**Веллферон (натуральный лимфобластоидный a-интерферон) в лечении хронических вирусных гепатитов**

Гепатит - это диффузный воспалительный процесс печени. Он может быть вызван следующими причинами:

1. вирусы гепатита А (HAV), гепатита В (HBV), гепатита С (HCV), гепатита D (HDV), гепатита Е (HEV), гепатита G (HGV)
2. яды, токсические вещества и лекарства (например, грибы-поганки, передозировка парацетамола, алкоголь)
3. в ряде случаев установить причину не удается, например при аутоиммунном гепатите.

Многие вирусы вызывают системное заболевание, включающее в себя гепатит. Специфические вирусы гепатита (А, В, С, D, E, G) вызывают повреждение главного органа-мишени, т.е. печени, однако могут поражаться и другие органы и ткани.

В Таблице 1 приведена классификация вирусов гепатита, а в Таблице 2 - пути их передачи.

Таблица 1. Классификация вирусов гепатита

Вирус

HAV HBV HCV HDV HEV

Тип нуклеиновой кислоты РНК ДНК РНК РНК РНК

Хронизация Нет Да Да Да Нет

Наличие вакцины Да Да Нет Эффективна HBV вакцина Нет

Таблица 2. Пути передача вирусов гепатита

Путь передачи Вирус

HAV HBV HCV HDV HEV

Через кишечник (пища/питьевая вода) Да Нет Нет Нет Да

Через шприцы и иглы Нет Да Да Да (если уже имеется HBV) Нет

Гетеросексуалы Нет Да ? редко ? редко Нет

Гомосексуалисты (мужчина-мужчина) Да Да ? редко ? редко Нет

От матери к ребенку Да Да ? редко ? редко ?

Острые гепатиты в большинстве случаев протекают легко. При печеночно-клеточной недостаточности появляется склонность к образованию кровоизлияний и кровотечениям, а также сонливость, прогрессирует желтуха. В стационаре проводят поддерживающую терапию (внутривенное введение жидкости), контролируют показатели крови и коррегируют биохимические изменения (например, очень низкие уровни глюкозы). Большинство больных выздоравливают, однако иногда наблюдаются случаи смерти от тяжелой или фульминантной печеночно-клеточной недостаточности. Причинами смерти при остром гепатите являются печеночно-клеточная недостаточность, кровотечения, развитие тяжелой бактериальной инфекции или почечная недостаточность.

Таблица 3. Общие признаки острого вирусного гепатита

**Вирус**

**HAV HBV HCV HDV HEV**

Инкубационный период 2-6 недель 8-24 недели 6-12 недель Варьирует: коинфекция против суперинфекции 2-6 недель

Наиболее информативный метод диагностики Анти-HAV (IgM) Анти-HBc (IgM) HCV РНК\* Анти-HDV (IgM) Существуют только экспериментальные методы

Частота хронизации острых вирусных гепатитов представлена в таблице 4.

Таблица 4. Частота хронизации острых вирусных гепатитов

Острый вирусный гепатит, тип Частота хронизации

А 0%

В 5-10%

С 50-80%

Д коинфекция с В суперинфекция с В 2-5% до 90%

Е 0%

***Хронические вирусные гепатиты***. Если воспалительный процесс в печени сохраняется в течение 6 месяцев, это свидетельствует о развитии хронического гепатита. У многих больных хронические гепатиты протекают бессимптомно. Диагноз может быть установлен только в случае развития тяжелых осложнений заболеваний печени или в следующих ситуациях: если больной инфицирует своего полового партнера, у которого развивается острый гепатит; путем скрининга в центрах переливания крови; при выявлении повышенных уровней печеночных ферментов в крови.

Симптомы, позволяющие заподозрить хроническое заболевание печени, включают в себя: утомляемость; подкожные кровоизлияния; желтуха кожи и глазных яблок; кожный зуд. Однако, заболевание проявляется клинически только в случае выраженного поражения паренхимы печени. Частота выявления клинических признаков хронического гепатита представлена в таблице 5.

Таблица 5. Клинические синдромы и симптомы хронических вирусных гепатитов

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ

ПРИЗНАКИ ХАГ В ХАГ С ХПГ В и С ХАГ Д

Астеновегетативный синдром 58% 63% 46% 100%

Боли и тяжесть в эпигастрии 50% 59,5% 30% 96%

Диспепсические расстройства 46% 52% 11% 92%

Эпизоды желтухи 21% 42% - 100%

Геморрагический синдром 15% 14% - 100%

Гепатомегалия 98% 98% 2% 98%

Спленомегалия <1% <1% - 28%

Для подтверждения диагноза используют современные методы визуализации органов брюшной полости.

*Ультразвуковое исследование* используют для определения размера печени и селезенки. Можно также подтвердить наличие асцита и блокады системы желчеотделения. С помощью этого метода можно выявить также камни в желчном пузыре. *Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография* (РХПГ) используется в случаях, когда подозревают нарушение проходимости желчевыводящей системы. *Компьютерная томография* (КТГ) особенно полезна при диагностике опухолей. В печени часто обнаруживают метастазы, хотя встречаются и первичные опухоли печени. Злокачественные первичные опухоли печени (гепатоклеточные карциномы или гепатомы) являются известными исходами хронических вирусных инфекций.

Таблица 6. Основные показатели крови, которые используют для диагностики поражения печени и оценки ее тяжести

Лабораторные исследования Клиническое значение

Билирубин (продукт распада гемоглобина) ­ указывает на гемолиз эритроцитов или нарушение его преобразования или блокаду билиарной системы

Альбумин (белок) Ї является следствием повреждения синтетической функции печени, т.е. нарушения синтеза белков

Трансаминазы (ферменты) аспартатаминотрансфераза (АСТ) аланинаминотрансфераза (АЛТ) ­ вследствие повреждения печеночных клеток (гепатоцитов)

Щелочная фосфатаза (фермент) ­ вследствие блокады билиарной системы

Протромбиновое время ­ при нарушении синтеза в печени

Альфа-фетопротеин маркер опухоли; очень высокие уровни позволяют заподозрить рак (гепатоклеточную карциному)

Гамма-глобулины ­ - мезенхимально-воспалительный синдром

*Биопсия печени* позволяет гистологически оценить тяжесть хронического заболевания печени. При изучении биоптатов выявляют различные гистологические изменения - от минимальных неспецифических изменений и хронического персистирующего гепатита (ХГП) до более тяжелого хронического активного гепатита (ХАГ). Гистологически обнаруживают воспаление портальной стромы и паренхимы различной степени выраженности в сочетании с некрозом и фиброзом последней.

Цирроз, характеризующийся необратимыми рубцовыми изменениями также может быть диагностирован при биопсии. Цирроз может развиться в результате хронического вирусного гепатита или злоупотребления алкоголем. У больных циррозом печени повышен риск развития гепатоклеточной карциномы.

Различные типы воспалительных изменений при хроническом вирусном гепатите схематически изображены на рисунке 1.

Рисунок 1. Различные гистологические стадии хронического вирусного гепатита

Хронический персистирующий Хронический лобулярный гепатит

гепатит

ПЗ

Центральная вена

Печеночные клетки

или гепатоциты ЛН

Хороший прогноз Хороший прогноз

Хронический активный гепатит Хронический активный гепатит

(легкий) (тяжелый)

ИН

Центральная вена Розетки

ПН

ПН

Примечание: только Характерное разделение

незначительные эрозии клеток на розетки

мостовидные некрозы

ПН

ПЗ - портальная зона (портальная вена и желчный проток)

ЛН - лобулярный некроз

МН - мостовидный некроз

Однако, несмотря на схожесть клинико-морфологических проявлений хронических вирусных гепатитов, каждый из них в зависимости от этиологии имеет свои отличительные особенности.

***Хроническая инфекция, обусловленная вирусом гепатита В (HBV - инфекция).***

Возбудитель гепатита В - ДНК-содержащий вирус, выявляется в ткани печени и сыворотке крови в виде сферических структур диаметром 42 мм - частица Дейна. Вирус обладает тремя антигенными детерминантами. С внешней оболочкой вируса связан поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), с сердцевинной частью частицы Дейна - сердцевинный антиген (HBcAg) и HBeAg, являющийся его субъединицей. ДНК генома HBV представлена двойной циркулярной спиралью, одна из которых неполная и может быть завершена соответствующими нуклеотидами, доставленными посредством ДНК-зависимой ДНК-полимеразы. Геном HBV может существовать в эписомальной (свободной) и хромосомальной (интегрированной) формах. Были выделены две биологические фазы развития HBV: ранняя репликативная и поздняя интегративная. В раннюю фазу HBV-инфекции занесенные в кровь частицы Дейна проникают через мембрану гепатоцита, ДНК HBV транспортируется к ядру гепатоцита, где с участием вирусной ДНК-полимеразы идет интенсивная наработка ДНК HBV, а также кодируются и синтезируются все вирусные субкомпоненты (HBcAg, HBeAg, HBsAg) с последующей сборкой полного вириона.

В сыворотке крови в репликативную фазу циркулируют наряду с HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM и ДНК HBV-полимераза, которые признаны сывороточными маркерами фазы репликации HBV. В тканях печени выявляются ДНК HBV и HBcAg. Во время этой фазы возможна элиминация HBV как спонтанная, так и при использовании химиотерапевтических противовирусных средств и интерферона.

Репликацией HBV в гепатоцитах связаны активность (некрозы гепатоцитов) и прогрессирование патологического процесса в печени. Продолжительность этой фазы при хронических гепатитах составляет от 6 месяцев до 10 и более лет. У 10% больных ежегодно отмечается спонтанное прекращение репликации HBV. Последнее наблюдается также при формировании ЦП и суперинфекции вирусами гепатита Д и С.

На более поздних стадиях развития HBV-инфекции происходит интеграция фрагмента ДНК вируса, несущего гены HBsAg в ДНК гепатоцита с последующим кодированием и синтезом преимущественно HBsAg с участием ДНК-полимеразы гепатоцита. Рядом исследователей показано, что вирусная ДНК может быть интегрирована не только в клетки печени, но и в клетки поджелудочной и слюнных желез, кожи, почек. ДНК HBV была выявлена в лейкоцитах периферической крови, в сперматозоидах, мононуклеарных клетках, в слюне, моче больных хроническими заболеваниями печени как с наличием маркеров репликации HBV, так и с их отсутствием. В эту, так называемую интегративную, фазу полная репликация вируса прекращается. У таких больных становится невозможной ликвидация HBsAg-носительства.

О переходе репликативной фазы в интегративную свидетельствует сероконверсия HBeAg в HBeAb, исчезновение из сыворотки крови ДНК HBV, ДНК-полимеразы и HBcAg из ткани печени. Интеграция генома HBV в геном гепатоцита сопровождается наступлением клинической и гистологической ремиссии хронических заболеваний печени вплоть до формирования хронического бессимптомного носительства HBsAg с минимальными измененями ткани печени. Состав сывороточных и тканевых маркеров HBV представлены в таблице 7.

Таблица 7. Маркеры вируса гепатита В в репликативную и интегративную фазу развития НВV-инфекции

Маркеры HBV Фаза развития HBV-инфекции

репликации интеграции

I. Сывороточные HBsAg HBeAg ДНК HBV HBcAb IgM HBcAb IgG HBsAb HBeAb II. Тканевые HBcAg HBsAg ДНК HBV + + + + - - - + + + + - - - + - + - + -

Клинические варианты хронической HBV-инфекции включают: хронический активный гепатит (ХАГ В), хронический персистирующий гепатит (ХПГ В), хронический лобулярный гепатит (ХЛГ В), асимптоматическое ("здоровое") носительство HBsAg, цирроз печени (ЦП), первичный рак печени (ПРП), узелковый периартериит (Рисунок 2).

Рисунок 2. Клинические варианты HBsAg-носительства

HBsAg - носитель

ХАГ  ХПГ ХЛГ АСИМПТОМАТИЧЕСКОЕ НОСИТЕЛЬСТВО

? ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ  ?

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ  ПЕРВИЧНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ

СМЕРТЬ

Состав сывороточных маркеров HBV при различных клинико-морфологических формах хронической HBV-инфекции представлены в таблице 8.

Таблица 8. Соотношение профилей сывороточных маркеров HBV с активностью патологического процесса в печени

Профили сывороточных маркеров HBV Фаза развития HBV-инфекции Активность Предположительный диагноз

1 HBsAg+, HBeAg+, ДНК HBV+ репликация имеется ХАГ, ХЛГ, ЦП

2 HBsAg+, HBeAg-, анти-HBe-, ДНК HBV+ репликация имеется ХАГ, ЦП

3 HBsAg+, анти-HBe+, ДНК HBV+ репликация, или интеграция, или их сосуществование имеется ХАГ, ЦП, ПРП

4 HBsAg+, анти-HBe+, ДНК HBV- интеграция отсутствует асимптоматическое носительство HBsAg, ЦП, ПРП

5 HBsAg-, анти-HBe+, ДНК HBV+ преобладание интеграции незначительная или отсутствует ХПГ, (ХАГ), ЦП

6 HBsAg-, анти-HBe+, ДНК HBV- ? отсутствует нормальная печень, неактивный ЦП

7 анти-HBs+, анти-HBe+, анти-НВс+ ? отсутствует или незначительная нормальная печень, ЦП, ХПГ

Примечание: ЦП - цирроз печени

ГЦП - гепатоцеллюлярная карцинома

***Мутанты вируса гепатита В.*** Мутантный HBV был идентифицирован у больных, негативных по HBeAg и позитивных по анти- HВe, у которых тем не менее сохранялась виремия и часто наблюдалось развитие более тяжелого и быстропрогрессирующего заболевания печени. У таких больных с продолжающейся репликацией вируса и тяжелым поражением печени нарушается секреция HBeAg. Мутировавший вирус может вызвать как острое , так и хроническое заболевание печени. Мутация происходит в преядерном участке генома HBV. При заражении мутантным вирусом, а также при суперинфицировании HDV и HCV выявляется атипичный профиль сывороточных маркеров репликативной фазы развития HBV (таблица 9).

Таблица 9. Атипичный профиль сывороточных маркеров при ХАГ В (причины)

ХАГ: HBsAg, анти-HBe и ДНК-HBV-положительный

ГЕПАТИТ Д МУТАНТНЫЙ HBV СУПЕРИНФЕКЦИЯ HCV

анти-HDV+ МУТАЦИЯ pre-core ГЕНОМА ВИРУСА РНК-HCV+

***Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV-инфекция).*** Вирус гепатита С - флавовирус, геном которого представлен одноцепочной РНК. Геном HCV неоднороден. Выделяют несколько штамов вируса, классификация которых представлена в таблице 10.

Таблица 10. Генотипирование вируса гепатита С (классификация)

Типы HCV

Simmonds (автор) Okamoto (автор)

1a I

1б II

2а III

2б IV

3а V

3б VI

4 -

5 -

Примечание: Штамм HCV - 1б - является наиболее агрессивным штамом.

При репликации HCV в сыворотке крови обнаруживаются анти-HCV класса IgM и РНК- HCV, при прекращении репликации - в течение длительного времени могут выявляться только анти-HCV IgG. Репликация вируса гепатита С всегда сочетается с наличием некрозов гепатоцитов (с активностью) и прогрессированием заболевания.

***Хроническая HCV-инфекция***. Хроническую HCV-инфекцию диагностируют при наличии постоянно повышенных уровней АЛТ в сыворотке и наличии анти-HCV и РНК-HCV в течение более 6 месяцев. Однако колебания уровней трансаминаз с периодами их полной нормализации могут затруднить установление диагноза. Кроме того, уровни анти-HCV не всегда остаются повышенными, поэтому для подтверждения диагноза необходимо определение РНК-HCV. Для уточнения характера повреждения печени может быть использована биопсия печени.

Клинические варианты хронической HCV-инфекции включают ХАГ С, ХПГ С, цирроз печени, первичный рак печени. У большинства больных хронический гепатит С протекает бессимптомно, однако у части из них прогноз серьезен и может развиться тяжелое прогрессирующее течение заболевания. На протяжении одной-двух декад примерно в 80% случаев развивается цирроз печени и повышен риск развития ПРП. Плохим диагностическим признаком у данных больных является желтуха.

***Диагноз***. Во многих случаях диагноз устанавливают при скрининге донорской крови, появлении признаков декомпенсированного цирроза. Определение активности АЛТ в сыворотке и анти-HCV - наиболее важные исследования при HCV-инфекции. Усовершенствованный метод ELISA, разработанный к настоящему времени, является чувствительным и специфичным методом диагностики HCV-инфекции. С помощью этого метода удается выявить маркеры инфекции, которые появляются на более ранних стадиях болезни, что может быть полезно для дифференциальной диагностики острой и хронической инфекции у некоторых больных.

Методов прямого определения антигена HCV пока не существует, поэтому HCV-РНК остается на сегодняшний день наиболее информативным маркером виремии и возможности передачи инфекции. Для подтверждения наличия HCV-РНК в сыворотке используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР). С помощью этой реакции выявляют вирусную РНК в крови и других тканях у больных даже с очень низким уровнем репликации вируса.

Типичный профиль сывороточных маркеров HCV у больных с ХАГ С и ХПГ С представлены в таблице 11. Таблица 11. Типичный профиль сывороточных маркеров хронического вирусного гепатита С

ТИП ГЕПАТИТА СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ HCV

ХАГ С анти-HCV JgM, PHK-HCV

ХПГ С анти-HCV

***Инфекция, обусловленная вирусом гепатита D (HDV-инфекция).*** Вирус гепатита D - небольшой (35-37 нм) дефектный РНК-вирус, использующий в качестве оболочки HBsAg вируса гепатита В, локааклизуется в ядрах гепатоцитов. Его репликация возможна только при наличии HBsAg, даже если последний присутствует в чрезвычайно низкой концентрации. Серологическими маркерами дельта-инфекции являются антитела к дельта-антигену класса JgM и JgG, при этом последние при хронизации процесса длительно определяются в высокой концентрации.

Выделяют два основных типа инфекции: коинфекция и суперинфекция. *Коинфекцией* называют одновременное инфицирование HBV и HDV, например, у наркоманов, пользующихся одной иглой. При этом может развиться тяжелый острый гепатит, однако хроническое носительство наблюдается в таких случаях редко. *Суперинфекцией* называют инфицирование вирусом гепатита D хронического носителя HBV. В этом случае может развиться острый гепатит с высоким риском его хронизации и развития быстропрогрессирующего ХАГ с переходом в цирроз. Учитывая необходимость наличия HBV для репликации HDV, HBV-вакцина защищает и от HDV-инфекции. Клинические формы хронической HDV-инфекции включают ХАГ Д, цирроз печени и редко ХПГ Д и ПРП.

У больных хроническими вирусными заболеваниями печени очень важно проводить дифференциальную диагностику с аутоиммунным гепатитом, характерные отличительные признаки которого представлены в таблице 12.

Таблица 12. Характеристика аутоиммунного гепатита

1. HBsAg - и анти HCV- отрицательный
2. Превалируют молодые женщины
3. Высокая активность, быстропрогрессирующее течение
4. Выраженные печеночные и внепеченочные симптомы
5. Гипергаммаглобулинемия
6. Наличие аутоантител (антинуклеарных, к печеночно-

почечным микросомам, антигладкомышечным и др.)

1. Хороший эффект от иммуносупрессивной терапии
2. HLA A1, 8 - положительный

***Принципы лечения хронических гепатитов***

Хронический вирусный гепатит В, С, Д: Альфа-интерферон

Аутоиммунный гепатит: Иммуносупрессивная терапия

(глюкокортикоиды, цитостатики)

Токсические и алкогольные гепатиты: Исключение токсических агентов

Целями противовирусной терапии хронического вирусного гепатита являются:

1. элиминация или прекращения репликации вируса
2. купирование или уменьшение степени активности воспаления
3. предупреждение прогрессирования хронического гепатита с развитием отдаленных последствий, включая цирроз и гепатоклеточную карциному.

Для лечения хронических вирусных гепатитов В, С и Д, а также острого гепатита С используются:

1. человеческий лимфобластоидный интерферон альфа-n1 (lns) - (Веллферон) и
2. рекомбинантные интерфероны: альфа-2а (Роферон А) и альфа 2б (Интрон А).

***Веллферон, реаферон и др.*** - препарат природного a-интерферона из культуры человеческих лимфобластных клеток, содержащий 9 подтипов альфа-интерферона. Интрон-А, роферон А и реаферон - препараты генно-инженерного способа производства получены путем клонирования одного из 16 генов альфа-интерферонов в бактериальной клетке.

Механизмы противовирусного действия альфа-интерферона недостаточно изучены. Предполагается, что последний ингибирует синтез специфических макромолекул, участвующих в репликации компонентов вируса и в сборе полного вириона. Кроме того, он оказывает иммуномодулирующее действие: повышает цитотоксический эффект Т-киллеров, активность НК-клеток и макрофагов, влияет на гуморальные факторы иммунитета.

Противопоказаниями к назначению альфа-интерферонов (таблица 13) являются гиперчувствительность к препаратам, наличие печеночно-клеточной недостаточности, в частности развитие цирроза печени, беременность, лейко- и тромбоцитопении. Большую осторожность при лечении альфа-интерферонами необходимо соблюдать при наличии у больных ХГ соптствующих заболеваний почек, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, психических расстройств, аутоиммунных заболеваний, бронхиальной астмы.

Таблица 13. Основные противопоказания для назначения a-интерферона

1. Острый вирусный гепатит В
2. Аутоиммунный гепатит
3. Другие аутоиммунные заболевания
4. Декомпенсированный цирроз печени
5. Декомпенсированные легочно-сердечные заболевания
6. Лейкопения, тромбоцитопения
7. ВИЧ - инфекция
8. Беременность
9. Дети (<6 лет)
10. Депрессии

Все наблюдаемые побочные эффекты альфа-интерферонотерапии и частота их выявления представлены в таблице 14.

Таблица 14. Побочные реакции, наблюдающиеся при лечении альфа-интерфероном

Системы органов Побочные эффекты Комментарии

Общие реакции Лихорадка Ознобы Головная боль Недомогание Слабость/утомляемость Сонливость Часто Часто Часто Часто Только при продолжении терапии Редко

Мышцы/опорно-двигательный аппарат Миалгии Артралгии (боли в суставах) Часто Только при продолжении терапии

Система кроветворения Повышенный риск кровотечения Гемолитическая анемия Быстрое снижение риска после прекращения терапии Только в отдельных случаях

Центральная нервная система Выраженная депрессия Спутанность сознания Апатия/кома Судороги Двигательные нарушения, включая экстрапирамидные и мозжечковые нарушения Иногда, могут быть спровоцированы лихорадкой у детей

Кожа Алопеция Кожные высыпания Развивается при длительном лечении, встречается иногда

Сердечно-сосудистая система Инфаркт миокарда Нарушение мозгового кровообращения Ишемия периферических тканей Гипотония, гипертония или аритмии Только у определенных лиц

Желудочно-кишечный тракт Тошнота Рвота Понос Анорексия/похудание Иногда Иногда Иногда Только при использовании высоких доз (усиливается при тошноте)

Печень Повышение аминотрансфераз Некроз гепатоцитов Только в очень редких случаях (при HBV-инфекции)

Почки Почечная недостаточность и/или нефротический синдром Редко

Обмен веществ Гиперкальциемия (повышение уровня Са++) Гиперкалиемия (повышение уровня К+) При повторном внутривенном введении очень больших доз При повторном внутривенном введении очень больших доз

Иммунная система Образование антител к интерферону Различные аутоиммунные нарушения Повышенный риск инфекций Веллферон обладает слабыми иммуногенными свойствами по сравнению с рекомбинантными интерферонами Только в отдельных случаях

Причины неэффективности альфа-интерферонотерапии при вирусных поражениях печени остаются недостаточно ясными. Одним из факторов предполагается недостаточная концентрация препарата в сыворотке крови. Определенная роль отводится нарушению кровотока в печени, в частности капилляризации синусоидов при развитии цирроза печени. Последнее объясняет причину неэффективности альфа-интерферона при циррозах печени. Из других причин придается значение дефектам рецепторного аппарата клетки, а также предшествующему назначению индометацина.

В настоящее время большое значение придается появлению в крови антител к альфа-интерферону. Уровень антител может быть измерен *in vitro* по их способности *связываться* с интерфероном (т.е. классическая реакция антиген - антитело) - связывающие антитела; и *нейтрализовать* биологическую активность интерферона - нейтрализующие антитела.

В настоящее время считается, что сам факт обнаружения *связывающих антител* в сыворотке не имеет явного значения для клинической эффективности альфа-интерферонов. Однако при длительном лечении титр антител повышается и появляются *нейтрализующие антитела*, которые ответственны за резистентность к лечению данными препаратами. Выявлена явная связь между наличием нейтрализующих антител и отсутствием клинического эффекта альфа-интерферонотерапии. Клинические проблемы, связанные с образованием нейтрализующих антител, чаще наблюдаются у больных, получающих длительное лечение, однако они могут возникнуть и при терапии альфа-интерфероном в течение всего 3-6 месяцев.

Частота образования нейтрализующих антител значительно различается в зависимости от применяемых препаратов альфа-интерферона. Так, при лечении Веллфероном они выявляются нечасто, поэтому иммуногенные свойства этого препарата считаются низкими. При использовании рекомбинантных альфа-интерферонов альфа-2а и альфа-2b (Роферон-А и Интрон А соответственно) - частота образования антител выше. Роферон-А по иммуногенной активности значительно превосходит Веллферон (таблица 15).

Таблица 15. Частота обнаружения нейтрализующих и связывающих антител у больных, получавших интерферон альфа-2a (Роферон-а), интерферон альфа-2b (Интрон А) и веллферон

Лечение Кумулятивная доза Частота выявления антител / число обследованных

(МЕ/м2, границы) нейтрализующие связывающие

Интерферон альфа - 2а 117-469 15/74 (20,2%) 33/74 (44,6%)

Интерферон альфа 2b 234-469 10/144 (6,9%) 21/144 (14,6%)

Веллферон 390-780 1/78 (1,2%) 7/74 (9,4%)

Важно знать, что антитела к интерферону наиболее эффективно нейтрализуют тот тип альфа-интерферона, который стимулировал их продукцию. Выявлена перекрестная реактивность нейтрализующих антител в отношении рекомбинантных препаратов. Низкая иммуногенность Веллферона возможно объясняется тем, что он содержит 9 подтипов интерферона альфа, а некоторые подтипы, входящие в состав препарата, гликозилированы, что приближает Веллферон к эндогенному человеческому альфа-интерферону.

В связи с тем, что Веллферон содержит различные подтипы альфа-интерферона, которые могут не связываться с нейтрализующими антителами к рекомбинантным альфа-интерферонам, он может быть использован в лечении больных, не ответивших на последние, или при наличии рецидивов заболевания на фоне их приема. Веллферон является препаратом выбора также для длительного лечения.

Заменять рекомбинантный альфа-интерферон на Веллферон следует как можно раньше, так как при продолжении терапии рекомбинантным интерфероном после появления нейтрализующих антител их спектр действия расширяется, что может привести к нейтрализации многих или всех подтипов альфа-интерферона. В результате может наблюдаться перекрестная иммунореактивность с различными подтипами интерферона, входящими в состав Веллферона, и снижение эффективности терапии при переходе на Веллферон.

***Веллферон*** - высокоочищенный препарат, содержащий смесь из 9 подтипов альфа-интерферона, которые образуют по крайней мере 14 молекулярных видов. Генерическое наименование Веллферона - интерферон альфа-n (lns): l - лимфобластоидный (тип международных клеток); n - Namalwa - главная линия клеток лимфобластов, продуцирующих альфа-интерферон; s - Сендай - тип индуцирующего вируса, используемого в процессе производства.

Веллферон - прозрачный бесцветный раствор, готовый к применению, в каждом пузырьке которого содержится 3 или 10 MU очищенного человеческого лимфобластоидного интерферона альфа в изотоническом физиологическом растворе с добавлением 1 мл буфера Трис-глицида и раствора альбумина в конечной концентрации 1,5 мг/мл в качестве стабилизатора. Одна Мега единица (MU) равна 1 х 106 международных единиц (МЕ) лимфобластоидного интерферона (стандартный препарат ВОЗ Ga 23-901-532).

*Фармакокинетика Веллферона*. После внутримышечного введения сывороточная концентрация интерферона достигает максимума в течение 4-8 часов. Затем интерферон начинает быстро распределяться по организму, защищая различные органы, такие как головной мозг, легкие, печень и др. Период полувыведения Веллферона варьируется в широких пределах и составляет от 4 до 12 часов.

*Терапия альфа-интерфероном хронической HВV-инфекции*. При хронической HВV-инфекции эффективность альфа-интерферона обусловлена в первую очередь иммуномодулирующим действием. Препарат усиливает экспрессию антигена 1 класса главного комплекса гистосовместимости, способствующую распознанию инфицированных гепатоцитов, активность цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров. Определенное значение имеет прямой противовирусный эффект, опосредованный угнетением синтеза белков HВV.

Кандидатами для лечения альфа-интерфероном являются больные с хроническим (более чем 6 месяцев) течением заболевания, с наличием сывороточных маркеров фазы репликации (HBeAg и ДНК HBV-положительные), с повышением уровня сывороточных аминотрансфераз не менее чем в 2 раза. Следует учесть, что у многих больных наблюдается волнообразное многолетнее течение болезни с периодами высокой и низкой репликации вируса и активности болезни. Высокие уровни АЛТ свидетельствуют об иммунной агрессии в отношении инфицированных клеток печени; следовательно, в этот период целесообразно назначить альфа-интерферон. Например, если у больного уровень АЛТ низкий, то шанс получения ответной реакции также ниже, поэтому может быть целесообразным отложить лечение до тех пор, пока уровень АЛТ не повысится. Тем не менее, такая задержка терапии чревата отрицательными последствиями. В случае развития цирроза шанс для возможного лечения может быть утрачен. Относительным показанием для лечения является HBV-инфекция с заражением мутантным вирусом, при которой отмечается низкий терапевтический эффект альфа-интерферонотерапии. В этой ситуации лечение Веллфероном оказывается более эффективным, чем рекомбинантными интерферонами (таблица 16).

Таблица 16. Показания для назначения альфа-интерферона при HBV-инфекции

АБСОЛЮТНЫЕ Хроническое течение Наличие в сыворотке крови маркеров репликации HBV (HBeAg и HBV-ДНК) Повышение уровня сывороточных аминотрансфераз более чем в два раза

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ (заражение мутантным HBV) Наличие в сыворотке крови анти-HBe и HBV-ДНК

Факторы, влияющие на эффективность интерферонотерапии при HBV-инфекции, представлены в таблице 17.

Таблица 17. Факторы, позволяющие прогнозировать ответ на лечение альфа-интерфероном при HBV-инфекции

**Высокая вероятность эффекта ответа** Острый гепатит с желтухой в анамнезе Женский пол Заболевание, приобретенное в зрелом возрасте Высокие уровни АЛТ (в 5 и более раз выше нормы) Высокая морфологическая активность воспаления Отсутствие цирроза Низкий уровень HBV-ДНК в плазме (<200 пкг/л) Отсутствие анти-ВИЧ и анти-HDV Гетеросексуальность Белая раса  **Низкая вероятность эффекта ответа**  Отсутствие в анамнезе "желтухи" Мужской пол Заболевание, приобретенное в перинатальном периоде Низкие (менее 2 нормы) или нормальные уровни АЛТ Минимальная активность воспаления при морфрлогическом исследовании Наличие цирроза Высокий уровень HBV-ДНК в плазме Наличие ВИЧ и HDV-инфицированности Гомосексуальность Азиатское происхождение

При HBV-инфекции альфа-интерферон в большинстве случаев назначается по 5 млн 3 раза в неделю в течение 6 месяцев. Однако дозы и продолжительность лечения могут различаться в зависимости от активности процесса, уровня сывороточной ДНК HBV, морфологических изменений в печени (таблица 18).

Таблица 18. Дифференцированный подход к проведению альфа-интерферонотерапии при HBV-инфекции (HBsAg-положительные больные)

**Клинический вариант HBV-инфекции HBsAg (+) больной Схема интерферонотерапии**

ХАГ HBeAg+ с ДНК-HBV+ АЛТ > 2 норм 5 млн ЕД 3 раза в неделю 6 месяцев или 10 млн ЕД 3 раза в неделю 3 месяца

ХАГ HBeAg+ с ДНК HBV++ АЛТ < 2 норм Предшествующий 4х-недельный курс преднизолонотерапии, затем 5 млн ЕД 3 раза в неделю 4-6 месяцев

Компенсированный цирроз печени ДНК HBV+ 1 млн ЕД 3 раза в неделю 4-6 месяцев

ХАГ анти-HBe+ ДНК HBV+ (инфицирование мутантным HBV) 5 -10-15 млн ЕД 3 раза в неделю до 6 месяцев

ХПГ, ХАГ+ВИЧ инфекция, декомпенсированный цирроз печени Терапия интерфероном не показана

ПРИМЕЧАНИЕ: ДНК-HBV+ -низкий уровень

ДНК-HBV++ -высокий уровень

С целью повышения эффективности альфа-интерферона предпринимались попытки проводить комбинированную терапию, в частности использовали Веллферон с синтетическими противовирусными препаратами, которые ингибируют синтез нуклеиновых кислот, в частности, аденинарабинозидом монофосфатом - мощным ингибитором репликации HBV. Однако этот препарат вызывает серьезные токсические реакции, что ограничивает его возможное применение в комбинации с альфа-интерфероном.

При низкой исходной активности ХАГ В, при отсутствии эффекта от предшествующего курса монотерапии рекомендуется проводить предварительное лечение преднизолоном в течение 4-х недель в суточной дозе: 0,6 мг/кг (40 мг) в первую и вторую неделю, 0,45 мг/кг (30 мг) в третью неделю и 0,25 мг/кг (15 мг) в четвертую неделю. Затем следует двухнедельный перерыв в лечении, после чего назначается Веллферон по 10 млн 3 раза в неделю в течение 12 недель, затем по 5 млн 3 раза в неделю до 6 месяцев. Проведение предшествующей пульс-терапии преднизолоном увеличивает частоту сероконверсии HBeAg на анти-НВе на 17% по сравнению с традиционным лечением Веллфероном.

Под влиянием альфа-интерферонотерапии происходит уничтожение инфицированных HBV гепатоцитов, что приводит к повышению уровня сывороточных аминотрансфераз. После прекращения лечения отмечается снижение активности печеночных ферментов, что свидетельствует о прекращении некрозов гепатоцитов.

*Эффективность альфа-интерферонотерапии при хронической HBV-инфекции* оценивается на основании следующих критериев:

Излечение

1. Стойкое угнетение репликации HBV (исчезновение HBV-ДНК и HBV-ДНК полимеразы).
2. Необратимая сероконверсия HBeAg и HBsAg на анти-HBe и анти-HBs соответственно, при этом HBsAg исчезает позднее HBeAg.

Полный эффект

1. Угнетение репликации HBV (исчезновение HBV-ДНК и HBV-ДНКп), сохраняющееся после прекращения лечения.
2. Сероконверсия с HBeAg на анти-HBe.

Частичный эффект

1. Исчезновение маркеров HBV (HBV-ДНК и HBV-ДНКп) во время лечения и появление их вновь после прекращения терапии.

Отсутствие эффекта

1. Сохранение маркеров фазы репликации HBV (HBeAg, HBV-ДНК и HBV-ДНК полимеразы).

При лечении альфа-интерфероном излечение хронической HBV-инфекции наблюдается редко, не более чем у 10%, полный эффект имеет место у 30-40% больных, у которых сохраняется длительная ремиссия заболевания. У половины больных отмечается или частичный эффект с рецидивами болезни после прекращения лечения, или его отсутствие.

*Терапия альфа-интерфероном HDV-инфекции*. Основными показаниями к назначению альфа-интерферона при HDV-инфекции являются: подозрение на хронизацию острого вирусного гепатита Д; хронический гепатит Д с высокой активностью.

Препарат назначается по 5 млн ЕД 3 раза в неделю 2-3 месяца, при отсутствии эффекта доза у 10 млн ЕД 3 раза в неделю до 12 месяцев. Эффективность лечения при HDV-инфекции оценивается по тем же критериям, как и при HВV-инфекции. Полный эффект считается при угнетении репликации HDV (стойкое исчезновение РНК- HDV), частичный эффект - исчезновение маркеров репликации во время лечения и появление их вновь после прекращения терапии, и отсутствие эффекта - сохранение РНК- HDV во время всего периода лечения.

Результаты лечения HDV-инфекции оказались неудовлетворительными: только у 3% больных сохраняется длительная ремиссия после отмены алфа-интерферона.

Лечение вирусного гепатита С альфа-интерфероном. Эффективность альфа-интерферона при НСV-инфекции обусловлена, в первую очередь, прямым противовирусным эффектом препарата. Основными показаниями к назначению альфа-интерферона являются: наличие клинических симптомов и прогрессирующее течение заболевания, повышение уровня сывороточных аминотрансфераз более двух раз выше нормы, наличие сывороточных маркеров репликации НСV (анти-HCV IgM и РНК- HCV), возраст моложе 50 лет. В последние годы альфа-интерферон используется в лечении больных острым вирусным гепатитом С в связи с высокой частотой его хронизации.

Альфа-интерферон при вирусных гепатитах С назначается по 3 млн ЕД 3 раза в неделю на 2 месяца, после чего проводится оценка эффективности препарата по результатам исследования уровня аминотрансфераз. При нормализации активности АЛТ и АСТ лечение продолжается в той же дозе до 6 месяцев, при снижении (но не нормализации) уровня аминотрансфераз дозу препарата рекомендуется увеличить до 6 млн 3 раза в неделю и проводить терапию до 6 месяцев. При отсутствии эффекта введение альфа-интерферона прекращается, однако лечение может быть возобновлено через 6-12 месяцев, в том числе и после предшествующей преднизолонотерапии.

Учитывая, что клинические проблемы, связанные с образованием нейтрализующих антител, чаще наблюдаются у больных, получавших длительную альфа-интерферонотерапию, препаратом выбора при НСV-инфекции является Веллферон, у которого риск антителообразования значительно ниже, чем у рекомбинантных препаратов.

Эффективность альфа-интерферонотерапии (тип ответа) при вирусном гепатите С оценивается по следующим критериям:

1. Полный ответ: нормализация уровня аминотрансфераз к концу лечения.
2. Частичный ответ: значительное снижение (> 50%) уровня аминотрансфераз к концу лечения. Периодически активность ферментов может достигать нормы во время лечения.
3. Отсутствие ответа: сохранение повышенного уровня аминотрансфераз в течение 2-х месячного лечения.

У больных, ответивших на лечение, можно выявить также улучшение гистологической картины при биопсии печени после завершения терапии. Мониторирование уровня HCV-РНК (таблица 19) дает возможность более точной оценки противовирусной активности, однако этот метод исследования является технически сложным и дорогим.

Таблица 19. Оценка эффективности альфа-интерферонотерапии при ХАГ С

Тип ответа Содержание в сыворотке РНК-HCV

через 4 недели от начала лечения к окончанию лечения

Полный Частичный Отрицательный - - + - + +

Результаты альфа-интерфероноиерапии у данных больных следующие:

1. полный ответ с длительной ремиссией наблюдается у 25%;
2. частичный ответ - у 50% и
3. отсутствие эффекта - у 25% больных.

***Заключение.***

1.Основным средством, используемым в лечении вирусных гепатитов, является альфа-интерферон.

2.При хронической HBV-инфекции оптимальным считают 3-6 месячный курс лечения интерфероном в более высоких дозах (5-10 млн ЕД), в то время как для лечения хронической HCV-инфекции в настоящее время его рекомендуют применять в течение более длительного времени (6 месяцев и более) и в более низких дозах (3 млн ЕД 3 раза в неделю).

3.Длительная терапия рекомбинантными альфа-интерферонами повышает вероятность образования антител к интерферону, что у некоторых больных может быть причиной утраты эффективности лечения. Следовательно, для длительной терапии препаратом выбора является Веллферон, обладающий низкой иммуногенностью, и который реже всех не дает терапевтического эффекта.

4.При отсутствии эффекта при лечении рекомбинантными интерферонами в результате образования нейтрализующих антител больных целесообразно как можно раньше переводить на терапию Веллфероном, пока не развилась перекрестная реактивность с различными подтипами альфа-интерферона, входящего в его состав.