

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ РЕАМБЕРИНА И ЦИКЛОФЕРОНА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННОМ С ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, О. В. Круглова<sup>1</sup>

Изучена клиническая эффективность комбинации реамберина и циклоферона при циррозе печени (ЦП), ассоциированном с хронической HCV-инфекцией. При проведении иммунологического исследования у больных до начала лечения выявлено существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ЦК) в сыворотке крови, при этом уровень противовоспалительных ЦК изменялся незначительно. Применение комбинации реамберина и циклоферона способствовало более быстрому достижению клинико-биохимической ремиссии, а в патогенетическом плане — нормализацию цитокинового профиля крови больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией. Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным, целесообразным и клинически перспективным использование в комплексе лечения больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, комбинации реамберина и циклоферона.

**Ключевые слова:** цирроз печени; хроническая HCV-инфекция; реамберин; циклоферон, цитокины

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является широко и повсеместно распространённым заболеванием, в исходе которого нередко формируется фиброз или цирроз печени (ЦП) [8, 17]. Низкая и даже минимальная степень активности ХВГС не является препятствием для его прогрессирования и формирования в дальнейшем ЦП, равно как и отсутствие у больных гипертрансфераземии [1, 5, 6]. Прогрессирование ХВГС и его трансформация в ЦП более характерны для мужчин по сравнению с женщинами, в особенности при злоупотреблении алкогольными напитками, приёме гепатотоксических препаратов, наличии тяжелых хронических заболеваний (туберкулёз лёгких, хроническая сердечная недостаточность), вызывающих вторичные иммунодефицитные состояния [2]. Портальная гипертензия развивается обычно после длительного периода латентного или субклинического течения ЦП, обусловленного инфицированием HCV [8].

Ранее при изучении особенностей патогенеза ЦП у HCV-инфицированных пациентов нами установлено наличие существенных нарушений ряда иммунных и метаболических показателей. Принципиально биохимические расстройства заключаются в активации процессов перекисного окисления липидов на фоне угнетения активности ферментов системы антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы, дисбалансе редокс-системы глутатиона [15], что в целом

укладывается в биохимический синдром оксидативного стресса [10]. Иммунные нарушения у больных HCV-ассоциированным ЦП характеризуются формированием вторичной иммунной недостаточности со снижением числа циркулирующих Т-лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>, уменьшением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и показателя реакции бласттрансформации лимфоцитов. Одновременно выявляется выраженная активация иммунокомплексных реакций, что документируется повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови больных ЦП преимущественно за счёт увеличения содержания их наиболее токсигенной среднемoleкулярной фракции [14]. Обращает на себя внимание также выраженное снижение уровня интерферона- $\alpha$  ( $\alpha$ -ИФН) в крови больных HCV-ассоциированным ЦП [16].

Выявленные расстройства иммунного и метаболического гомеостаза послужили основанием для разработки рациональных подходов к их коррекции в ходе лечения больных ЦП, обусловленным HCV-инфекцией. При этом наше внимание привлекла возможность применения комбинации детоксицирующего препарата реамберина, обладающего свойствами органо- и цитопротектора [11], и интерферониндуцирующего средства циклоферона, которому присущи также противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [4]. В предыдущих работах нами установлено, что реамберин существенно уменьшает проявление эндогенной “метаболической” интоксикации у больных с тяжелым течением инфекционных заболеваний, в том числе при вирусных гепатитах и оказывает чётко выраженные антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты [12]. Циклоферон при совместном

<sup>1</sup> Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией (зав. — проф. В. М. Фролов) ГУ “Луганский государственный медицинский университет”, Украина, 91045, Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1-г.

применении с  $\alpha$ -ИФН (в том числе вифероном) способствует достоверному снижению вирусной нагрузки у больных ХВГС и одновременно обеспечивает усиление продукции эндогенных  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН, что документировано в тестах *in vitro* на культурах мононуклеаров [13]. Поэтому мы считали целесообразным использовать комбинацию реамберина и циклоферона в комплексе лечебных средств у больных ЦП с доказанной этиопатогенетической ролью хронической HCV-инфекции.

Целью работы было изучение клинической эффективности комбинации реамберина и циклоферона при ЦП, ассоциированном с хронической HCV-инфекцией.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано две группы пациентов с диагнозом ЦП. Этиологическая роль HCV у всех наблюдавшихся была доказана с помощью ИФА и ПЦР. Вирусная нагрузка до начала лечения составила от 600 до 900 тысяч копий РНК у 38 (37,3 %), от 1 до 2 млн. — у 64 (62,7 %). В анамнезе у 39 обследованных (38,2 %) имело место злоупотребление алкоголем, 23 больных (22,5 %) — приём гепатотоксичных препаратов (преимущественно антибиотиков, противотуберкулёзных средств), 32 пациентов (31,4 %) — работа во вредных производственных условиях. Из общего числа обследованных 48 больных (47,1 %) проживали в непосредственной близости к источникам экологического загрязнения — крупным промышленным предприятиям горноугольной, металлургической, коксохимической, химической промышленности, что негативно влияло на состояние их здоровья, обуславливая иммуносупрессивное и гепатотоксическое действие ксенобиотиков, поступающих в организм из окружающей среды [6].

Для реализации цели исследования было сформировано две группы больных: основная (52 чел.) и сопоставления (50 пациентов), рандомизированные по

полу, возрасту, генотипу HCV и уровню вирусной нагрузки, а также степени декомпенсации ЦП.

В клиническом плане на момент поступления в стационар умеренно выраженная желтуха выявлялась у 68 пациентов (66,7 %), у остальных отмечалась субиктеричность кожи и склер. Явления клинически манифестного асцита были у 46 пациентов (45,1 %). При осмотре выявлена типичная клиническая картина ЦП, в том числе телеангиоэктазии, пальмарная эритема, расширение вен брюшной стенки, гинекомастия, гепатомегалия, спленомегалия.

По данным сонографического исследования у больных, находившихся под наблюдением, установлено увеличение размеров печени, неоднородная структура печеночной паренхимы с диффузно повышенной эхогенностью, слабая визуализация сосудистого рисунка. При этом контуры печени были неровные, бугристые; наблюдалось расширение *v. portae*, нередко — увеличение селезенки, в ряде случаев — наличие свободной жидкости в брюшной полости.

В обеих группах больных, находившихся под наблюдением, проводили лечение интерферонами (виферон), при вирусной нагрузке  $1 \cdot 10^6$  копий/мл — также противовирусными препаратами (рибавирин). Виферон назначали в суппозиториях по 1 млн. МЕ 2–3 раза на день в течение 20–25 дней (до стойкого понижения активности АлАТ), потом по 1 млн. МЕ 1 раз в день к выписке из стационара. При исходно высокой вирусной нагрузке ( $1 \cdot 10^6$  копий HCV-РНК/мл и выше) в периоде реконвалесценции продолжали введение виферона в виде ректальных суппозиторий по 1 млн. МЕ 2 раза в неделю еще в течение 2–3 месяцев.

Терапия наблюдавшихся больных HCV-ЦП включала назначение комбинации ИФН- $\alpha$  в дозе 1–3 млн МЕ ежедневно совместно с назначением рибавирина по 600–800 мг в сутки в течение 4 месяцев в соответствии с существующим протоколом [3]. Пациентам основной группы дополнительно назначали комбинацию

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных циррозом печени, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, до начала лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	Норма	Группы больных		p
		основная (n = 52)	сопоставления (n = 50)	
IL-1 $\beta$ , пг/мл	18,8 $\pm$ 1,2	45,6 $\pm$ 1,9***	44,9 $\pm$ 1,8***	> 0,1
IL-2, пг/мл	20,8 $\pm$ 2,1	38,8 $\pm$ 2,0**	37,5 $\pm$ 1,8**	> 0,1
TNF $\alpha$ , пг/мл	39,6 $\pm$ 2,2	71,6 $\pm$ 3,2***	70,8 $\pm$ 3,1***	> 0,1
IL-6, пг/мл	24,4 $\pm$ 2,3	46,2 $\pm$ 2,2***	45,9 $\pm$ 2,4***	> 0,1
IL-4, пг/мл	47,2 $\pm$ 1,8	56,1 $\pm$ 1,3*	55,8 $\pm$ 1,1*	> 0,1
IL-1 $\beta$ /IL-4	0,4 $\pm$ 0,03	0,81 $\pm$ 0,04*	0,8 $\pm$ 0,03*	> 0,1
IL-2/IL-4	0,44 $\pm$ 0,03	0,69 $\pm$ 0,04*	0,67 $\pm$ 0,03*	> 0,1
TNF $\alpha$ /IL-4	0,84 $\pm$ 0,04	1,28 $\pm$ 0,05*	1,27 $\pm$ 0,04*	> 0,1
IL-6/IL-4	0,52 $\pm$ 0,03	0,82 $\pm$ 0,04*	0,82 $\pm$ 0,05*	> 0,1

**Примечание.** В табл. 1, 2 значения достоверны относительно нормы: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ; p – достоверность расхождений между соответствующими показателями основной группы и группы сопоставления.

реамберина и циклоферона. Реамберин вводили внутривенно в виде инфузий по 400 мл 2 раза в день первые 1 – 2 дня и далее по 400 мл 1 раз в сутки еще 5 – 8 дней подряд (всего от 6 до 10 дней). Циклоферон назначали в виде 12,5 % раствора по 2 мл 1 раз в день внутримышечно 5 дней подряд, в дальнейшем через день осуществляли еще 10 инъекций препарата. После достижения клинико-биохимической ремиссии ЦП в периоде реконвалесценции переходили на таблетированный прием циклоферона, чаще по 150 мг (1 таблетка) внутрь 2 раза в неделю, на курс 50 таблеток.

Кроме общепринятых клинико-биохимических исследований, всем больным, находившимся под наблюдением, проводили специальное иммунологическое исследование, включающее определение концентрации провоспалительных (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов (ЦК) в сыворотке крови методом ИФА на лабораторном оборудовании производства фирмы “Sanofi Diagnostics Pasteur” (Франция), в том числе на иммуноферментном анализаторе PR 2100. Концентрацию ЦК (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6) в крови определяли с помощью реагентов производства ООО “Протеиновый контур” (РФ, СПб).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью дисперсионного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и STATISTICA. При этом учитывали принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [17].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент госпитализации больные ЦП, обусловленным HCV-инфекцией, предъявляли жалобы на тупые ноющие боли в правом подреберье, тошноту, кровоточивость десен, нередко носовые кровотечения, увеличение объема живота, желтушность кожи и склер, повышение температуры тела в пределах 37,1 – 37,6 °С, нарушения сна (сонливость днем, бессонница ночью), снижение памяти, диффузные голов-

ные боли, снижение работоспособности, слабость, снижение аппетита.

До начала лечения у больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, отмечалось достоверное повышение концентрации провоспалительных ЦК в сыворотке крови на фоне незначительного повышения уровня противовоспалительного ЦК IL-4 (табл. 1).

Так, в основной группе концентрация IL-1 $\beta$  была в этот период в среднем в 2,42 раза выше нормы ( $p < 0,001$ ) и составляла (45,6  $\pm$  1,9) пг/мл, уровень IL-2 составлял (38,8  $\pm$  2,1) пг/мл, что было в 1,86 раза выше нормы ( $p < 0,01$ ). Содержание TNF $\alpha$  превышало значения нормы в 1,81 раза и достигало значений (71,6  $\pm$  3,2) пг/мл ( $p < 0,001$ ). Концентрация IL-6 в сыворотке крови равнялась (46,2  $\pm$  2,2) пг/мл, что в 1,89 раза превышало норму ( $p < 0,001$ ). Одновременно наблюдались разнонаправленные изменения концентрации противовоспалительного ЦК – IL-4, при этом у преобладающего количества больных этот показатель умеренно превышал норму, что обусловило незначительное (в 1,18 раза) превышение значений данного показателя относительно нормы ( $p < 0,05$ ), составляя при этом 56,1  $\pm$  1,3 пг/мл. Исходя из этого коэффициенты, которые характеризуют соотношения ЦК в крови с провоспалительной и противовоспалительной активностью, были достоверно выше нормы: индекс IL-1 $\beta$ /IL-4 – в среднем в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), IL-2/IL-4 – в 1,57 раза ( $p < 0,05$ ), TNF $\alpha$ /IL-4 – в 1,52 раза ( $p < 0,05$ ), IL-6/IL-4 – в 1,58 раза ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствовало о преобладании в сыворотке крови больных ЦП, обусловленным HCV-инфекцией, основной группы провоспалительных свойств крови над противовоспалительными.

Аналогичные результаты были получены при обследовании пациентов группы сопоставления. Концентрация IL-1 $\beta$  в крови больных этой группы была выше нормы в среднем в 2,39 раза (44,9  $\pm$  1,8 пг/мл;  $p < 0,001$ ), IL-2 – в 1,81 раза (37,7  $\pm$  2 пг/мл;  $p < 0,01$ ),

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных циррозом печени, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, после завершения лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	Норма	Группы больных		<i>p</i>
		основная ( <i>n</i> = 52)	сопоставления ( <i>n</i> = 50)	
IL-1 $\beta$ , пг/мл	18,8 $\pm$ 1,2	19,7 $\pm$ 1,6	31,6 $\pm$ 1,8**	< 0,01
IL-2, пг/мл	20,8 $\pm$ 2,1	21,4 $\pm$ 1,8	35,1 $\pm$ 2,1*	< 0,05
TNF $\alpha$ , пг/мл	39,6 $\pm$ 2,2	40,8 $\pm$ 2,4	56,4 $\pm$ 2,3*	< 0,05
IL-6, пг/мл	24,4 $\pm$ 2,3	26,5 $\pm$ 2,1	38,2 $\pm$ 2,1**	< 0,01
IL-4, пг/мл	47,2 $\pm$ 1,8	48,2 $\pm$ 1,1	54,4 $\pm$ 0,8*	< 0,05
IL-1 $\beta$ /IL-4	0,4 $\pm$ 0,03	0,41 $\pm$ 0,03	0,58 $\pm$ 0,02*	< 0,05
IL-2/IL-4	0,44 $\pm$ 0,03	0,44 $\pm$ 0,02	0,64 $\pm$ 0,03*	< 0,05
TNF $\alpha$ /IL-4	0,84 $\pm$ 0,04	0,85 $\pm$ 0,03	1,04 $\pm$ 0,02*	< 0,05
IL-6/IL-4	0,52 $\pm$ 0,03	0,55 $\pm$ 0,02	0,7 $\pm$ 0,03*	< 0,05

TNF $\alpha$  – в 1,78 раза ( $70,8 \pm 3,1$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), IL-6 – в 1,88 раза ( $45,9 \pm 2,4$  пг/мл;  $p < 0,001$ ). Уровень IL-4 в сыворотке крови был в большинстве случаев также умеренно повышенным – в среднем в 1,18 раза ( $p < 0,05$ ) и составлял  $55,8 \pm 1,1$  пг/мл.

Исходя из указанных изменений уровня ЦК в сыворотке крови, коэффициент IL-1 $\beta$ /IL-4 у больных группы сопоставления был повышен относительно нормы в 2 раза ( $p < 0,001$ ), IL-2/IL-4 – в 1,52 раза ( $p < 0,05$ ), TNF $\alpha$ /IL-4 – в 1,51 раза ( $p < 0,05$ ), IL-6/IL-4 – в 1,58 раза ( $p < 0,05$ ). Эти данные свидетельствуют о существенном превалировании в сыворотке крови больных группы сопоставления в этот период обследования провоспалительных потенциалов над противовоспалительными. Таким образом, выявленные изменения цитокинового профиля крови (ЦПК) больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, в обеих группах в этот период обследования были однотипными.

Установлено, что при применении комбинации циклоферона и реамберина в комплексе лечения больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, способствовало более быстрой ликвидации клинических проявлений заболевания. При повторном исследовании показателей ЦПК после завершения лечения установлено позитивное влияние комбинации реамберина и циклоферона у больных основной группы на динамику ЦК в сыворотке крови. Действительно, в основной группе больных, которая получала данную комбинацию препаратов, отмечалась четко выраженная тенденция к нормализации как концентрации ЦК в крови и соотношения между ними (табл. 2).

Так, в основной группе больных ЦП концентрация IL-1 $\beta$  снизилась относительно исходного уровня в 2,3 раза и составила  $19,7 \pm 1,6$  пг/мл, что было в пределах верхней границы нормы ( $p > 0,1$ ). Уровень IL-2 уменьшился по сравнению с исходным значением в 1,8 раза и достиг верхней границы нормы – ( $21,4 \pm 1,8$ ) пг/мл ( $p > 0,1$ ). Содержание TNF $\alpha$  в сыворотке крови больных основной группы также снизилось в среднем в 1,75 раза по отношению к исходному уровню и составило  $40,8 \pm 2,4$  пг/мл, что достоверно не отличалось от нормы  $p > 0,1$ , табл. 2.

Концентрация IL-6 в сыворотке крови снизилась по сравнению с исходной в 1,74 раза и составила  $26,2 \pm 2,1$  пг/мл, что соответствовало верхней границы нормы ( $p > 0,1$ ). Уровень противовоспалительного ЦК IL-4 также снизился относительно исходного значения в среднем в 1,16 раза и достиг значений нормы –  $48,2 \pm 1,1$  пг/мл ( $p > 0,1$ ). Исходя из этого, коэффициенты, которые отображают соотношения содержания в крови ЦК с провоспалительными и противовоспалительными свойствами (IL-1 $\beta$ /IL-4, IL-2/IL-4, TNF $\alpha$ /IL-4, IL-6/IL-4) существенно снижались относительно исходных значений и на момент завершения терапии достоверно от нормы не отличались ( $p > 0,1$ ).

В группе сопоставления, которая получала только общепринятое лечение, наблюдалось существенно менее выраженная позитивная динамика показателей со стороны ЦПК, поэтому сохранялись достоверные различия концентрации изученных в этот период обследования ЦК по сравнению с нормой. Так, уровень IL-1 $\beta$  на момент завершения лечения в среднем в 1,63 раза превышал соответствующий показатель нормы ( $p < 0,01$ ). Содержание IL-2 было в 1,65 раза выше нормы ( $p < 0,05$ ), TNF $\alpha$  – в 1,42 раза ( $p < 0,05$ ), IL-6 – в 1,57 раза выше нормы ( $p < 0,01$ ). Концентрация противовоспалительного IL-4 оставалась в 1,15 раза выше нормы ( $p < 0,05$ ). Исходя из этого коэффициенты, которые характеризуют соотношение ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью, у пациентов группы сопоставления на момент завершения лечения также были достоверно повышенными: IL-2/IL-4 – в 1,45 раза ( $p < 0,05$ ), IL-1 $\beta$ /IL-4 – в 1,44 раза ( $p < 0,05$ ), TNF/IL-4 – в 1,24 раза ( $p < 0,05$ ), IL-6/IL-4 – в 1,35 раза ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных циррозом печени (ЦП), ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, до начала лечения выявлен дисбаланс ЦК в сыворотке крови – существенное увеличение провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и умеренное повышение концентрации противовоспалительного ЦК (IL-4). Использование в комплексе лечения больных ЦП, обусловленным HCV-инфекцией, комбинации реамберина и циклоферона способствует нормализации уровня изученных показателей ЦПК. Это можно считать патогенетически значимым в плане предупреждения дальнейшего прогрессирования цирротических изменений печени у пациентов с данной патологией.

## ВЫВОДЫ

1. До начала лечения у больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, отмечается повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ЦК) в сыворотке крови на фоне незначительного повышения уровня противовоспалительного ЦК IL-4.
2. Коэффициенты, которые характеризуют соотношения ЦК в крови с провоспалительной и противовоспалительной активностью, до начала лечения пациентов, находившихся под наблюдением, были достоверно выше нормы.
3. Комбинация реамберина и циклоферона способствует более быстрому достижению клинико-биохимической ремиссии, а в патогенетическом плане – нормализации цитокинового профиля крови (ЦПК) больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией.
4. У больных основной группы, получавших общепринятые препараты (комбинацию ИФН- $\alpha$  в дозе 1 – 3 млн МЕ ежедневно совместно с рибавирином по 600 – 800 мг в сутки в течение 4 месяцев), на момент

завершения лечения сохраняются нарушения со стороны показателей цитокинового профиля крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. Альберти, *Современная гастроэнтерология*, № 2 (28), 45 – 53 (2006).
2. О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Т. Е. Козырева, *Современная гастроэнтерология*, № 4 (54), 71 – 76 (2010).
3. О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, *Цирроз печени и его осложнения*, Киев (2011).
4. Ф. И. Ершов, О. И. Киселев, *Интерфероны и их индукторы*, Гэотар-Медиа, Москва (2005).
5. А. В. Змызгова, *Проблемы вирусных гепатитов в клинике*, Москва (2005).
6. С. Ю. Карпов, П. Е. Крель, *Клин. мед.*, № 1, 14 – 19 (2005).
7. И. С. Киреева, И. Г. Чудова, В. П. Ермоленко, *Окружающая среда и здоровье*, № 3, 33 – 36. (2007).
8. И. Э. Кушнир, *Современная гастроэнтерология*, № 1 (45), 86 – 92 (2009).
9. В. И. Лучшев, В. И. Санин, *Рос. мед. журн.*, № 3, 40 – 45 (2004).
10. Н. О. Пентюк, Н. В. Харченко, В. В. Харченко, *Современная гастроэнтерология*, № 4 (54), 71 – 76 (2010).
11. *Реамберин (пострегистрационные клинические испытания 1999 – 2005 гг.)*, А. Д. Лавлинский (ред.), Ст-Петербург (2005).
12. Я. А. Соцкая, В. М. Фролов, *Украинский медицинский альманах*, 13(6), 143 – 146 (2010).
13. Я. А. Соцкая, В. М. Фролов, *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*, Киев; Луганск (2010), 2(98), 272 – 286.
14. В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, *Украинский медицинский альманах*, № 9(4), 162 – 166 (2006).
15. В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, *Украинский медицинский альманах*, № 10 (6), 151 – 156 (2007).
16. В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. Киев; Луганск (2011), 2 (104), 111 – 119.
17. В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, *Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований*, ВМедА, СПб. (2005).
18. A. Kosh, J. S. Cross, *C. B. M. J.*, 334, 54 – 55 (2007).

Поступила 25.01.12

## CLINICAL EFFICIENCY OF REAMBERIN – CYCLOFERON COMBINATION IN TREATMENT OF HEPATIC CIRRHOSIS ASSOCIATED WITH CHRONIC HCV INFECTION

V. M. Frolov, Ya. A. Sotskaya, and O. V. Kruglova

Lugansk State Medical University, Lugansk, 91045, Ukraine

The clinical efficiency of a reamberin and cycloferon combination for the treatment of hepatic cirrhosis (HC) associated with chronic HCV infection has been studied. Immunological investigation of patients carried out before the treatment revealed a significant increase in the level of proinflammatory cytokines (CK) in serum, whereas the level of anti-inflammatory CK changed rather insignificantly. Use of the reamberin – cycloferon combination provided faster clinical-biochemical remission and, in respect of the pathogenetic state, ensured normalization of the CK profile in the blood. Based on these data, it can be considered as pathogenetically proved and clinically feasible and promising to use the reamberin – cycloferon combinations for a complex treatment of patients with HC associated with chronic HCV-infection.

**Key words:** Hepatic cirrhosis; chronic HCV infection; reamberin; cycloferon; cytokines