

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, КОТОРЫМ ПРОТИВОПОКАЗАНА ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ

Верба Н. В. (natashenkav311085@mail.ru)

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Обследованы 125 пациентов с хроническим гепатитом С с противопоказаниями к интерферонотерапии. 62 пациентам назначали базисную терапию (контрольная группа), 63 – амиксин IC и бициклол (основная группа). У пациентов основной группы установлены более раннее восстановление содержания продуктов ПОЛ, нормализация активности аминотрансфераз, улучшение показателей фиброза печени и повышение качества жизни.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противопоказания, лечение.

Чем далее мы от открытия в 1989 г. вируса гепатита С (HCV), тем больше вопросов, касающихся патогенеза и лечения этого заболевания остается без ответа. HCV значительно чаще, чем другие вирусы гепатитов, является причиной возникновения хронического гепатита, цирроза печени, на основе которого развивается гепатоцеллюлярная карцинома. Сегодня мы, фактически, говорим о пандемии гепатита С, которая по своим масштабам и числу инфицированных лиц в 5 раз превосходит распространение ВИЧ-инфекции [1]. В США и странах Европы вирус гепатита С является этиологическим агентом в 20% случаев острого гепатита, 70% – хронического гепатита, 40% – цирроза печени, 65% – первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Более 30% производимых в мире трансплантаций печени причинно связаны с HCV [2]. Проблеме лечения хронического гепатита С (ХГС) посвящено достаточное количество разнообразных научных исследований, что свидетельствует об отсутствии единой концепции в отношении эффективных методов терапии, которые обеспечивают излечение пациента, предупреждение развития рецидивов [3]. Современные методы лечения вирусных гепатитов – это сочетание противовирусной и патогенетической терапии. К сожалению, интерферонотерапия часто сопровождается нежелательными побочными эффектами, что в 15-20% случаев требует отмены препарата. Доказано, что к рекомбинантным интерферонам могут вырабатываться антиинтерфероновые антитела, которые нейтрализуют препараты и снижают эффект лечения. К тому же при отсутствии развитой системы медицинского страхования особую роль приобретают фармакоэкономические аспекты современной интерферонотерапии, т. к. длительные курсы лечения требуют значительных экономических затрат, не гарантируя положительного эффекта [4]. На сегодняшний день достаточно большую группу составляют пациенты, которым комбинированная противовирусная терапия противопоказана. К противопоказаниям назначения интерферона относят: аутоиммунный гепатит, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, психические расстройства, декомпенсированный цирроз печени, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет и т. д. Сегодня актуальным является поиск, разработка и внедрение в практику препаратов, которые объединяют противовирусную активность с иммуномодулирующим эффектом. Перспективным в этом направлении является использование в медицинской практике препаратов, принадлежащих к группе индукторов эндогенного интерферона, которые стимулируют синтез эндогенного интерферона в организме пациента и не приводят к выработке аутоантител к собственному интерферону [5].

Цель исследования: изучить эффективность патогенетического лечения пациентов с ХГС, которым противопоказана интерферонотерапия.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 125 пациентов с ХГС с противопоказаниями к интерферонотерапии. Среди обследованных было 68 мужчин и 57 женщин. Возраст пациентов от 24 до 60 лет, в среднем $46,7 \pm 2,4$ лет. Диагноз ХГС подтверждали обнаружением в сыворотке крови пациентов специфических маркеров гепатита С (aHCV, aHCV-IgM, aHCVNS3, aHCVNS4, aHCVNS5) с помощью иммуноферментного метода. Вирусологическое исследование включало определение RNA HCV и генотипирование методом ПЦР. В соответствии с классификацией хронических гепатитов (Международный конгресс гастроэнтерологов, Лос-Анджелес, 1994) у 63 пациентов диагностировали слабо выраженную (активность АлАТ составляла в среднем $2,02 \pm 0,02$ ммоль/ч·л, АсАТ – $1,28 \pm 0,01$ ммоль/ч·л), а у 62 – умеренно выраженную (активность АлАТ составляла в среднем $4,08 \pm 0,03$ ммоль/ч·л, АсАТ – $2,81 \pm 0,02$ ммоль/ч·л) активность ХГС. 32 пациента со слабо выраженной и 31 – с умеренно выраженной активностью ХГС составили основную группу. Таким пациентам назначали индуктор эндогенного интерферона амиксин IC (№ UA/2559/01/02 от 06.11.2014) по 0,125 г два дня подряд в неделю, в течение 5 недель, проводили 5 курсов лечения с месячным перерывом между ними; бициклол (№ UA/1736/01/01 от 27.06.2014) по 0,05 г трижды в день, 6 мес., потом по 0,025 г трижды в день, в течение 6 месяцев. Контрольную группу составил 31 пациент со слабо выраженной и 31 – с умеренно выраженной активностью ХГС, которым назначали базисную терапию, включавшую гепатопротекторы, ферментные препараты, поливитамины. В сыворотке крови и эритроцитах у пациентов определяли содержание начального и конечного продуктов ПОЛ: малонового диальдегида (МДА) по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили (1977) и диеновых конъюгатов (ДК) с помощью метода, предложенного И.Д. Стальной (1977). Исследования проводили до начала терапии, через 1, 6 и 12 мес. лечения. О степени фиброза печени (ФП) судили по результатам ФиброСкан. Качество жизни (КЖ) пациентов с ХГС оценивали при помощи опросника Short Form Medical Outcomes Study (SF-36), характеризующего субъективную оценку пациентами своего состояния. Опросник SF-36 включал 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни (КЖ). Все шкалы формировали два показателя: физическое (PH) и душевное (MH)

благополучие. Для оценки полученных результатов обследованы 30 здоровых лиц. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Office Professional Plus 2010, Stat Plus 2009 и таблиц Microsoft Excel. Формировали вариационные ряды, для каждого из которых рассчитывали среднюю арифметическую (M), среднее квадратическое отклонение (σ), среднюю ошибку средней арифметической (m). С помощью критерия Стьюдента-Фишера (t) оценивали вероятность разницы средних величин в группах сравнения (p).

Результаты и обсуждение

При проведении обследования в сыворотке крови и эритроцитах у пациентов со слабо и умеренно выраженной активностью ХГС установлено повышение содержания продуктов ПОЛ – ДК и МДА (таблица 1).

Однако кратность увеличения уровня ДК и МДА в сыворотке и эритроцитах крови была разной у пациентов с разной степенью активности ХГС. Так, при проведении первичного обследования пациентов со слабо выраженной активностью ХГС концентрация МДА и ДК в сыворотке крови превышала физиологические показатели в 1,7 и 1,2 раза, в эритроцитах – в 2,1 и 1,5, соответственно ($p < 0,001$). У пациентов с умеренно выраженной активностью гепатита содержание МДА в сыворотке крови повышалось в 2,1 раза, ДК – в 1,3 раза, а в эритроцитах – в 2,6 и 1,9 раза, соответственно, по сравнению с показателями, установленными у здоровых лиц ($p < 0,001$). При проведении статистического исследования установлена прямая выраженная корреляционная связь между активностью АлАТ и содержанием ДК ($r = 0,964$),

активностью АлАТ и уровнем МДА ($r = 0,956$), что свидетельствует, на наш взгляд, о непосредственном участии продуктов перекисидации в механизмах цитолиза гепатоцитов у пациентов с ХГС. До начала лечения в группе пациентов с ХГС со слабо выраженной активностью гепатита по результатам ФиброСкан установлены следующие данные: степень фиброза F1 – у 23 (36,5%) пациентов, F2 – у 18 (28,6%), F3 – у 6 (9,5%), F4 (цирроз печени в стадии компенсации) – у 4 (6,3%), признаки фиброза не выявлены (F0) у 12 (19,0%) пациентов. В группе пациентов с умеренно выраженной активностью ХГС степень фиброза F1 отмечали у 16 (25,8%) пациентов, F2 – у 22 (35,5%), F3 – у 13 (20,9%), F4 (цирроз печени в стадии компенсации) – у 6 (9,7%), признаки фиброза не выявлены (F0) у 5 (8,1%) пациентов. КЖ – комплексная составляющая, которая свидетельствует не только о физическом здоровье пациента, но и учитывает его психологическое состояние. При использовании опросника SF-36 нами выявлено снижение показателей КЖ у обследованных пациентов с ХГС. Так, при первичном обращении показатели РН и МН у пациентов со слабо выраженной активностью ХГС были ниже, чем у здоровых обследованных, на 21,46% и 36,26%, соответственно ($p < 0,001$). В группе пациентов с умеренно выраженной активностью ХГС показатель РН снижился на 32,02%, а МН – на 46,24% ($p < 0,001$). При статистической обработке установлена обратная выраженная корреляционная связь между интенсивностью процессов фиброобразования в печени пациентов с ХГС и РН ($r = -0,844$) и степенью ФП и МН ($r = -0,872$). Т. е. на фоне прогрессирования фиброза в печени у пациентов с ХГС существенно снижается их КЖ. Проводимое лечение

сопровождалось изменением показателей ПОЛ, ФиброСкан и КЖ у всех обследованных пациентов с ХГС. Однако полученные результаты различались при разных способах терапии. Так, активность аминотрансфераз у пациентов со слабо и умеренно выраженной активностью ХГС, получавших лечение с использованием амиксина IC и бициклола, снижалась уже после I курса лечения. Через 6 мес. от начала лечения активность АлАТ и АсАТ нормализовалась у 26 (81,2%) пациентов со слабо выраженной и у 23 (74,2%) – с умеренно выраженной активностью гепатита. К моменту окончания терапии показатели цитолиза гепатоцитов достигали нормальных значений у 30 (93,7%) пациентов со слабо выраженной и у 28 (90,3%) – с умеренно выраженной активностью гепатита, соответственно. Через 12 мес. лечения нормальная активность АлАТ и АсАТ отмечена лишь у 17 (53,1%) пациентов со слабо выраженной активностью ХГС и у 15 (48,4%) – с умеренно

Таблица 1. – Динамика показателей ПОЛ у пациентов с ХГС в зависимости от активности гепатита и способа лечения, (M \pm m)

Период наблюдения	АлАТ, ммоль/ч·л	АлАТ, ммоль/ч·л	МДА, мкмоль/л		ДК, мкмоль/л	
			сыворотка	эритроциты	сыворотка	эритроциты
Пациенты со слабо выраженной активностью гепатита контрольной группы (n=32)						
До лечения	2,02 \pm 0,02*	1,08 \pm 0,02*	8,22 \pm 0,11*	14,17 \pm 0,38*	15,04 \pm 0,43*	29,88 \pm 0,89*
Через 6 мес.	1,86 \pm 0,01*	1,05 \pm 0,01*	4,83 \pm 0,12*	10,60 \pm 0,32*	12,04 \pm 0,41	24,87 \pm 0,81*
Через 12 мес.	0,92 \pm 0,01*	0,83 \pm 0,01*	4,75 \pm 0,05	6,87 \pm 0,13	12,00 \pm 0,38	20,47 \pm 0,76
Пациенты с умеренно выраженной активностью гепатита контрольной группы (n=31)						
До лечения	4,06 \pm 0,01*	2,03 \pm 0,02*	10,02 \pm 0,06*	17,42 \pm 0,12*	18,30 \pm 0,61*	38,30 \pm 0,67*
Через 6 мес.	2,33 \pm 0,02*	0,83 \pm 0,06*	6,38 \pm 0,05*	14,25 \pm 0,09*	13,73 \pm 0,77*	33,40 \pm 0,85*
Через 12 мес.	1,30 \pm 0,01*	0,63 \pm 0,06*	4,80 \pm 0,05	7,12 \pm 0,10	11,72 \pm 0,51	22,21 \pm 0,74
Пациенты со слабо выраженной активностью гепатита основной группы (n=31)						
До лечения	2,12 \pm 0,02**	1,06 \pm 0,01**	8,22 \pm 0,11*	14,17 \pm 0,38**	15,04 \pm 0,43**	29,88 \pm 0,89**
Через 6 мес.	0,73 \pm 0,01**	0,49 \pm 0,01**	5,97 \pm 0,10**	13,79 \pm 0,39**	14,01 \pm 0,10**	26,22 \pm 0,74**
Через 12 мес.	0,69 \pm 0,01**	0,48 \pm 0,01**	5,28 \pm 0,05**	12,54 \pm 0,45**	13,49 \pm 0,13**	25,11 \pm 0,50**
Пациенты с умеренно выраженной активностью гепатита основной группы (n=31)						
До лечения	4,07 \pm 0,02**	2,03 \pm 0,02**	10,02 \pm 0,06**	17,42 \pm 0,12**	17,12 \pm 0,15**	38,30 \pm 0,67**
Через 6 мес.	1,02 \pm 0,01**	0,55 \pm 0,01**	9,33 \pm 0,06**	16,75 \pm 0,08**	16,07 \pm 0,51**	35,12 \pm 0,52**
Через 12 мес.	0,69 \pm 0,01**	0,43 \pm 0,01**	6,81 \pm 0,08**	12,55 \pm 0,12**	13,61 \pm 0,52**	28,88 \pm 0,92**
Здоровые (n=30)						
	0,68 \pm 0,01	0,46 \pm 0,01	4,79 \pm 0,09	6,74 \pm 0,11	11,68 \pm 0,61	20,51 \pm 0,62

Примечания:

- * – разниця достоверна по сравнению с показателями у здоровых лиц ($p < 0,001$);
- ** – разниця достоверна по сравнению с показателями у пациентов основной группы ($p < 0,001$).

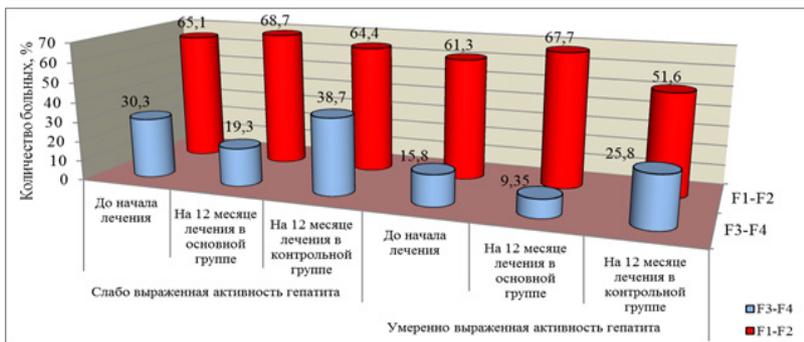


Рисунок 1. – Динамика индекса фиброза печени у пациентов с ХГС в зависимости от активности гепатита

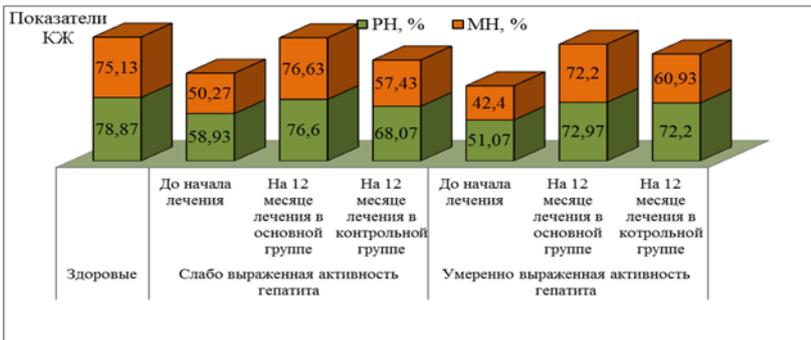


Рисунок 2. – Динамика показателей КЖ у пациентов с ХГС в зависимости от активности воспалительного процесса в печени и способа лечения

выраженной активностью ХГС, которым назначали базисную терапию. Также в сыворотке крови и в эритроцитах обследованных пациентов установлено снижение содержания продуктов ПОЛ. Однако кратность уменьшения содержания ДК и МДА была разной и зависела от активности патологического процесса в печени и способа лечения. Так, у пациентов со слабо выраженной активностью гепатита основной группы на 6 месяце лечения происходила нормализация уровня МДА и ДК в сыворотке крови, отмечено и значительное снижение в эритроцитах (в 1,7 и 1,2 раза, соответственно) ($p < 0,001$). На 12 месяце лечения содержание МДА и ДК и в сыворотке, и в эритроцитах соответствовало содержанию у здоровых лиц. В контрольной группе у этих пациентов диагностировано снижение уровня МДА и ДК в сыворотке в 1,4 и 1,0 раза, соответственно, на 6 месяце, что превышало аналогичные показатели у пациентов основной группы в 1,2 раза ($p < 0,001$). На 12 месяце уровень ДК и МДА в сыворотке основной группы был ниже, чем до начала лечения, в 1,6 и 1,1 раза, но выше, чем у здоровых, в 1,1 и 1,2 раза, соответственно ($p < 0,001$). В эритроцитах у пациентов, которые получали базисную терапию, значительное снижение содержания МДА и ДК установлено лишь на 12 месяце (в 1,1 и 1,2 раза, соответственно) ($p < 0,001$). В основной группе у пациентов с умеренно выраженной активностью гепатита на 6 месяце лечения наблюдалось снижение уровня МДА и ДК в сыворотке крови – в 1,6 и 1,3 раза и в эритроцитах – в 1,7 и 1,2 раза, соответственно, с нормализацией на 12 месяце ($p < 0,001$). У пациентов в контрольной группе диагностировано снижение уровня МДА и ДК в сыворотке в 1,1 раза на 6 месяце, что превышало аналогичные показатели у пациентов основной группы в 1,5 и 1,2 раза, соответственно ($p < 0,001$). На 12 месяце уровень ДК и МДА в сыворотке у пациентов с

умеренно выраженной активностью гепатита в контрольной группе был ниже, чем до начала лечения, в 1,5 и 1,3 раза, но выше, чем у здоровых, в 1,4 и 1,2 раза, соответственно ($p < 0,001$). В эритроцитах у пациентов контрольной группы значительное снижение содержания МДА и ДК установлено лишь на 12 месяце (в 1,4 и 1,3 раза, соответственно) ($p < 0,001$). Нормализации содержания продуктов ПОЛ в сыворотке и эритроцитах пациентов контрольной группы с умеренно выраженной активностью гепатита не наблюдалось. При определении степени фиброза через 6 месяцев от начала лечения у пациентов, которым назначали базисную терапию, значительных изменений не наблюдалось.

Через 12 мес. лечения признаки начального фиброза, по данным ФиброСкан, отмечали у 10 (32,2%), умеренного фиброза – у 10 (32,2%), выраженного фиброза – у 5 (16,1%), цирроза – у 3 (9,7%) пациентов со слабо выраженной активностью ХГС. У пациентов с ХГС после окончания лечения с использованием амиксина IC и бидиклола установлены следующие показатели фиброза: F1 – у 10

(31,2%), F2 – у 12 (37,5%), F3 – у 2 (6,25%) и F4 – у 1 (3,1%) пациента. Следовательно, при назначении предложенного лечения увеличивалось количество пациентов со стадией фиброза F1-F2 и уменьшалось количество пациентов с продвинутыми стадиями. Такая же динамика показателя фиброза под влиянием проводимой терапии наблюдалась у пациентов с умеренно выраженной активностью ХГС. Если до начала лечения стадии F1-F2 диагностировали у 61,3% пациентов, то после его завершения – у 51,6% пациентов контрольной группы и у 67,7% пациентов основной группы. Соответственно изменялось количество пациентов со стадией фиброза F3-F4: до начала лечения – 29,0%, после общепринятой терапии – 38,7%, после предложенной нами терапии – 19,3%. Интересными, на наш взгляд, были результаты КЖ, полученные при использовании опросника SF-36. И базисная терапия, и лечение с использованием амиксина IC и бидиклола сопровождалось улучшением КЖ пациентов по их субъективной оценке. Если у пациентов основной группы показатель КЖ повышался преимущественно за счет MN – самооценки психического здоровья, характеризующего настроение, то в контрольной группе пациентов с ХГС на КЖ оказывали влияние и MN, и PH.

Следует отметить, что при использовании базисной терапии показатель КЖ к концу 6 месяца достиг своего наивысшего значения у пациентов с ХГС и сохранялся на этом уровне до окончания наблюдения (65,13% – у пациентов со слабо выраженной и 58,40% – у пациентов с умеренно выраженной активностью гепатита). В основной группе пациентов с ХГС показатель КЖ возрастал в течение всего периода наблюдения. Через 12 мес. лечения показатель КЖ в этой группе составлял 76,60% при слабо выраженной активности ХГС и 76,63% – при умеренно выраженной активности ХГС.

Выводы

1. У пациентов с ХГС с противопоказаниями к интерферонотерапии имеет место интенсификация процессов ПОЛ, выраженность которой зависит от активности воспалительного процесса в печени.
2. Лечение с использованием амиксина IC и бичиклола способствует более раннему восстановлению

активности аминотрансфераз, нормализации уровня продуктов ПОЛ, улучшению качества жизни пациентов с ХГС.

3. Назначение амиксина IC и бичиклола является эффективным и патогенетически обоснованным для пациентов с ХГС, у которых имеются противопоказания к интерферонотерапии.

Литература

1. Scottish Executive. Hepatitis C: Proposed action plan in Scotland. [cited 11 Jun 2013]. Available from url: <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2005/06/14134528/45302//>.
2. Craxi A., Pawlotsky J.-M., Weledemeyer H., Bjoro R., Flisiak R., Fornis X., Mondelli M., Peck-Radosavljevic M., Rosenberg W., Sarrazin C. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection / European Assotiation for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. – 2011. – Vol. 55. – P. 245-264.
3. Баранова И. П., Афтаева Л. Н., Краснова Л. И. и др. Противовирусная эффективность различных форм интерферона в терапии хронического гепатита С // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8. – № 2. – С. 13–16.
4. Боброва, I. A. Хронічний гепатит С: небажані явища противірусної терапії та їх корекція // Сучасна гастроентерологія. – 2011. - № 2(70). – С. 72-81.
5. Ткаченко, В. Д. Вирусный гепатит С: Когда интерфероны противопоказаны // Инфектология. – 2012. – С. 3-6.
6. Деева, Э. Г. Противовирусные препараты: интерфероны и индукторы интерферонов / Э. Г. Деева, О. И. Киселев // Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. О. И. Киселева, Л. М. Цибаловой, В. И. Покровского. М.: ООО "Издательство" Медицинское информационное агентство". – 2012. — С. 338–345.

Literatura

1. Scottish Executive. Hepatitis C: Proposed action plan in Scotland. [cited 11 Jun 2013]. Available from url: <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2005/06/14134528/45302//>.
2. Craxi A., Pawlotsky J.-M., Weledemeyer H., Bjoro R., Flisiak R., Fornis X., Mondelli M., Peck-Radosavljevic M., Rosenberg W., Sarrazin C. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection / European Assotiation for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. – 2011. – Vol. 55. – P. 245-264.
3. Baranova I. P., Aftaeva L. N., Krasnova L. I. et al. Antiviral efficacy of various forms of interferon therapy in chronic hepatitis C // Infectious diseases. – 2010. - Vol. 8. - № 2. - P. 13-16.
4. Bobrova I. A. Chronic hepatitis C: undesirable effects of antiviral therapy and their correction // Modern gastroenterology. – 2011. - № 2 (70). - P. 72-81.
5. Tkachenko V. D. Viral hepatitis C. When interferons are contraindicated // Infectology. - 2012. - P. 3-6.
6. Deeva E. G. Antiviral drugs: interferons and interferon inducers / E. G. Deeva, O. I. Kiselev // Flu: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. Ed. O. I. Kiseleva, L. M. Tsibalova, V. I. Pokrovsky. M.: ООО "Publishing" Medical News Agency". - 2012. - P. 338-345.

**PATHOGENETIC THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WHOM
INTERFERON THERAPY IS CONTRAINDICATED**

Verba N. V.

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The study involved 125 patients with chronic hepatitis C with contraindications to interferon. 62 patients received standard treatment (control group), 63 were given amiksin IC and biciklol (a study group). Patients of the main group established earlier recovery of POL products, normalization of transaminases, improvement of liver fibrosis and to improve the quality of life.

Keywords: chronic hepatitis C, contraindications, treatment.

Поступила: 01.10.2015

Отрецензирована: 09.10.2015