

Использование лозартана у больных с хроническими гепатитами в зависимости от стадии фиброза печени

✉ И.Л. Кляритекая, Е.И. Стилиди

Кафедра терапии и семейной медицины Факультета последипломного образования Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, Симферополь

В статье приведены результаты исследования по изучению влияния лозартана (Лориста, KRKA) на фиброгенез у больных с хроническими вирусными гепатитами В и С, неалкогольным стеатогепатитом, алкогольным гепатитом. Выявлено, что лозартан повышает эффективность базисной терапии и уменьшает выраженность фиброза печени.

Ключевые слова: вирусный гепатит, неалкогольный стеатогепатит, алкогольный гепатит, фиброз печени, лозартан, индекс PGAA.

Введение

В настоящее время большое внимание уделяется разработке неинвазивных маркеров фиброза, обладающих специфичностью к ткани печени, а также внедрению новых схем терапии, влияющих на фиброгенез при **хронических гепатитах (ХГ)**.

Индекс PGAA является сывороточным биомаркером фиброза, сочетающим протромбиновый индекс, уровень **γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ)**, **аполипопротеина А1 (АпоА1)** и **α_2 -макроглобулина**. Хотя этот тест был разработан для пациентов с алкогольной болезнью печени, он обладает высокими диагностическими возможностями для выявления фиброза печени у больных с вирусными гепатитами и неалкогольной жировой болезнью печени.

Большую роль в развитии воспаления и фиброза печени у больных ХГ играют провоспалительные цитокины. Результаты ряда исследований свидетельствуют о нарушениях в продукции **фактора некроза опухоли α (ФНО- α)** и **интерлейкина-6 (ИЛ-6)**, которые возникают уже на ранних

стадиях развития острого и хронического патологического процесса в печени и часто предшествуют изменению функционального состояния органа, занимая одно из ведущих мест в патогенезе заболевания.

Антифибротическая терапия неотрывно связана с этиологическим и патогенетическим лечением ХГ. В большинстве случаев препараты для устранения этиологических факторов гепатитов препятствуют образованию фиброза. Однако по-прежнему идет поиск лекарственных средств с направленным антифибротическим действием. Перспективным представляется использование с этой целью блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана, который уже продемонстрировал свой эффект в некоторых исследованиях.

Всё изложенное диктует необходимость изучения антифибротического действия лозартана в рамках его влияния на индекс PGAA и уровни провоспалительных цитокинов.

Цель исследования: оценить антифибротическое действие лозартана у больных ХГ разной этиологии.

Контактная информация: Стилиди Елена Игоревна, aleandreval@gmail.com

Таблица 1. Индекс PGAA: диапазон значений от 0 до 16

Баллы	Протромбиновое время, %	ГГТ, ЕД/л	АпоА1, мг/дл	α_2 -макроглобулин, г/л
0	≥80	<20	≥200	<1,25
1	70–79	20–49	175–199	1,25–1,74
2	60–69	50–99	150–174	1,75–2,24
3	50–59	10–199	125–149	2,25–2,74
4	<50	≥200	<125	≥2,75

Материал и методы

В исследование было включено 50 пациентов, часть из которых находилась на лечении в гастроэнтерологическом отделении Крымского республиканского учреждения “Клиническая больница им. Н.А. Семашко”, а часть проходила лечение амбулаторно. У 19 человек имел место **хронический вирусный гепатит В (ХВГВ)** или ХВГС, у 16 – **неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)**, у 15 – **алкогольный гепатит (АГ)**. Средний возраст больных $43,98 \pm 1,63$ года, отношение мужчин и женщин 3 : 2. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц.

Критерии включения в исследование: лица в возрасте ≥18 лет с диагнозом ХВГВ или ХВГС, НАСГ, АГ. Из исследования были исключены пациенты с диагнозом аутоиммунного поражения печени, ВИЧ-инфекцией; пациенты с артериаль-

ным давлением ниже 110/70 мм рт. ст.; беременные и кормящие женщины.

Программа обследования пациентов включала: оценку жалоб и анамнестических сведений; физикальный осмотр; общеклиническое исследование периферической крови; исследование биохимических показателей крови; определение маркеров аутоиммунного гепатита методом иммуноферментного анализа; определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; определение ФНО- α , ИЛ-6, α_2 -макроглобулина, АпоА1 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Для оценки выраженности фиброза использовали индекс PGAA (табл. 1).

Стадии фиброза определяли в соответствии с индексом PGAA: 0 баллов – F0; 1–3 балла – F1; 4–7 баллов – F2; 8–11 баллов – F3; 12–16 баллов – F4. Наиболее часто встречались стадии F2 – у 20 человек (40%) и F1 – у 12 человек (24%); у 10 больных (20%) имела место стадия F3 и у 8 (16%) – стадия F0.

Больные были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы (n = 20) получали базисную терапию: подгруппа больных с ХВГВ или ХВГС – противовирусную терапию согласно общепринятым протоколам (European Association for the Study of the

Таблица 2. Структура распределения больных, включенных в исследование (n = 50)

Группа	Нозология	Стадия фиброза			
		F0	F1	F2	F3
1-я	Всего (мужчины/женщины)	3 (2/1)	6 (3/3)	6 (4/2)	5 (3/2)
	ХВГВ или ХВГС (n = 7)	1	2	2	2
	НАСГ (n = 7)	1	3	1	2
	АГ (n = 6)	1	1	3	1
2-я	Всего (мужчины/женщины)	5 (5/0)	6 (3/3)	14 (8/6)	5 (2/3)
	ХВГВ или ХВГС (n = 12)	2	2	6	2
	НАСГ (n = 9)	2	1	4	2
	АГ (n = 9)	1	3	4	1

Таблица 3. Динамика уровней ФНО- α и ИЛ-6 у больных ХГ в зависимости от этиологии заболевания и стадии фиброза печени на фоне лечения ($M \pm m$)

Нозология, стадия фиброза	ФНО- α , пг/мл		ИЛ-6, пг/мл	
	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 30)	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 30)
До лечения				
ХВГВ или ХВГС	73,00 \pm 15,58*	85,59 \pm 10,18*	54,04 \pm 13,38*	72,20 \pm 12,53*
НАСГ	64,90 \pm 14,29*	56,12 \pm 10,81*	47,70 \pm 7,67*	36,71 \pm 6,56*
АГ	83,70 \pm 3,17*	93,50 \pm 14,48*	65,33 \pm 11,18*	70,77 \pm 14,43*
F0	26,77 \pm 10,23*	32,92 \pm 8,29*	40,47 \pm 5,79*	24,34 \pm 5,47*
F1	49,75 \pm 2,16*	62,37 \pm 4,97*	36,28 \pm 5,93*	50,03 \pm 8,00*
F2	60,63 \pm 6,95*	86,82 \pm 8,54*	55,95 \pm 8,62*	62,77 \pm 9,21*
F3	108,98 \pm 11,19*	123,88 \pm 16,91*	85,88 \pm 13,72*	106,60 \pm 23,08*
После лечения				
ХВГВ или ХВГС	57,93 \pm 12,99*	54,62 \pm 5,46*	43,09 \pm 11,41*	51,18 \pm 5,93*
НАСГ	50,24 \pm 9,95*	40,78 \pm 7,36*	36,23 \pm 5,09*	26,49 \pm 5,09*
АГ	64,65 \pm 3,10*	52,10 \pm 6,95*	56,17 \pm 8,72*	41,52 \pm 5,60*
F0	22,93 \pm 9,10	22,72 \pm 5,16	33,27 \pm 7,37*	18,66 \pm 5,15
F1	41,83 \pm 2,81*	40,97 \pm 4,34*	28,07 \pm 5,31*	40,48 \pm 7,66*
F2	48,80 \pm 6,28*	56,94 \pm 5,01*	48,77 \pm 7,99*	42,11 \pm 4,48*
F3	82,50 \pm 10,84*	66,96 \pm 4,37*	66,28 \pm 11,36*	60,10 \pm 9,02*

Примечание. В контрольной группе уровень ФНО- α составил 18,69 \pm 2,03 пг/мл, ИЛ-6 – 15,4 \pm 1,72 пг/мл.
* Разница с контрольной группой достоверна ($p < 0,01$).

Liver); подгруппа с НАСГ – урсодезоксихолевую кислоту 30 мг/кг/сут и аторвастатин 20 мг/сут; подгруппа с АГ – адеметионин 800 мг внутривенно в течение 14 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1600 мг/сут. Больные 2-й группы (n = 30) получали базисную терапию (в зависимости от этиологии заболевания) и лозартан 50 мг (Лориста, KRKA) ежедневно. В табл. 2 представлена структура распределения больных по группам.

Период контролируемого лечения вышеуказанными препаратами составил 24 нед. Эффективность лечения оценивали по динамике основных клинических синдромов и лабораторных показателей.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного пакета Statistica 6.

Результаты и обсуждение

В обеих группах преобладали пациенты с умеренно выраженным фиброзом печени. Более чем у половины обследованных был выявлен фиброз печени стадии F2–F3. В ходе исследования у всех больных были обнаружены повышенные уровни ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови в сравнении с показателями контрольной группы ($p < 0,01$).

При повторном обследовании после завершения лечения у пациентов обеих групп отмечалось улучшение общего состояния, существенное уменьшение частоты и выраженности жалоб, характеризующих наличие обострения ХГ. В процессе лечения наблюдалась положительная динамика функциональных проб печени. В обеих группах имело место снижение биохимических показателей, наиболее значительное во 2-й группе. При дополнительном ис-

пользовании в схеме лечения ХГ лозартана наблюдался более выраженный антицитолитический эффект и уменьшение воспалительного процесса.

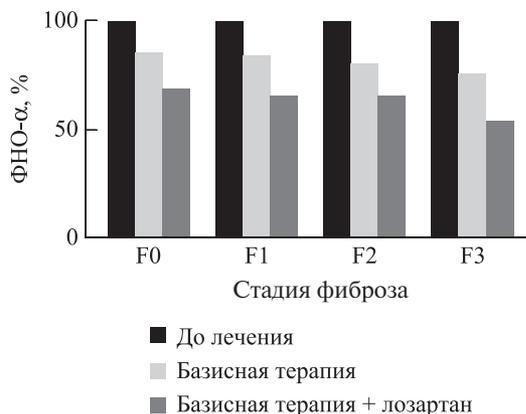
Динамика изученных иммунологических показателей существенно различалась у пациентов 1-й и 2-й групп (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных обеих групп концентрация ФНО- α и ИЛ-6 возрастала в зависимости от стадии фиброза печени. Так, у больных со стадией F0 уровень ФНО- α и ИЛ-6 был значительно ниже, чем у пациентов со стадией F1–F3. Степень повышения уровня провоспалительных цитокинов также зависела от этиологии заболевания; наибольшие их концентрации были обнаружены в крови у больных АГ.

После завершения курса терапии у больных 2-й группы отмечались более выраженные сдвиги в сторону нормализации содержания сывороточных цитокинов. Кроме того, были выявлены различия в степени снижения уровня сывороточных цитокинов при разных стадиях фиброза печени (рисунок).

При сравнительном анализе результатов исследования было установлено, что при дополнительном включении лозартана в схему лечения ХВГВ и ХВГС, НАСГ и АГ уровень ФНО- α снижался на 15–22% больше, чем при использовании только базисных препаратов. Сходная тенденция была обнаружена и в отношении ИЛ-6. Только при стадии F1 средняя концентрация ИЛ-6 после применения лозартана превысила на 3,8% значения этого показателя после базисной терапии.

Из представленных данных отчетливо видно, что на фоне применения лозартана у больных с различными стадиями фиброза печени (F1–F3) отмечалось более выраженное снижение концентрации провоспалительных цитокинов, чем при использовании базисной терапии. Снижение концентрации ФНО- α и ИЛ-6 ассоциировано с уменьшением стадии фиброза печени. В пользу этого утверждения свидетель-



ствует прямая корреляционная связь между стадией фиброза после лечения и уровнями ФНО- α ($r = 0,72$; $p < 0,01$) и ИЛ-6 ($r = 0,50$; $p < 0,01$).

В ходе исследования получены доказательства того, что у пациентов, получающих лозартан, в большем проценте случаев наблюдается регресс фиброза печени. Так, на фоне базисной терапии уменьшение выраженности фиброза наблюдалось в 29,4% случаев, а дополнительное применение лозартана увеличивало данный показатель до 52,0%.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что для лечения ХВГВ и ХВГС, НАСГ и АГ целесообразно использование базисных препаратов в комбинации с лозартаном, что позволяет добиться высоких показателей положительного ответа на лечение и расширяет возможности терапии ХГ у больных с продвинутыми стадиями фиброза печени.

Выводы

1. Базисное лечение с дополнительным назначением лозартана оказывает положительный эффект на клинические, биохимические и иммунологические показатели у больных ХГ, что проявляется улучшением общего состояния, исчезновением клини-

ческих симптомов болезни, снижением уровня печеночных проб и сывороточной концентрации ФНО- α и ИЛ-6.

2. Применение лозартана (препарат Лориста) в дозе 50 мг/сут в течение 6 мес повышает эффективность базисной тера-

пии и уменьшает выраженность фиброза печени при ХВГВ и ХВГС, НАСГ, АГ.

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

The Use of Losartan in Patients with Chronic Hepatitis Depending on the Stage of Liver Fibrosis

I.L. Klyaritskaya and E.I. Stilidi

The study was aimed to investigate the effect of losartan on fibrogenesis in patients with chronic viral hepatitis B and C, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic hepatitis. Losartan improved efficiency of basic therapy and reduced the severity of liver fibrosis.

Key words: viral hepatitis, nonalcoholic steatohepatitis, alcoholic hepatitis, liver fibrosis, losartan, PGAA index.



Продолжается подписка на журнал **“Лечебное дело”** – периодическое учебное издание РНИМУ

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

Подписной индекс 20832.