ ед./л). У 5 больных с ХГС через 1 мес. (БВО) и у остальных 5 больных через 3 мес. (РВО) ПВТ и непосредственно после завершения ПВТ вирусы в крови не определялись (НВО). Устойчивый вирусологический ответ (УВО) выявлен у 7 пациентов. Через 24 недели после завершения лечения в крови у 3-х больных вновь обнаружены вирусы. Двое из них были инфицированы вирусом гепатита С генотипа 1b, имели дли-

тельную продолжительность болезни, высокую вирусную нагрузку перед лечением, которые оказали дополнительное отрицательное влияние на эффективность ПВТ. У третьего пациента с низкой вероятностью положительного результата, в частности в связи с ожирением, через 6 мес. после завершения ПВТ вновь выявлена вирусемия.

Ни в одном случае не возникла необходимость в досрочном прекращении лечения или в уменьшении дозы альфаферона у больных гепатитом С.

Больные хроническим гепатитом В (n=4).

У 3-х пациентов с ХГВ вирусная нагрузка снизилась до 30 раз на 6-9-м мес. На 48-й неделе ПВТ вирусы в периферической крови не обнаруживались. Однако через 24 недели после завершения терапии у них отмечались рецидивы заболевания. По мнению авторов [8, 9], добиться полной эрадикации HBV невозможно в связи с тем, что вирус переходит в фазу интеграции, при котором DNAHBV встраивается в геном хозяина и, возможно, продолжение продукции HBsAg или же происходит переход гепатита В в вариант оккультного гепатита с присутствием ковалентно замкнутой кольцевидной ДНК (cccDNA). Один пациент с ХГВ прекратил лечение на 28-й неделе ПВТ из-за усиления постоянных болей в правом подреберье и ухудшения самочувствия.

В ходе ПВТ у наблюдаемых пациентов доминировал стойкий астеновегетативный синдром и отмечены признаки контролируемой депрессии, снижение массы тела от 6 до 12 кг. Не было локальных реакций в месте инъекций препарата.

Результаты исследований свидетельствуют о незначительном влиянии альфаферона на снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови. Выявленная до лечения лейкопения/нейтропения и тромбопения существенно не изменились в процессе терапии альфафероном (табл. 2).

Как видно, при достижении вирусологического ответа у больных зафиксирован рост числа лейкоцитов/нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови. Для иллюстрации приводим историю болезни.

Больная М., 26 лет, диагноз "вирусный гепатит С, генотип 3 ab, вирусная нагрузка - $8,9 \times 10^5$ копий/мл, хронический рефлюкс-эзофагит, хронический рефлюкс-гастрит, поверх-

Таблица 2

Действие альфаферона на лейкопению/нейтропению и тромбоцитопению, имевшие место до лечения

Номер больного	Лейкоциты/нейтрофилы $\times 10^6/\text{л}$		
	изначальный уровень	минимальный уровень во время лечения	уровень на 24-й или 48-й неделе лечения
1	3,5/1,8	3,2/1,2	4,0/2,1
2	3,6/1,7	2,6/1,1	4,1/2,2
3	3,7/1,5	2,2/1,5	4,5/2,9
4	3,8/1,6	2,9/1,3	3,2/1,3
	Тромбоциты $\times 10^6/\text{л}$		
1	120	89	96
2	132	112	219
3	154	142	169
4	156	144	151
5	164	139	219

ностный бульбит, хронический холецистит, хронический пиелонефрит, диффузный зоб I степени, гипотиреоз, посттравматическая энцефалопатия. F0".

ИФА: anti – HCV total – 2.53/0.2; core – 1.23/0.2; NS3, NS4, NS5 – 1.77/0.2.

До начала ПВТ: жалобы на ощущение горечи во рту, чувство тяжести в правом подреберье и в эпигастральной области после приёма пищи, вздутие живота, склонность к запору, на чувство давления в области шеи, утомляемость, сонливость днём, сухость кожных покровов, общее недомогание, ноющие боли в суставах. За 1 мес. до лечения (18.07.2012) уровень тиреотропного гормона (ТТГ- 12,0 mIU/L, норма – 0,4-4,0) превышал верхнюю границу нормы в 3 раза, что явилось показанием для назначения альфаферона. Начало ПВТ: 18.07.2012 г., завершение: 18.01.2013 г.

Как видно из приведенных данных (табл. 3, 4), умеренное снижение уровня гемоглобина отмечено в течение первых 12 недель ПВТ, с восстановлением её в последующие сроки наблюдения. Снижение количества лейкоцитов и нейтрофилов происходило в течение первых 8 недель ПВТ. Количество тромбоцитов в процессе ПВТ оставалось без изменений. Уровень гормонов щитовидной железы в динамике ПВТ альфафероном не отличался от нормальных показателей. Переносимость препарата была довольно хорошей в течение всего периода лечения. Больная жаловалась на гриппоподобные симптомы, которые проявлялись в первые 4 недели лечения. У неё достигнут стойкий вирусологический ответ.

Динамика лабораторных показателей

Показатель	18.07.12	20.09	18.10	22.11	21.01.13	25.01	21.07
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,12	4,1	3,8	4,04	4,3	4,67	4,1
Гемоглобин, г/л	123	115	107	118	121	114	117
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	320	323	333	359	345	324	320
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,3	2,6	3,2	3,6	4,1	8,7	4,7
Нейтрофилы с/я, %	49	40	48	48	53	65	64
Лимфоциты, %	48	48	38	40	36	26,4	29
ПЦР: HCV RNA, генотип 3ab, вирусная нагрузка	8,9 $\times 10^5$ копий/мл	отр	отр	Отр	отр	Отр	отр

Таблица 4

Функция щитовидной железы

Гормоны щитовидной железы	Единица измерения	До лечения	Во время лечения	Норма
Тиреотропный гормон (ТТГ)	$\mu IU/ml$	1,0114	1,7	04-4,0
Трийодтиронин (Т3)	$nmol/L$	–	2,35	1,3-3,1
Тироксин (Т4)	$nmol/L$	–	138,5	66-181
Свободный Т3	$pmol/L$	–	Abs	3,1-6,8
Свободный Т4	$pmol/L$	13,2	Abs	10-23,2
Антитела к тиреопероксидазе	IU/ml	2,5	5,0	<36
Антитиреоглобулиновые антитела	IU/ml		Abs	<115

Выводы

1. Несмотря на ограниченность исследований (10 пациентов), лечение альфафероном в комбинации с рибавирином у больных с гепатитом С представляется безопасным терапевтическим методом. Ответ на терапию альфафероном был достигнут у 70 % пациентов гепатитом С.

2. Альфаферон, применяемый пациентами с анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией и нейтропенией, не усугублял имеющиеся гематологические нарушения.

3. Альфаферон хорошо переносится больными с аутоиммунным тиреодитом, не вызывая дисфункцию щитовидной железы, при условии достижения эутиреоза до начала ПВТ.

4. При монотерапии альфафероном гепатита В достигается вирусологическая ремиссия на фоне поддерживающей терапии.

Таким образом, можно считать, что альфаферон является приемлемой альтернативой $pegIFN-\alpha$ в лечении сложных категорий больных хроническим гепатитом С и В.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 *Simon D. M. et al.* Treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa-3n: a multicenter, randomized, open-label trial // *Hepatology*. – 1997. – V. 25. – P. 445-448.
- 2 *Bruno R, Brunetti E., Maffezzini E., Debiaggi M., Sacchi R., Zara F. et al.* Daily dose interferon for chronic hepatitis C: a prospective randomized study // *Hepatology*. – 1998;28; 4(2):572A. abstr,1637
- 3 *Tripi S. et al.* Leukocyte interferon-alpha for patients with chronic hepatitis C intolerant to other alpha-interferons // *Biodrugs*. – 2003. – V.17. – P. 201-205.

4 *Nomura H.* et al. Short-term interferon-alpha therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial // *Hepatology*. – 2004. – V. 39. – P. 1213-1219.

5 *Dibovska D., Halota W.* Interferon-alpha in clinical practice // "PrzeeglądEpidemiologiczy. – 2007; 6: 17-22.

6 *Lapinsky T., Dibovska M., Flysyak R.* Human leukocyte interferon-alfa (INF-a n3) in treatment the patients with chronic HCV-hepatitis // *TwojeZdrowie*, 2008.

7 *Adinolfi L.E., Durante-Mangoni E., Salzillo M., Marrone A., Tripodi M.-F., Restivo L., Merola A., Zampino R., Ruggiero G.* Leukocyte interferon-alpha and ribavirin for treatment of chronic hepatitis C patients intolerant to pegylated-interferon // *Intern Emerg Med*. – 2009; 4:485-90.

8 *Brechot C., Thiers V., Kremsdorf D., Nalpas B., Pol S., Paterlini-Brechot P.* Persistent hepatitis B virus infection in subject without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? // *Hepatology*. – 2001;34:194-203.

9 *Raimondo G, Allian JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M.* et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection // *J. Hepatology*. – 2008; 49:652-657.

ТҮЙІН

Табиғи лейкоцитты альфа-интерферон (альфаферон) созылмалы В және С вирусты гепатитпен аурытын науқастарға қолданғандағы терапиялық әсері: авторлардың тәжірибесі.

Түйінді сөздер: созылмалы вирусты гепатит, табиғи лейкоцитты альфа-интерферон (альфаферон), жағымсыз әсерлері.

SUMMARY

Natural leukocyte interferon alpha (alfaferon) was used for treatment in patients with chronic hepatitis B and C:author's experience.

Key words: Natural leukocyte interferon alpha, chronic virus hepatitis, side effects.