

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.151.514-06:616.36-002]-085-008.9-074

С.В. Игнатъев, Е.П. Ивашкина, С.И. Ворожцова, Л.Н. Тарасова, Т.А. Чернова, М.А. Тимофеева

**ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ С ПОСТТРАНСФУЗИОННЫМ ГЕПАТИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕПАТОТРОПНУЮ ТЕРАПИЮ ГЕПТРАЛОМ**

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров

Обследовано 128 больных гемофилией в возрасте от 1 до 71 года (Me 32). Гемофилия А выявлена у 109 (85,2%) человек, гемофилия В – у 19 (14,8%). У 77 (60%) взрослых пациентов обнаружены маркеры вирусов гепатитов С и В, из них у 64% выявлены признаки нарушения функций печени – достоверное повышение уровней АСТ, АЛТ, общего и прямого билирубина, мочевины и креатинина при отсутствии каких-либо клинических проявлений. Обнаруженные изменения послужили обоснованием для проведения гепатотропной терапии препаратом гептрал, действующим веществом которого является адеметионин. После 2 нед его внутривенного введения отмечена тенденция к нормализации содержания билирубина и значимое снижение активности аминотрансфераз, уровни которых все же оставались выше физиологической нормы, что требовало назначения препарата и продолжения лечения в амбулаторных условиях. Длительное восстановление функциональной активности клеток печени требует дальнейшего поиска более эффективных схем терапии.

Ключевые слова: гемофилия; гепатит; биохимия крови; гептрал.

S.V. Ignatyev, E.P. Ivashkina, S.I. Vorozhova, L.N. Tarasova, T.A. Chernova, M.A. Timofeyeva

THE DYNAMICS OF BIOCHEMICAL BLOOD INDICATORS IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA AND POST-TRANSFUSION HEPATITIS RECEIVING HEPATOTROPIC THERAPY

The sample of 128 patients with hemophilia aged from 1 to 71 years (Me 32) was examined. The study established that 109 patients (85.2%) had hemophilia A and 19 patients (14.8%) had hemophilia B. In 77 adult patients (60%) markers of viruses of hepatitis C and B were detected and the signs of disorders of liver functions were established in 64% out of them. These signs included reliable increasing of levels of AST and ALT, total and conjugated bilirubin, urea and creatinine and absence of any clinical manifestations. The detected alterations served as a background for implementation of hepatotropic therapy with pharmaceutical Heptal. The ademetionin is the reactant of preparation. After two weeks of intravenous application of Heptal the tendency to normalization of content of bilirubin was established. The significant decrease of activity of aminotransferases was detected, nevertheless their levels still overridden physiological standard. This situation required to prescribe pharmaceutical and to continue treatment in out-patient conditions. The continuous repair of functional activity of hepatic cells requires further search of more effective schemes of therapy.

Key words: hemophilia; hepatitis; biochemistry of blood; Heptal.

**Введение.** Вынужденная и регулярная заместительная терапия гемофилии свежезамороженной плазмой и криопреципитатом до начала 2000-х годов являлась причиной высокой инфицированности вирусами гепатитов [1–3]. Частота посттрансфузионных вирусных гепатитов, по данным отечественных и зарубежных авторов, среди взрослых больных достигала 60–90% [1, 4–7], а среди детей – 41–56% [8, 9]. Создание и использование безопасных и эффективных концентратов факторов свертывания крови, прошедших высокую степень очистки (термическую и сольвентно-детергентную обработку, очищающую хроматографическую сепарацию и ультрафильтрацию), позволило изменить ситуацию. По результатам наших исследований [10], посттрансфузионные вирусные гепатиты у пациентов до 18 лет в данный момент выявлены лишь у 4,7%, а у детей до 16 лет случаев инфицирования вообще не было. Среди взрослых больных частота выявления маркеров вирусных гепатитов остается высокой и достигает 60%. Снижению инфицирования вирусами гепатитов также способствовала массовая

вакцинация против гепатита В, выявление ДНК и РНК возбудителей в крови доноров с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), карантинизация плазмы и внедрение в практику современных протоколов лечения (профилактических курсов).

Клинические проявления гепатита у больных гемофилией чаще всего отсутствуют в течение многих лет или минимально выражены, что затрудняет диагностику и обуславливает развитие вялотекущего хронического воспалительного процесса. Регулярные трансфузии компонентов и препаратов крови (свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, концентратов факторов свертывания и др.), а также токсинемия, частота которой существенно увеличивается при наличии других осложнений, например при резорбции гематом, являются пусковым механизмом активации аутоиммунных процессов, усиливающих цитолитический синдром. В связи с этим морфологические признаки поражения паренхимы печени могут быть весьма глубокими и часто необратимыми за счет разрастания соединительной ткани. Как правило, данные процессы у этой категории пациентов происходят постепенно и асимметрично; кроме того, они могут быть причиной формирования гепатоцеллюлярной карциномы [2, 9, 11].

С целью своевременного выявления обострения хронического процесса у больных гемофилией необходимо исследовать биохимические показатели крови, отражающие

Для корреспонденции:

Игнатъев Сергей Викторович, ст. науч. сотр.  
Адрес: 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72  
E-mail: feb74@yandex.ru

функциональное состояние печени, – активность трансаминаз (АЛТ, АСТ), обмен билирубина и содержание белка. Типичным для этой группы пациентов является волнообразная гиперферментация, показатели же белкового спектра крови долго сохраняются нормальными. Обнаружение РНК вирусов с помощью ПЦР необходимо для дифференциации гепатитов, выявления острой стадии заболевания и контроля эффективности противовирусного лечения [2, 12].

В настоящее время не полностью решены вопросы гепатотропной терапии гемофилии в связи с многообразием препаратов и схем их применения. Поэтому своевременная диагностика на основании биохимических показателей и создание наиболее эффективной схемы гепатотропной терапии у данного контингента больных остаются приоритетными задачами в плане увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

**Материалы и методы.** Обследовано 128 больных гемофилией в возрасте от 1 до 71 года (Me 32). Гемофилия А выявлена у 109 (85,2%) человек, гемофилия В – у 19 (14,8%). По степени тяжести заболевания пациенты, согласно международной классификации, были распределены следующим образом: тяжелая форма – 62 (48,4%) человека, среднетяжелая – 56 (43,8%) и легкая – 10 (7,8%). Вирусные гепатиты сопутствовали основной патологии у 60,2% больных. Диагноз гепатита был ранее верифицирован с помощью ПЦР; при поступлении пациентов в стационар маркеры гепатитов В и С (HBsAg и анти-HCV) в крови определяли посредством иммуноферментного анализа (ИФА).

Активность трансаминаз (АСТ, АЛТ), концентрацию билирубина, мочевины, креатинина, общего белка оценивали методом турбидиметрии с помощью аппарата Hitachi 902 и тест-систем фирмы “Roche”. Превышение уровней данных показателей относительно нормы у обследованных больных являлось показанием к назначению гепатотропной терапии, включающей применение препарата на основе адеметионина – гептрала (адеметионина 1,4-бутандисульфат). Его фармакологическое действие основано на восполнении дефицита адеметионина, который выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, принимая участие в реакциях трансметилирования, транссульфурирования, трансаминирования. Действующее вещество восстанавливает фосфолипидный состав клеточной мембраны, восполняет энергетический потенциал клетки, нормализует метаболические реакции в печени, стимулирует регенерацию клеток и пролиферацию гепатоцитов, уменьшает риск фиброобразования, способствует пассажу желчных кислот в желчевыводящую систему и их элиминации почками, снижает токсичность желчных кислот в гепатоците. Препарат вводили внутривенно в суточной дозе 400 мг в течение 14 дней 1 раз в день под контролем биохимических показателей крови.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с определением достоверности различий с помощью программ Microsoft Excel и Biostat 4.03. Для сравнения частот встречаемости признака применялись при нормальном распределении признака критерий Стьюдента (t-тест), при ненормальном – критерий Манна–Уитни (U-тест). Для количественных показателей рассчитывали медиану (Me), 1-й и 3-й квартили (Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>).

**Результаты и обсуждение.** Из 128 обследованных больных гемофилией маркеры вирусов гепатитов были обнаружены у 77 (60,2%) человек в возрасте от 16 до 71 года (Me 30,5). Анти-HCV выявлены у 67 (87%) пациентов, HBsAg – у 1 (1,3%), сочетание анти-HCV и HBsAg – у 9 (11,7%).

Анализ биохимических критериев показал, что у большинства больных (64%), инфицированных вирусами гепатитов, несмотря на отсутствие клинических проявлений, имелись признаки несостоятельности функциональной активности печени. У 37 (48%) пациентов отмечено повышение содержания общего билирубина сыворотки крови (норма до 18,8 мкмоль/л); у 27 (35%) оно сочеталось с увеличением уровня прямого билирубина (норма до 5,1 мкмоль/л). У

33 (43%) человек выявлен повышенный уровень АЛТ (> 41 ед/л) и у такого же количества – АСТ (> 38 ед/л).

В табл. 1 представлены результаты исследования биохимических показателей крови у больных гемофилией, инфицированных и не инфицированных вирусами гепатитов.

Согласно данным табл. 1, у больных с маркерами вирусов гепатита отмечено достоверное повышение уровней АСТ, АЛТ, общего билирубина и его прямой фракции, мочевины, креатинина; содержание же общего белка не имело значимых различий. Это свидетельствует о наличии гепатодепрессивного синдрома и нарушении функциональной активности печени, несмотря на отсутствие клинических проявлений.

Группу больных, получавших гепатотропную терапию, составили 28 пациентов в возрасте от 32 до 65 лет (Me 42), из них 26 больных гемофилией А и 2 – гемофилией В. Тяжелая форма заболевания была у 16 (57,2%) человек, среднетяжелая – у 10 (35,7%) и легкая – у 2 (7,1%). Эффективность терапии оценивали по биохимическим показателям крови до и после лечения. Полученные результаты отражены в табл. 2.

Согласно данным табл. 2, в группе обследованных больных до проведения гепатотропной терапии наибольшие изменения касались уровней АСТ и АЛТ. Так, показатели этих аминотрансаминаз в сыворотке крови превышали нормальные значения в 1,8 и 2,3 раза соответственно. Выявлено повы-

Таблица 1

**Биохимические показатели крови у больных гемофилией**

| Показатель                 | Больные без маркеров вирусов гепатитов (n = 51) |                                 | Больные с маркерами вирусов гепатитов (n = 77) |                                 |
|----------------------------|---|---------------------------------|--|---------------------------------|
|                            | X±m   | Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> | X±m  | Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> |
| Общий билирубин, мкмоль/л  | 10,6±0,9  | 7,1; 11,9                       | 16,2±1,0***                                    | 11; 19,9                        |
| Прямой билирубин, мкмоль/л | 2,2±0,4   | 0,6; 3,2                        | 3,65±0,3*                                      | 1,9; 4,6                        |
| АСТ, ед/л                  | 25,5±1,8  | 19; 29                          | 37,07±3,5**                                    | 20,9; 45,5                      |
| АЛТ, ед/л                  | 12,2±0,8  | 8,5; 13,5                       | 51,7±7,3***                                    | 16,7; 71                        |
| Мочевина, ммоль/л          | 4,3±0,2   | 3,3; 4,9                        | 5,1±0,2***                                     | 4,5; 5,6                        |
| Креатинин, мкмоль/л        | 46,5±2,6  | 31,3- 56,8                      | 74,7±2,0***                                    | 63,8; 86,5                      |
| Общий белок, г/л           | 76,8±1,4  | 70; 78                          | 76,7±0,6                                       | 73; 80,3                        |

Примечание. \* – p < 0,05, \*\* – p < 0,01, \*\*\* – p < 0,001 – достоверность различий показателей между группами.

Таблица 2

**Биохимические показатели крови у больных гемофилией до и после гепатотропной терапии (X±m)**

| Показатель                 | Норма     | До лечения (n = 28) | После лечения (n = 28) |
|----------------------------|-----------|---------------------|------------------------|
| Общий билирубин, мкмоль/л  | ≤ 18,8    | 21,4±1,9            | 17,4±1,3               |
| Прямой билирубин, мкмоль/л | ≤ 5,1     | 5,8±1,1             | 4,0±0,6                |
| АСТ, ед/л                  | ≤ 38      | 66,5±10,0           | 43,3±4,3*              |
| АЛТ, ед/л                  | ≤ 41      | 93,0 ± 8,3          | 71,5 ± 6,4*            |
| Общий белок, г/л           | 66–87     | 79,3 ± 1,4          | 75,3 ± 1,3*            |
| Креатинин, мкмоль/л        | 62–106    | 81,2 ± 2,8          | 75,2 ± 3,4             |
| Мочевина, ммоль/л          | 2,14–7,14 | 5,4 ± 0,2           | 5,0 ± 0,3              |

Примечание. \* – p < 0,05 – достоверность различий показателей между группами.

шение концентрации общего и прямого билирубина. Уровни общего белка, креатинина и мочевины оставались в пределах физиологических величин. После курса гепатотропной терапии наблюдалось достоверное снижение уровней АСТ, АЛТ, общего белка по сравнению с исходными значениями. Отмечена тенденция к нормализации содержания билирубина в сыворотке крови.

**Выводы.** 1. У большинства больных гемофилией с наличием маркеров вирусов гепатитов наблюдался синдром цитолиза и внутрипеченочного холестаза.

2. Через 2 нед после гепатотропной терапии гептралом установлено достоверное снижение уровней АСТ, АЛТ и общего белка; концентрация билирубина снижалась до нормальных величин.

3. Несмотря на 2-недельный курс применения гепатопротектора, действующим веществом которого является адеметионин, биохимические показатели цитолиза печеночной клетки оставались выше нормальных величин, что требовало назначения и продолжения лечения в амбулаторных условиях.

4. Длительное восстановление функциональной активности клеток печени требует дальнейшего поиска более эффективных схем терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гарезина О.В. Особенности клинических проявлений и оптимизация терапии у больных с врожденными коагулопатиями, инфицированных вирусами гепатитов С и В: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2004.
2. Мамаев А.Н. Коагулопатии: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
3. Chisholm M., Arthur M., Neilson R., Wallington A. Hepatitis C in haemophilia. *J. Haemophilia*. 1998; 4 (3): 255.
4. Ивашкина Е.П., Игнат'ев С.В., Ворожцова С.И., Назарова Е.Л., Тарасова Л.Н. Инфицированность вирусами гепатитов пациентов с наследственными геморрагическими диатезами. *Вестник гематологии*. 2012; 8 (4): 55–6.
5. Стрельцов А.Г. Особенности течения вирусного гепатита С у больных гемофилией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2005.
6. Posthouwer D., Plug I., Van Der Bom J.G. Hepatitis C infection among Dutch hemophilia patients: a nationwide cross-sectional study of prevalence and antiviral treatment. *J. Hemophilia*. 2005; 11: 270–5.
7. Wilde J.T. HIV and HCV coinfection in haemophilia. *J. Haemophilia*. 2004; 10 (1): 1–8.
8. Перина Ф.Г. Вирусный гепатит С и В у детей и подростков, больных гемофилией. *Уральский медицинский журнал*. 2007; 5: 9–11.
9. Яценко Е. А., Мазурин А. В., Якунина Л. Н., Рейзис А. Р., Плахута Т. Г., Сосков Г. И. и др. Частота и клинические особенности вирусного гепатита С у детей, страдающих гемофилией. *Гематология и трансфузиология*. 2001; 46 (1): 28–9.
10. Игнат'ев С.В., Ивашкина Е.П., Ворожцова С.И., Назарова Е.Л., Тимофеева М.А. Посттрансфузионный вирусный гепатит у больных гемофилией детского возраста. *Вестник гематологии*. 2012; 8 (1): 46–7.
11. Журавлева И.А., Антропова С.В. Поражение гепатобилиарной системы у детей, больных гемофилией. В кн.: Материалы Международной итоговой конференции им. Н.И. Пирогова. М.; 2003: 55–6.
12. Игнат'ев С.В., Ивашкина Е.П., Ворожцова С.И., Назарова Е.Л., Тимофеева М.А. Гемостазиологические и биохимические показатели у больных гемофилией с посттрансфузионным гепатитом. *Вестник службы крови России*. 2012; 3: 45–9.

#### REFERENCES

1. Garegina O.V. Clinical presentations and optimize therapy in patients with congenital coagulopathies, are infected with hepatitis C and B: Diss. St. Petersburg; 2004. (in Russian)
2. Mamaev A.N. Coagulopathy. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (in Russian)
3. Chisholm M., Arthur M., Neilson R., Wallington A. Hepatitis C in haemophilia. *J. Haemophilia*. 1998; 4 (3): 255.
4. Ivashkina E.P., Ignat'ev S.V., Vorozhtsova S.I., Nazarova E.L., Tarasova L.N. Hepatitis B virus infection in patients with hereditary hemorrhagic diathesis. *Vestnik gematologii*. 2012; 8 (4): 55–6. (in Russian)
5. Strel'tsov A.G. Features of the course of hepatitis C in patients with haemophilia: Diss. St. Petersburg; 2005. (in Russian)
6. Posthouwer D., Plug I., Van Der Bom J.G. Hepatitis C infection among Dutch hemophilia patients: a nationwide cross-sectional study of prevalence and antiviral treatment. *J. Hemophilia*. 2005; 11: 270–5.
7. Wilde J.T. HIV and HCV coinfection in haemophilia. *J. Haemophilia*. 2004; 10 (1): 1–8.
8. Perina F.G. Hepatitis C and B in children and adolescents with hemophilia. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 5: 9–11. (in Russian)
9. Yatsenko E. A., Mazurin A. V., Yakunina L. N., Reyzis A. R., Plakhuta T. G., Soskov G. I. et al. The frequency and clinical characteristics of hepatitis C in children with hemophilia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2001; 46 (1): 28–9. (in Russian)
10. Ignat'ev S.V., Ivashkina E.P., Vorozhtsova S.I., Nazarova E.L., Timofeeva M.A. Post-transfusion hepatitis in patients with haemophilia in children. *Vestnik gematologii*. 2012; 8 (1): 46–7. (in Russian)
11. Zhuravleva I.A., Antropova S.V. Defeat hepatobiliary system in children with hemophilia. In.: Proceedings of the International Conference final to them. N.I. Pirogov. Moscow; 2003: 55–6. (in Russian)
12. Ignat'ev S.V., Ivashkina E.P., Vorozhtsova S.I., Nazarova E.L., Timofeeva M.A. Hemostatic, and biochemical parameters in patients with hemophilia with post-transfusion hepatitis. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2012; 3: 45–9. (in Russian)

Поступила 29.04.13