

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА «АЛЛОКИН-АЛЬФА» В КАЧЕСТВЕ СТИМУЛЯТОРА ЛЕЙКОПОЭЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С

Р. Г. Мязин

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра пропедевтики внутренних болезней*

Изучались эффекты препарата «Аллокин-альфа» как стимулятора лейкопоэза у больных хроническими вирусными гепатитами В и С при развитии у них интерферон-индуцированной лейкопении. Показано, что при включении в комплексное лечение «Аллокина-альфа» лейкопения и нейтропения достоверно уменьшались с возрастанием уровня лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов ($p < 0,05$). Таким образом, лекарственный препарат «Аллокин-альфа» способен стимулировать лейкопоэз и проводить коррекцию лейкопении у больных ХВГ В и ХВГ С.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, лейкопоэз, лейкопения, нейтропения, «Аллокин-альфа».

THE RESULTS OF USING ALLOKIN-ALPHA AS A STIMULATOR OF LEUCOPOESIS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

R. G. Miazin

The effects of Allokin-alfa were studied as a stimulator of leucopoiesis in patients with chronic viral hepatitis B and C accompanied with interferon induced leucopenia. It is determined that when Allokin-alfa is used in complex therapy it decreases leucopenia and neutropenia and the number of leucocytes and segmented neutrophils ($p < 0,05$) increases. Thus, it is proved Allokin-alfa has a positive effect on stimulation of leucopoiesis and improves the results of analysis in leucopenia in patients with chronic viral hepatitis B and C.

Key words: viral hepatitis B, viral hepatitis C, leucopoiesis, leucopenia, neutropenia, Allokin-alfa.

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) представляют серьезнейшую медико-биологическую и социальную проблему человечества. В настоящее время в мире насчитывается более 700 млн носителей вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи, подавляющее большинство из них приобретает хроническое течение [3]. В большинстве регионов мира и Российской Федерации доминирующее место среди всех вирусных гепатитов занимают гепатиты В и С. Именно они характеризуются развитием вторичных заболеваний и синдромов с частым формированием неблагоприятных исходов. В частности, широко известно, что у больных ХВГ В либо ХВГ С развивается стойкая лейкопения и нейтропения из-за формирования дисбаланса в иммунной системе [3]. Для этиотропного лечения вирусных гепатитов во всем мире применяется специфическая противовирусная терапия интерферонами-альфа (ИФН- α), остающаяся сегодня «золотым стандартом» терапии этих тяжелых заболеваний [1, 3]. В то же время, применение препаратов ИФН- α связано с рядом серьезных побочных эффектов, и в первую очередь, с усугублением тяжести лейкопении, так как при лечении ИФН- α происходит перераспределение клеток для последующих иммунорегуляторных эффектов [3, 8, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести клиническое изучение эффекта стимуляции лейкопоэза у отечественного противовирусного

препарата нового поколения и активатора Т-клеточного звена иммунитета «Аллокин-альфа» [2, 6, 7] при лечении вирусных гепатитов В и С. Отмечена способность «Аллокин-альфа» к стимуляции лейкопоэза при лечении им больных ХВГ В и ХВГ С, хотя механизмы явления до конца не ясны [5].

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 76 больных с ХВГ — общая группа. Из них 29 пациентов с гепатитом В, 40 — с гепатитом С и 7 — с микст-инфекцией вирусами гепатитов В + С. Из 29 больных ХВГ В у 24 пациентов дельта-агент не обнаружен, у 5 больных выявлено сочетание вируса гепатита В с дельта-агентом. Из 40 больных ХВГ С у 16 пациентов выявлены 1а и 1b генотипы вируса, у 11 — 2 генотип, у 13 — 3а генотип. Средний возраст пациентов в общей группе составлял ($29,4 \pm 1,8$) лет, среднее время болезни — ($3,2 \pm 1,6$) лет.

Находились в стадии активной репликации вируса 63 пациента (82,9 % от числа больных в общей группе), из них 21 больной ХВГ В, 37 больных ХВГ С и 5 больных с микст-инфекцией гепатита В в сочетании с гепатитом С. У них диагноз был установлен согласно положительным данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) и высоким титрам специфических антител. При ХВГ В инфекции: ДНК HBV «обнаружена», количество вируса в сыворотке крови 1×10^5 копий и

выше, HBsAg «+», HBeAg нередко «+», анти-HBcor Ig M «+» в высоком титре, суммарный титр антител к HBV свыше 1:1200, коэффициенты позитивности свыше 5,0. При ХВГ С инфекции: РНК HCV «обнаружена», количество вируса в сыворотке крови 1×10^5 копий и выше, NS3 «+», NS4 «+», NS5 «+», анти-HCV Ig M «+» в высоком титре, коэффициенты позитивности свыше 5,0. У 13 больных общей группы (17,1 %) при наличии позитивных данных ПЦР не наблюдалось высокой активности процесса. 11 пациентам из общей группы для уточнения диагноза была проведена пункционная биопсия печени, еще 8 пациентам — эластография печени.

Все больные были разделены нами на четыре примерно равные подгруппы. Подгруппа 1 включала 18 пациентов с ХВГ В и ХВГ С. Им проводилось специфическое противовирусное лечение гепатита по международному «золотому стандарту» рекомбинантными ИФН- α 2а (ИФН- α 2b) по 3 млн ед. подкожно 3 раза в неделю либо пегилированными ИФН- α 2а по 180 мкг подкожно 1 раз в неделю (пегилированными ИФН- α 2b по 1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю) в сочетании с аналогами нуклеозидов, назначаемыми в дозе 800—1200 мг в сутки перорально на срок от 6 до 12 месяцев. Данная стандартная терапия дополнялась нами курсовым применением препарата «Аллокин-альфа» в дозе 1 мг в количестве 9 подкожных инъекций, проводимых через день в течение 3 недель. Перед применением препарат растворяли в 1 мл физиологического раствора. Переносимость «Аллокин-альфа» была хорошей.

Подгруппа 2 включала 22 больных ХВГ В и ХВГ С, у которых применялась базисная терапия гепатопротекторами, инфузионными растворами, поливитаминами в сочетании с курсом из 9 подкожных инъекций препарата «Аллокин-альфа» по 1 мг через день в течение 3 недель. Применение «Аллокин-альфа» у этих больных также не вызвало побочных эффектов.

Подгруппу 3 составляли 16 пациентов с ХВГ В и ХВГ С, кому проводилась специфическая противовирусная терапия гепатита по «золотому стандарту» ИФН- α и аналогами нуклеозидов.

Подгруппу 4 составляли 20 больных ХВГ В и ХВГ С, для лечения которых применялась лишь базисная терапия.

Согласно международным лабораторным нормам уровень лейкоцитов (Le) в общем анализе крови взрослого человека составляет $4,3\text{--}10,8 \times 10^9/\text{л}^{-1}$ [4]. Число сегментоядерных нейтрофилов здорового взрослого составляет 0,45—0,70 [4].

У большинства больных общей группы с ХВГ (52 человека, что составило 70,3 % от группы) изначально при проведении им общего анализа крови отмечалась лейкопения с уровнем Le ниже $4,3 \times 10^9/\text{л}^{-1}$. В частности, это касалось снижения уровня сегментоядерных нейтрофилов ниже 0,45 — нейтропения. Лейкопения и нейтропения усугублялись примени-

ем у исследованных больных с целью этиотропного лечения ИФН- α , назначаемых на длительный срок от 6 до 12 месяцев. Лейкопения — часто встречающийся побочный эффект терапии ИФН- α , и при снижении уровня Le ниже $1,5 \times 10^9\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}^{-1}$ является основанием для досрочного прекращения лечения ИФН- α [3, 8, 9]. Уровень Le и сегментоядерных нейтрофилов дважды определялся у всех 76 пациентов по данным общего анализа крови до и после курса терапии препаратом «Аллокин-альфа». Данная часть работы осуществлена в отделении лабораторной диагностики ГБУЗ: «Волгоградская областная клиническая больница № 1».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что после 21-дневного курса лечения препаратом «Аллокин-альфа» при повторном исследовании крови на общий анализ у пациентов с ХВГ в первой подгруппе, имевших изначально лейкопению и нейтропению, усугубленную длительным применением интерферонов, было отмечено достоверное возрастание уровня Le с $2,3 \times 10^9/\text{л}^{-1}$ до $3,1 \times 10^9/\text{л}^{-1}$ ($p < 0,05$) и сегментоядерных нейтрофилов с 0,35 до 0,42 ($p < 0,05$). Пациенты отмечали улучшение субъективного состояния — уменьшение слабости, головокружений, повышение работоспособности.

У пациентов с ХВГ во второй подгруппе, имевших изначально лейкопению и нейтропению, после проведения им базисной терапии вместе с препаратом «Аллокин-альфа» при повторном исследовании крови на общий анализ было отмечено достоверное возрастание уровня Le с $3,3 \times 10^9/\text{л}^{-1}$ до $4,2 \times 10^9/\text{л}^{-1}$ ($p < 0,05$) и нормализация числа сегментоядерных нейтрофилов с 0,36 до 0,47 ($p < 0,05$). Пациенты также отмечали улучшение субъективного состояния.

При повторном исследовании крови на общий анализ у пациентов с ХВГ в третьей подгруппе, имевших изначально лейкопению и нейтропению, и продолжающих лечение ИФН- α и аналогами нуклеозидов, отмечена еще более выраженное, хотя и недостоверное, усугубление лейкопении с $2,5 \times 10^9/\text{л}^{-1}$ до $2,2 \times 10^9/\text{л}^{-1}$ ($p > 0,05$) и нейтропении с 0,37 до 0,3 ($p > 0,05$). Субъективное состояние пациентов продолжало оставаться относительно удовлетворительным.

У пациентов с ХВГ в четвертой подгруппе, также имевших изначально лейкопению и нейтропению, после проведения им базисной терапии не отмечено дальнейшего снижения Le и нейтрофилов. Однако не отмечалось и возрастания уровня Le — фиксированно $3,7 \times 10^9/\text{л}^{-1}$ до и после лечения, а число сегментоядерных нейтрофилов недостоверно поднялось с 0,4 до 0,41 ($p > 0,05$). Больные чувствовали себя удовлетворительно.

Полученные лабораторные данные занесены в таблицу.

Динамика изменения уровня лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}^{-1}$) и сегментоядерных нейтрофилов у больных ХВГ В и ХВГ С до и после лечения препаратом «Аллокин-альфа» ($n = 76$)

Лабораторные данные	Подгруппа 1: ИФН- α + нуклеозиды + аллокин-альфа ($n = 18$)		Подгруппа 2: базисная терапия + аллокин-альфа ($n = 22$)		Подгруппа 3: ИФН- α + нуклеозиды ($n = 16$)		Подгруппа 4: базисная терапия ($n = 20$)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Уровень лейкоцитов	2,3	3,1*	3,3	4,2*	2,5	2,2	3,7	3,7
Уровень сегментоядерных нейтрофилов	0,35	0,42*	0,36	0,47*	0,37	0,3	0,4	0,41

* $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана способность препарата «Аллокин-альфа» к стимуляции лейкопоэза у больных ХВГ В и ХВГ С. Препарат достоверно увеличивает исходно сниженный уровень Le и, в частности, сегментоядерных нейтрофилов ($p < 0,05$). Это позволяет проводить длительные курсы противовирусной терапии ИФН- α без угрозы ее отмены из-за развития несовместимых с лечением выраженных лейкопении и нейтропении крови. Присоединение препарата «Аллокин-альфа» как «золотому стандарту» лечения ХВГ, так и к базисному лечению ХВГ улучшает лабораторные показатели и качество жизни пациентов. В связи с эффектом стимуляции лейкопоэза «Аллокин-альфа» должен быть рекомендован в качестве компонента комплексной терапии хронических вирусных гепатитов В и С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Емельянов Д. Н., Свириденко О. Ю., Мязин Р. Г. // Гепатология. — 2004. — № 4. — С. 42—48.
2. Ершов Ф. И., Мезенцева М. В., Беккер Г. П. // Terra Medica Nova. — 2007. — № 1. — С. 40—43.
3. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. — М.: М-Вести, 2005. — 536 с.

4. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. — М.: Медицина, 1987. — 382 с.

5. Мязин Р. Г., Хабибуллин Э. Р. // Рос. журнал гастроэнт., гепатол., колопрокт. — 2009. — Т. 19 (5), прил. 34, тез. 370. — С. 98.

6. Черныш С. И. Аллокины, противовирусные и противоопухолевые препараты нового типа. // Матер. XII нац. конгресса: «Человек и лекарство», 2005. — С. 723.

7. Chernysh S. I., Kim S. I., Bekker G. P. et al. // Proceedings of National Academy of Science (USA). — 2002. — Vol. 99 (20). — P. 12628—12632.

8. Chou R., Carson S., Chan B. // J. Viral. Hepat. — 2008. — № 15. — P. 551—570.

9. Sulkowski M., Shiffman M., Afdhal N. et al. // Hepatology. — 2008. — № 48. — P. 1851.

Контактная информация

Мязин Роман Геннадиевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Волгоградского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, терапевт высшей категории, гастроэнтеролог, e-mail: naclo@mail.ru