

Л.В. Погорельская¹, И.Н. Хлопова², С.С. Григорян³, И.П. Трякина¹, Н.А. Рик¹, Д.Г. Мальдов⁴

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА «СТИМФОРТЕ» ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В

¹ГБОУ ДП «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ²ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16; ³ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18; ⁴ЗАО «Скай ЛТД», 117108, Москва, Ленинский просп., 113/1

Несмотря на то что за последние годы продолжается тенденция снижения заболеваемости острыми формами вирусного гепатита В, заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) увеличилась в 2,5 раза с 1998 г. На сегодняшний день имеется достаточное количество противовирусных препаратов, однако их использование сопряжено с рядом противопоказаний, а также развитием резистентности. В настоящем исследовании проведена оценка нового отечественного препарата «Стимфорте» у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (ДНК HBV-положительным, HBsAg-положительным) в стадии обострения. В исследование были включены 28 больных с ХГВ (HBsAg-положительный) с различной степенью активности в стадии репликации вируса. Диагноз ХГВ ставился на основании наличия в анамнезе остро вирусного гепатита В более 1 года, жалоб, гепатолиенального, астеновегетативного, цитолитического синдромов, наличия ДНК-HBV, anti-HBcore IgM, HBsAg. После 1-го курса лечения препаратом «Стимфорте» самочувствие больных улучшилось: у 30% пациентов исчезли астеновегетативный синдром, слабость, быстрая утомляемость, уменьшился диспепсический синдром. Применение стимфорте при ХГВ в стадии обострения с положительным HBsAg способствовало более быстрой нормализации таких показателей, как АлАТ, АсАТ по сравнению с данными контрольной группы. Длительная биохимическая и вирусологическая ремиссия достигнута у 40%. Установлено, что в ходе лечения прогрессивно снижалась вирусная нагрузка вплоть до неопределяемого или низкого уровня ДНК HBV и исчезали anti-HBc IgM. Лишь в одном случае наблюдалась аллергическая реакция, которая не помешала провести полный курс лечения. Других побочных эффектов не выявлено. Включение стимфорте в комплексную терапию больных с обострением ХГВ сокращает сроки восстановления иммунного статуса и функциональной активности системы ИФН и способствует снижению вирусной нагрузки или элиминации вируса.

Ключевые слова: хронический гепатит В, лечение, стимфорте

L.V.Pogorelskaya¹, I.N. Khloпова², S.S. Grigoryan³, I.P. Tryakina¹, N.A. Rick¹, D.G. Maldov⁴

PROSPECTS OF THE USE "STIMFORTE" IN CHRONIC HEPATITIS B

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya Str., Moscow, Russian Federation, 123995; ²D. I. Ivanovsky Institute of Virology, 16, Gamalei Str., Moscow, Russian Federation; 123098; ³N.F.Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 18, Gamalei Str., Moscow, Russian Federation, 123098; ⁴«SKY LTD», 113/1, E-523, Leninsky Avenue, Moscow, Russian Federation, 117198

Despite the fact that over the last few years downward trend in the incidence of acute forms of viral hepatitis B continues, the incidence of chronic hepatitis B (CHV) has increased by 2.5 times since 1998. To date, there are a sufficient number of antiviral drugs, but their use is associated with a set of contraindications, as well as the development of resistance. In this study there was performed an evaluation of a new national drug "Stimforte" in patients with chronic viral hepatitis B (CVHB - DNA positive, HBsAg - positive) at the stage of exacerbation. In the study there were included 28 patients with chronic hepatitis B (HBsAg positive), at different grades of activity, at a stage of viral replication. The diagnosis of chronic hepatitis B was made on the presence in a history acute viral hepatitis for more than 1 year, complaints, hepatolienal, astenovegetative, cytolytic syndromes, the presence of DNA-HBV, anti-HBcore IgM, HBsAg. After 1 course of treatment with "Stimforte" the well-being of patients has improved: in 30% of patients asthenic-vegetative syndrome had disappeared, weakness, fatigue and dyspeptic symptoms were decreased. The use of "Stimforte" in chronic hepatitis B with positive HBsAg at the stage of exacerbation contributed to a more rapid normalization of such indices as ALT, AST, compared with those in the control group. Long-term biochemical and virological remission was achieved in 40%. It is established that during the treatment the viral load was reduced progressively until the undetectable or low level of HBV DNA and anti-HBc IgM disappeared. In only one case an allergic reaction was observed, which has not hindered to perform a complete course of treatment. No other side effects were detected. The inclusion of the drug "Stimforte" in the complex therapy of patients with exacerbation of chronic hepatitis B reduces the time of recovery of immune status and functional activity of IFN system and contributes to reduction of the viral load or elimination of the virus.

Key words: Chronic hepatitis B, treatment, "Stimforte"

Несмотря на то что за последние годы продолжается тенденция снижения заболеваемости острыми формами вирусного гепатита В, заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) увеличилась в 2,5 раза с 1998 г. [6]. Опасность ХГВ в том,

что он является предшественником цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1]. На сегодняшний день имеется достаточное количество противовирусных препаратов и предлагаются различные схемы, включающие и пегилированные интерфероны, и интерфероны короткого действия, нуклеозидные аналоги, иммуномодулирующие препараты. Традиционный режим противовирусной терапии при хронических гепатитах достаточно эффективен,

Для корреспонденции: Погорельская Лидия Васильевна, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ГБОУ ДП «РМАПО» Минздрава России, e-mail: lv2009p@mail.ru

однако сопряжен с рядом противопоказаний, а также развитием резистентности [2]. Именно поэтому ХГВ остается актуальной проблемой отечественного здравоохранения и продолжается поиск и разработка новых лекарственных препаратов.

В настоящем исследовании проведена оценка нового отечественного препарата Стимфорте у пациентов с ХГВ (ДНК HBV-положительным, HBsAg-положительным) в стадии обострения. Технология получения Стимфорте разработана ЗАО «Скай ЛТД». Препарат является иммуномодулятором и обладает рядом различных механизмов воздействия на иммунную систему. Стимфорте существенно стимулирует в клетках иммунной системы образование микромолярных концентраций перекиси водорода. Эффект связан с активацией одного из важнейших цитоплазматических транскрипционных факторов – NF-κB, который активирует транскрипцию около 120 генов воспаления и иммунного ответа. Следствием этого является продукция важнейших противовоспалительных цитокинов – ИНФ-γ, ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6, участвующих в противоинфекционной защите и активации адаптивного иммунитета. Стимфорте обладает способностью стимулировать и гуморальный иммунный ответ, регистрируемый по образованию в селезенке антителообразующих клеток, играющих важную роль в инициации гуморального иммунного ответа. ИНФ-γ является активатором экспрессии молекул HLA-DR на поверхности АГ-презентирующих клеток, с помощью которых осуществляется представление антигена Т- и В-лимфоцитам [3–5].

Проведение экспериментальных исследований на теплокровных лабораторных животных и клинические исследования у больных ХГВ показали, что препарат не обладает общей токсичностью, аллергенными свойствами, мутогенным действием, не является потенциальным канцерогеном.

Цель данной работы заключалась в определении перспектив использования Стимфорте при ХГВ.

Материалы и методы

Исследование многоцентровое (клиники ГУ «НИИ вирусологии им.Д.И. Ивановского» РАМН и кафедры инфекционных болезней ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России), открытое, рандомизированное. Клиническая апробация препарата «Стимфорте» проходила в двух центрах согласно протоколам исследования.

В исследование были включены 28 больных с ХГВ (HBsAg-положительный) с различной степенью активности в стадии репликации вируса. Диагноз ХГВ ставился на основании наличия в анамнезе острого вирусного гепатита В более 1 года, жалоб, гепатолиенального, астеновегетативного, цитолитического синдромов, наличия ДНК-HBV, anti-HBcore IgM, HBsAg.

Длительность заболевания колебалась от 2 до 10 лет с преобладанием более длительных сроков (5 лет).

Основную группу составили 20 пациентов, среди которых было 16 мужчин и 4 женщины в возрасте до 40 лет (15 пациентов) и 60 лет (5 пациентов). Контрольная группа состояла из 8 больных (1 женщина, 7 мужчин): в возрасте до 40 лет (4 пациента), до 60 лет (4 пациента).

Основная группа получала внутримышечные инъекции стимфорте. Содержимое флакона препарата в количестве 3 мг разводили перед введением в 3,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Препарат назначался курсом по следующей схеме: 1-я инъекция – 1,5 мл, через 72 ч после 1-й инъекции вводили 2,0 мл (2-я инъекция), далее через 7 дней делали 3-ю инъекцию – 3,0 мл и через 72 ч после 3-й вводили еще 3,0 мл (4-я инъекция). Далее на основании данных лабораторных исследований через 14 дней определялась необходимость проведения 2-го курса терапии по предложенной выше схеме. Контрольная группа получала только базовую терапию, включающую постельный режим, диету № 5, обильное питье, введение внутривенно солевых и 5% глюкозы растворов, ферменты.

Помимо клинических наблюдений за больными проводился обязательный контроль, включающий: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определение маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcIgM, anti-HBc summary, anti-HAV IgM, антитела к HBV, DNA HBV, anti-HD IgM, anti-HD summary, RNA HCV, RNA HDV, DNA TTV), интерфероновый и иммунный статусы.

По выраженности синдрома цитолиза судили об активности воспалительного процесса в печени. Выделяли:

- 1) низкую активность трансаминаз – 1,5–2 нормы;
- 2) умеренную – 2,5–4 нормы;
- 3) высокую – более 4 норм АЛТ.

В обеих группах активность трансаминаз была преимущественно умеренной (16 пациентов основной и 5 контрольной группы), низкая активность в основной группе была у 4 пациентов, в контрольной – у 3.

О выраженности синдрома холестаза судили по уровню билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ). Ни в одном случае не было выявлено повышение билирубина, уровень его колебался от 8 до 19 мкмоль/л, ЩФ – от 73 до 102 ЕД/л.

Все исследования, в том числе и уровня вирусемии, назначались в динамике до лечения стимфорте, после 1, 2 и 3 курсов лечения, через 3 и 6 мес.

Клиническая картина ХГВ характеризовалась астеновегетативным, диспепсическим и умеренным болевым синдромами. На слабость, повышенную усталость, быструю утомляемость жаловались 100% больных, снижение аппетита – 70%, тяжесть в

правом подреберье – 40%, дискомфорт и диспепсические явления – 20%.

При осмотре у 55% пациентов было выявлено увеличение печени, у 10% – селезенки.

Сопутствующие заболевания регистрировались в 74% случаев в виде хронического гастрита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, дискинезии ЖВП, хронического холецистопанкреатита, ИБС, гипертонической болезни I и II степени, язвенной болезни желудка, хронического холецистита.

С момента выявления ХГВ больные неоднократно принимали различные препараты, в том числе противовирусные и гепатопротекторы. В основную группу вошли 4 пациента, ранее лечившиеся ламивудином или зеффиксом в комбинации с интерферонами (от 6 мес до 1 года) с кратковременным эффектом. Фактически эти больные были отнесены в группу не ответивших на лечение. Из группы контроля 2 больных получили ранее курс ламивудина в комбинации с амиксином с кратковременным эффектом и внесены в группы исследуемых через год после окончания противовирусного лечения.

Исследование иммунного статуса включало: подсчет лейкоцитов и лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD56) методом иммунофенотипирования с использованием меченных FITC моноклональных антител (ООО «Сорбент», Москва); оценку нейтрофильного фагоцитоза (латекс-тест); определение концентраций сывороточных IgA, IgG, IgM с помощью соответствующих тест-систем.

Интерфероновый статус исследовали по четырем основным показателям:

- уровню продукции лейкоцитами крови ИФН- α *in vitro* при его индукции эталонным индуктором ИФН- α – вирусом болезни Ньюкасла (NDV);
- уровню продукции лейкоцитами крови ИФН- γ *in vitro* при его индукции эталонным индуктором ИФН- γ – фитогемагглютинином;
- уровню продукции лейкоцитами крови спонтанного ИФН *in vitro* при отсутствии какой-либо дополнительной индукции;
- количественному содержанию ИФН в сывороточной крови – сывороточному ИФН.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ STATGRAF и FoxPro версия 6.0 с использованием вариационной статистики, включающих определение среднего арифметического (M) и среднеквадратичного отклонения (σ).

Результаты и обсуждение

Все больные хорошо перенесли лечение. Лишь в одном случае на фоне 2-го курса у больного появилась мелкоточечная сыпь. Применение десенсибилизирующей терапии позволило закончить полный курс лечения. Температурной реакции ни в одном случае не наблюдалось.

После 1-го курса самочувствие больных улучшилось: у 30% пациентов исчезли астеновегетативный

синдром, слабость, быстрая утомляемость, уменьшился диспепсический синдром.

Влияние стимфорте на динамику биохимических показателей крови у больных ХГВ

Определена нормализация уровня трансаминаз, билирубина и щелочной фосфатазы в течение 6 мес наблюдения в обеих группах больных ХГВ (табл. 1).

До лечения в опытной и контрольной группах (рис. 1) у больных средние значения АлАТ и АсАТ были сопоставимы. После 1-го курса лечения имело место снижение уровня АлАТ почти вдвое. Все последующие сроки исследования: после 3-го курса, через 3–6 мес определялись нормальные показатели АлАТ и АсАТ у всех больных. В группе контроля трансаминазы оставались повышенными.

Холестатический синдром у больных опытной и контрольной групп не был выражен: билирубин, ЩФ колебались в пределах нормальных показателей.

Не выявлено снижения белково-синтетической функции у 98% больных обеих групп. У 2 больных наблюдалось незначительное снижение общего белка. Через 6 мес наблюдения уровень белка достиг нормальных значений: повысился с 48 до 60 г/л. Значения γ -ГТП за все время обследования не выходили за пределы нормальных значений.

Показатели крови колебались в пределах нормальных значений. Лишь у одного больного отмечался умеренный лейкоцитоз (до 9 тыс.), который был, по-видимому, связан с аллергической реакцией, так как после лечения десенсибилизирующими препаратами лейкоциты нормализовались. Число тромбоцитов колебалось от низких значений нормы до высоких. Ни в одном случае снижения тромбоцитов ниже нормы не наблюдалось. Процентное со-

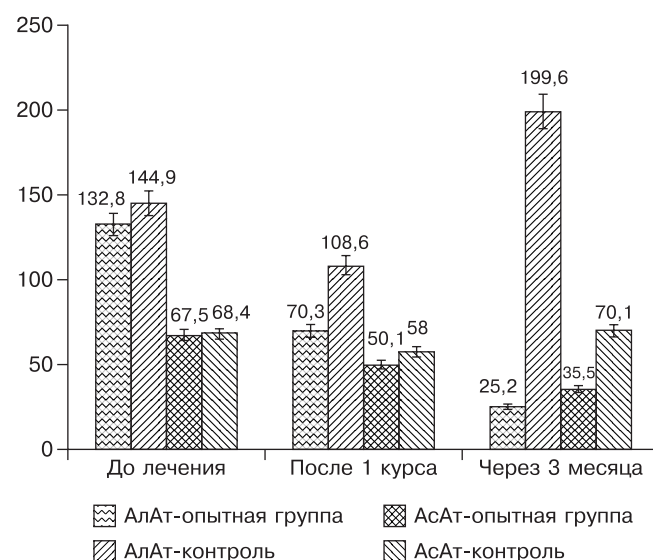


Рис. 1. Динамика показателей АсАТ, АлАТ при лечении препаратом "Стимфорте" в период обострения хронического гепатита В.

Показатели средних значений трансаминаз, билирубина и ЩФ у больных ХГВ в течение 6 мес наблюдения

Группа	Число пациентов	АлАТ, моль/л	АсАТ, моль/л	Билирубин общий	ЩФ
Основная:					
до лечения	20	132,8 ± 17,6	67,5 ± 4,5	20 ± 0,4	81,6 ± 0,4
после 1-го курса лечения	20	70,3 ± 12,5	50,1 ± 2,5	13,1 ± 1,5	81,3 ± 0,6
после 3-го курса лечения	17	40,0 ± 4,1	35,5 ± 2,4*	14,5 ± 0,7	74,3 ± 1,0
через 3 мес	20	25,2 ± 3,4*	–	–	79,5 ± 0,5
через 6 мес	20	44,2 ± 2,4*	38 ± 1,5*	16,1 ± 4,2	81 ± 0,4
Контрольная:					
1-е исследование (до лечения)	7	144,9 ± 14,5	68,4 ± 3,2	21,0 ± 1,2	84 ± 0,1
2-е исследование	7	108,6 ± 11,5*	58 ± 12,1	14,1 ± 1,2	79 ± 1,2
3-е исследование (через 3 мес)	8	199,6 ± 15,1*	70,1 ± 2,1*	12,3 ± 8	78 ± 0,4
4-е исследование (через 6 мес)	8	113,1 ± 16,4*	54,2 ± 12,1*	14,1 ± 2,4	80 ± 1,2

Примечание. * – различия показателей в основной и контрольной группах достоверны ($p < 0,05$).

держание лимфоцитов индивидуально колебалось от 28 до 34%. Отмечалось замедление показателей СОЭ у 60% (ниже 8 мм/ч), у остальных 40% СОЭ не превышала 14 мм/ч. Не выявлено влияния стимфорте и базисной терапии на показатели эритроцитов и гемоглобина.

Динамика изменений вирусной нагрузки у больных ХГВ в разные сроки наблюдения

Уровень виремии определяли как высокий при более 10^5 копий/мл и низкий при менее 10^4 копий/мл. Характеристика виремий у больных обеих групп до лечения и в разные сроки лечения стимфорте представлена в табл. 2.

Исследования показали (см. табл. 2), что после 2-го курса стимфорте выявлялось снижение вирусологической нагрузки у 14 больных на 2–3 порядка ниже исходных высоких значений. В 4 случаях виремия была не выявлена. Через 3 мес после окончания лечения ни в одном случае высоких значений виремии зарегистрировано не было. У других 12 человек определялась виремия менее 10^4 копий/мл.

Таблица 2

Динамика вирусной нагрузки у больных ХГВ основной и контрольной групп

Срок наблюдения	Уровень виремии		
	более 10^4 – 10^5 копий/мл	менее 10^4 копий/мл	отрицательно
Основная группа ($n = 20$):			
до лечения	10	10	–
после 2-го курса лечения	2	14	4
после 3 мес	–	12	8
после 6 мес	–	12	8
Контрольная группа ($n = 8$):			
до лечения	3	5	–
после 3 мес	2	6	–
после 6 мес	3	5	–

У 8 пациентов результаты были отрицательными. Через 6 мес наблюдения у 8 пациентов получен вирусологический ответ (40%).

В группе контроля показатели значения вирусной нагрузки сохранялись во все сроки исследования у 8 больных, у 1 пациента к 3-му месяцу наблюдения виремия снизилась на один порядок, но после 6 мес наблюдения показатели вернулись к исходной величине. Положительного вирусологического ответа не было достигнуто.

При изучении спектра антител к HBV-инфекции установлено, что антитела HBc IgM, определяемые у 8 из 20 больных до лечения, в процессе терапии стимфорте не регистрировались. HBsAg определялся у всех больных, антитела к HBsAg не выявлены. Не удалось достичь сероконверсии HBeAg у 1 пациента с высокой вирусной нагрузкой, несмотря на проведенную терапию.

Изменение интерферонового и иммунного статуса у больных ХГВ

У больных с обострением ХГВ ($n = 28$) до лечения в 77,7% случаев определялась лейкопения или содержание лейкоцитов сохранялось на нижней границе физиологической нормы (22,3%); лимфоцитопения наблюдалась у 88,8% лиц, преимущественно за счет снижения содержания $CD3^+$ Т-лимфоцитов в 83,3% случаев, а именно субпопуляций $CD4^+$ Т-хелперов у 77% и $CD8^+$ ЦТЛ у 94% пациентов; снижение иммунорегуляторного индекса наблюдалось у 88,8% больных. Наряду с этим при обострении ХГВ наблюдалась активизация показателей $CD16^+$ и $CD56^+$ NK-клеток и повышение содержания субпопуляций $CD19^+$ В-лимфоцитов у 83,3% пациентов, низкие показатели фагоцитоза у 66,6% и умеренное снижение содержания в сыворотке крови IgA и IgG у 72,2% больных, т.е. изменения показателей иммунного статуса больных с обострением ХГВ были близки к таковым у больных ОГВ с высоким уровнем виремии.

После двух курсов терапии стимфорте ($n = 20$) и

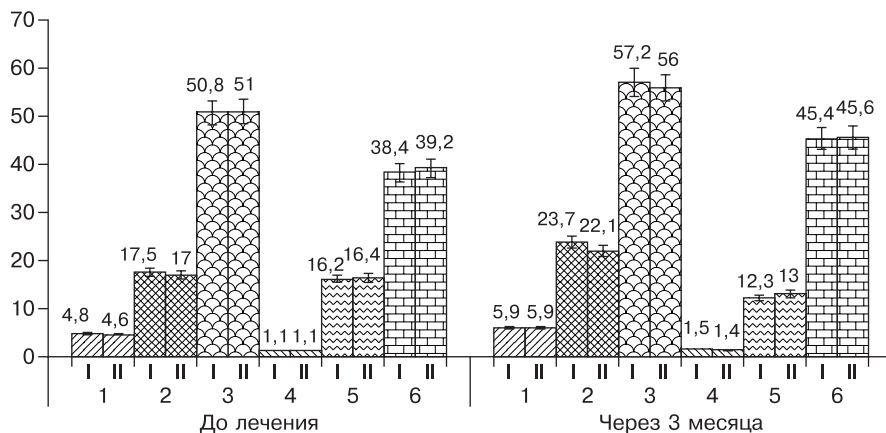


Рис. 2. Динамика показателей иммунного статуса при лечении препаратом "Стимфорте" у больных хроническим гепатитом В.

в последующие сроки наблюдения (через 3 и 6 мес от начала лечения) определялась слабовыраженная модуляция изначально сниженных и/или повышенных показателей субпопуляционного состава лимфоцитов, иммуноглобулинов А и фагоцитоза у больных ХГВ, достигающая в зависимости от изначальной вирусной нагрузки в 88,8% или 80% случаев нормализации через 3 или 6 мес от начала лечения. В целом заметные изменения в показателях иммунного статуса под действием стимуфорте в сторону их нормализации у 52% больных ХГВ отмечались через 3 мес от начала лечения, а через 6 мес почти у 90% достигали среднестатистической физиологической нормы.

У больных с обострением ХГВ, получавших только базисную терапию ($n=8$), положительная динамика изменений в отклонениях показателей иммунного статуса носила более затяжной характер, а признаки нормализации только некоторых из них в зависимости от вирусной нагрузки определялись у 60–62% обследованных. В основном это относилось к уровню сывороточных иммуноглобулинов и В-лимфоцитов. Описанные изменения у этой группы больных ХГВ определялись через 6 мес от начала лечения. В целом коррекция иммунного статуса у больных с обострением ХГВ при введении в комплексную терапию двух курсов терапии стимуфорте опережает таковую при базисной терапии на 3 мес (рис. 2).

При обострении ХГВ ($n = 28$) у больных в зависимости от уровня виремии диагностировался дефицит ИФН- α -продуцирующей способности лейкоцитов крови III–IV степени в 44% случаев при содержании в крови 10^3 – 10^4 копий/мл ДНК HBV или ее недостаточность в 55,5% случаев. Дефицит продукции III степени ИФН- γ лейкоцитами крови определялся в 83,3% случаев. Содержание ИФН в сыворотке крови в пределах или несколько выше физиологической нормы (8–16 ед/мл) определялось только при низком содержании ДНК копий HBV (10^4 – 10^3 копий/мл) у 55,5% больных. У всех больных с обострением ХГВ выявлялась продукция или следы продукции спонтанного ИФН in

vitro, указывающая на наличие персистирующей вирусной инфекции. После 1-го курса терапии стимуфорте ($n = 20$), так же как и после базисной терапии ($n = 8$), практически никаких изменений в показателях сниженной функциональной активности системы ИФН не наблюдалось, но уже после 2-го курса терапии определялась положительная тенденция коррекции показателя продукции лейкоцитами крови ИФН- α и снижение содержания сывороточного ИФН при его изначальном наличии в крови и продукции спонтанного ИФН in vitro. В последующие сроки наблюдения в зависимости от величины изначальной вирусной нагрузки отмечалась тенденция повышения ИФН- α - и ИФН- γ -продуцирующей способности лейкоцитов крови и снижение уровня продукции спонтанного ИФН in vitro до физиологической нормы. Указанная тенденция при относительно низкой вирусной нагрузке у пациентов, получивших лечение стимуфорте, определялась через 3–6 мес от начала лечения, у пациентов с изначально высоким содержанием в крови копий ДНК HBV – через 6 мес от начала лечения. У контрольной группы больных ХГВ ($n = 8$) в аналогичные сроки наблюдений изменений в изначальных отклонениях показателей ИФН-статуса не определялось.

Заключение

Применение стимуфорте при ХГВ в стадии обострения с положительным HBsAg способствовало более быстрой нормализации таких показателей, как АлАТ, АсАТ по сравнению с данными контрольной группы, что свидетельствует о высокой терапевтической активности стимуфорте.

Длительная биохимическая и вирусологическая ремиссия достигнута у 40% больных ХГВ, принимавших стимуфорте. Установлено, что в ходе лечения прогрессивно снижалась вирусная нагрузка вплоть до неопределяемого или низкого уровня ДНК HBV и исчезали anti-HBc IgM.

Стимфорте хорошо переносится всеми пациентами при внутримышечном введении в указанных дозах, оказывает положительный эффект на субъективные и объективные показатели. Лишь в одном случае наблюдалась аллергическая реакция, которая не помешала провести полный курс лечения. Других побочных эффектов не выявлено.

Включение стимуфорте в комплексную терапию больных с обострением ХГВ сокращает сроки восстановления иммунного статуса и функциональной активности системы ИФН и способствует снижению вирусной нагрузки или элиминации вируса при изначально относительно низком его содержании в крови.

Стимфорте может использоваться в терапии ХГВ в рекомендуемых дозах и схемах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fan H.L., Yang P.S., Chen H.W.* et al. Predictors of the outcomes of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(36): 5078–83.
2. *Погорельская Л.В., Никитина Г.Ю., Алешкович Т.В., Чемерис О.Ю.* Применение стимфорте при хроническом гепатите В. Актуальные вопросы организации лечебно-диагностического процесса в многопрофильной клинической больнице. В кн.: Тезисы докладов на научно-практической конференции, посвященной 100-летию Государственной клинической больницы имени С.П. Боткина. 1910–2010. М.; 2010: 218–9.
3. *Ильичев А.В., Бельков А.П., Мальдов Д.Г., Асташкин Е.И.* Секретиция гранул нейтрофилов человека под действием формил пептида и препарата «Стимфорте». *Иммунология.* 2009; 3: 159–61.
4. *Мальдов Д.Г., Бельков А.П., Ильичев А.В., Асташкин Е. И.* Влияние комплексного гидрофильного низкомолекулярного препарата «Стимфорте» на функциональную активность фагоцитов крови человека. *Иммунология.* 2009; 2: 95–7.
5. *Хоперская О.А. (RU), Мальдов Д.Г. (RU), Асташкин Е. И. (RU).* Патент № 008646. Реестр евразийских патентов. Евразийское патентное ведомство; 2007: 10.
6. Российский статистический ежегодник. Заболеваемость населения по основным классам болезней. М.: 2012. Федеральная служба государственной статистики.

REFERENCES:

1. *Fan H.L., Yang P.S., Chen H.W.* et al. Predictors of the outcomes of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(36): 5078–83.
2. *Pogorel'skaja L.V., Nikitina G.Ju., Aleshkovich T.V., Chemeris*

O.Ju. The use of “Stimforte” in chronic hepatitis B. Topical questions of the organization of diagnostic and treatment process in a multi-disciplinary hospital. Abstracts of the scientific-practical conference dedicated to the 100th anniversary of the CCH name Botkin. 1910–2010. М.; 2010: 218–9 (in Russian).

3. *Il'ichev A.V., Bel'kov A.P., Mal'dov D.G., Astashkin E.I.* The secretion granules of human neutrophils under the formil peptides and preparation “Stimforte.” *Immunologija.* 2009; 3: 159–61 (in Russian).
4. *Mal'dov D.G., Bel'kov A.P., Il'ichev A.V., Astashkin E.I.* The influence of complex hydrophilic low molecular “Stimforte” on the functional activity of phagocytes of human blood. *Immunologiya.* 2009; 2: 95–7 (in Russian).
5. *Hoperskaja O.A. (RU), Mal'dov D.G. (RU), Astashkin E.I. (RU).* Patent number 008646. Register of Eurasian patents. The Eurasian Patent Office; 2007: 10 (in Russian).
6. Russian statistical year-book. Morbidity of the main classes of diseases. Federal State Statistics Service; Moskva, 2012.

Поступила 29.05.13

Сведения об авторах:

Хлопова Ирина Николаевна, канд. мед. наук, ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава России; *Трякина Ирина Петровна*, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ГБОУ ДП РМАПО Минздрава России; *Мальдов Дмитрий Григорьевич*, канд. биол. наук ЗАО «Скай ЛТД»; *Григорян Седа Суреновна*, проф. доктор мед. наук ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея» РАМН; *Рик Наталия Андреевна*, ординатор каф. инфекционных болезней ГБОУ ДП РМАПО Минздрава России.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.281.8.036.8

Э.Г. Деева¹, О.И. Киселев¹, Т.И. Мельникова¹, А.А. Шалджан¹, П.А. Некрасов¹, А.С. Киселев², К.А. Загородникова³, В.Н. Чарушин⁴, В.Л. Русинов⁵, Е.Н. Уломский⁵, О.Н. Чупахин⁴

НОВЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ «ТРИАЗАВИРИН». РЕЗУЛЬТАТЫ I ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17; ²Санкт-Петербургский «Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева», 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3, корп. 6; ³Санкт-Петербургская «Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова», 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; ⁴«Институт органического синтеза УрО РАН им. И.Я. Постовского», 620219, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 20; ⁵«Уральский Федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620002, Екатеринбург, ул. С. Мира, 19

В работе представлены результаты исследования по изучению фармакокинетики, переносимости и безопасности нового противогриппозного препарата «Триазавирин» в нескольких дозовых режимах, проведенного с участием 30 добровольцев. Не было зарегистрировано неблагоприятных реакций, связанных с приемом препарата. Изучение фармакокинетики показало, что максимальная концентрация триазавирина в плазме крови достигается в среднем через 1–1,5 ч, кривая убывания концентраций двухфазна, период полувыведения в первой фазе составляет 0,5–1,4 ч. Нельзя исключить полиморфный характер метаболизма. Степень системного воздействия зависит в большей степени от кратности приема, чем от дозы препарата. При этом не отмечено существенной кумуляции при длительном применении. В исследовании триазавирин хорошо переносился всеми участниками во всех изученных дозовых режимах. Предпочтительным режимом, обеспечивающим поддержание эффективных и безопасных концентраций, признан прием по 250 мг 2 раза в сутки.

Ключевые слова: триазавирин, грипп, клиническое исследование, безопасность, фармакокинетика

Для корреспонденции: Деева Элла Германовна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: edeeva@hotmail.com