

**С.В.Игнатъев, Е.П.Ивашкина, С.И.Ворожцова, М.А.Тимофеева,  
Т.А.Чернова, Л.Н.Гарасова**  
**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕПАТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ  
БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСАМИ  
ГЕПАТИТОВ**

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА  
России»

Больные гемофилией, получающие регулярное лечение препаратами крови, относятся к группе повышенного риска инфицирования вирусами гепатитов. По нашим данным частота выявления маркеров вирусов гепатитов до настоящего времени остается высокой и достигает 60% у взрослых больных и 4,7% - у детей до 18 лет [1].

Следует отметить, что клинические проявления гепатита у больных гемофилией чаще всего отсутствуют в течение многих лет или минимально выражены; это затрудняет диагностику и обуславливает развитие вялотекущего хронического воспалительного процесса. При этом морфологические признаки поражения паренхимы печени могут быть весьма глубокими и часто необратимыми за счет разрастания соединительной ткани или формирования гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, регулярные трансфузии компонентов и препаратов крови, токсемия, которая увеличивается в разы при резорбции гематом, являются пусковыми механизмами активации аутоиммунных процессов, что усиливает цитолитический синдром и ведет к фиброзу [2,3,4].

При развитии хронического гепатита С в биохимическом анализе крови типичным признаком является волнообразная гиперферментация, однако показатели белкового спектра крови долго сохраняются нормальными [1,3]. Самая большая опасность вирусного гепатита С (ВГС) в том, что наблюдается высокая частота перехода воспалительного процесса паренхимы печени в цирроз, а затем возможна и малигнизация. Кроме того, в настоящее время нет вакцины против гепатита С (НСV); её создание затруднено вследствие частой мутации вируса, о чем свидетельствует высокая частота хронизации ВГС и возможность реинфекции. Обнаружение RNA-НСV с помощью ПЦР необходимо для дифференциации гепатита С от других форм гепатитов, контроля эффективности противовирусного лечения и выявления острой стадии заболевания или реактивации НCV.

Таким образом, своевременная диагностика и создание наиболее эффективной схемы гепатотропной терапии у больных гемофилией, инфицированных вирусами гепатитов, остаются приоритетной задачей в плане увеличения продолжительности и улучшения качества их жизни.

Цель работы – оценить эффективность гепатотропной терапии у больных гемофилией, инфицированных НCV, по результатам биохимических показателей крови.

В качестве гепатопротекторов применяли препараты на основе адеметионина (гептрал) и фосфотидилхолина (фосфоглив). Гепатотропную терапию получали 48 пациентов в возрасте от 16 до 71 года (Me – 37 лет); гемофилия А была у 43, гемофилия В – у 5. Тяжелая форма заболевания диагностирована у 28 лиц, среднетяжелая – у 18, легкая – у 2. Во всех случаях ВГС сопутствовал основной патологии. Группу сравнения составили пациенты с гемофилией, не инфицированные вирусами гепатитов. Эффективность гепатотропной терапии оценивали по биохимическим показателям крови (активности аспартат- и аланинаминотрансфераз – АсАТ и АлАТ, концентрации билирубина, мочевины, креатинина, общего белка), которые исследовали до и после проведенного курса терапии гепатопротекторами.

Группу больных, получавших гептрал, составили 28 человек (Me – 41 год). Гемофилия А была у 25 пациентов, гемофилия В – у 3; у 15 лиц установлена тяжелая форма, у 11 – среднетяжелая и у 2 – легкая.

Непосредственно перед введением лиофилизат действующего вещества гептрала растворялся в специально прилагаемом растворе и вводился больным гемофилией внутривенно, медленно в курсовой дозе 400 мг 1 раз в день в течение 14 дней. Контроль биохимических показателей крови проводился на 15 сутки применения препарата; результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Биохимические показатели крови у больных гемофилией до и после терапии гептралом (M±m)

Показатели, норма	Группа сравнения (n=61)	Больные до лечения (n=28)	Больные после лечения (n=28)
Общий билирубин, до 18,8мкмоль/л	10,6±0,9	21,4 ± 1,9***	17,4 ± 1,3***
Прямой билирубин, до 5,1мкмоль/л	2,2±0,4	5,8 ± 1,1**	4,0 ± 0,6*
АсАТ, до 38 ед/л	25,5±1,8	66,5 ± 10,0***	43,3 ± 4,3***,x
АлАТ, до 41 ед/л	12,2±0,8	93,0 ± 8,3***	71,5 ± 6,4***,x
Общий белок, 66-87 г/л	76,8±1,4	79,3 ± 1,4	75,3 ± 1,3 <sup>x</sup>
Креатинин, 62-106 мкмоль/л	46,5±2,6	81,2 ± 2,8***	75,2 ± 3,4***
Мочевина, 2,14-7,14 ммоль/л	4,3±0,2	5,4 ± 0,2***	5,0 ± 0,3*

Примечание: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 – критерии достоверности между результатами группы сравнения и инфицированных

больных до и после терапии;  $x - p < 0,05$  - достоверность отличий показателей больных до и после применения гептрала.

Установлены статистически значимые изменения концентраций общего и прямого билирубина, креатинина, мочевины и уровня АсАТ и АлАТ в группах больных гемофилией, как до, так и после терапии адеметионином относительно группы сравнения. Однако следует отметить, что после проведенного курса лечения концентрации общего и прямого билирубина снизились до нормальных величин.

Динамика биохимических показателей до и после курса терапии гептралом отражена на рисунке 1.

После внутривенного применения гептрала наблюдалось достоверное снижение активности ферментов печени – АсАТ и АлАТ от исходного на 34,6% и 23,4% соответственно. Полученные результаты считаем лишь удовлетворительными, так как уровень ферментов оставался выше референтных значений. Достоверное снижение концентрации белка не сопровождалось никакими клиническими проявлениями.

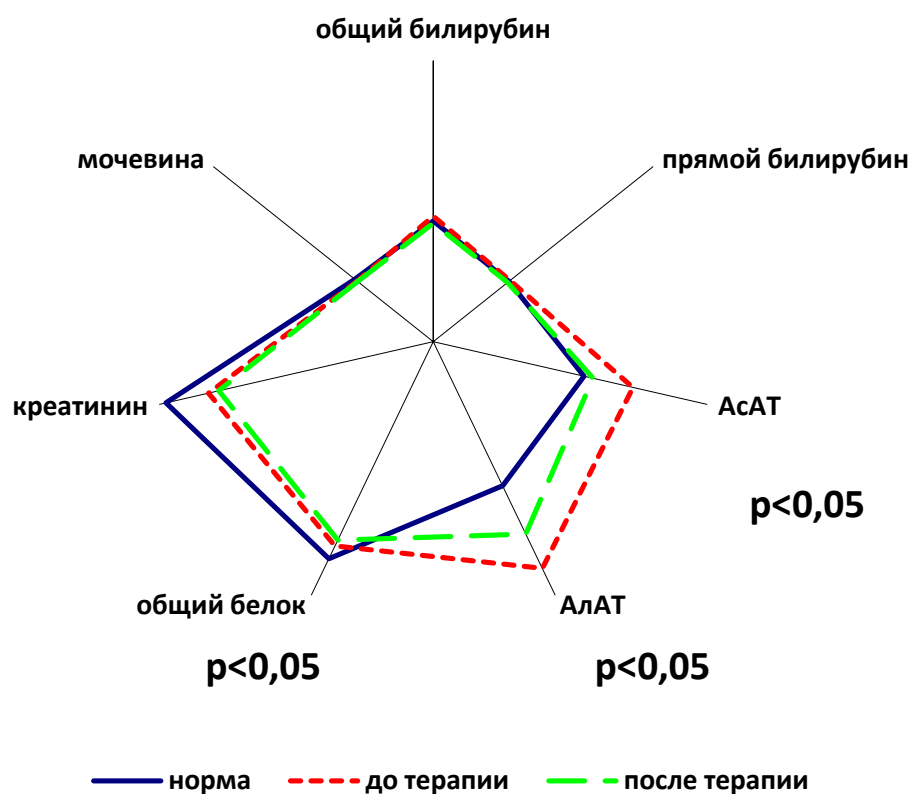


Рисунок 1. Динамика биохимических показателей до и после курса терапии гептралом.

Группу больных гемофилией, инфицированных HCV, получавших фосфоглив, составили 20 человек (Me – 33 года). Гемофилия А была у 18 пациентов, гемофилия В – у 2; у 13 лиц отмечена тяжелая форма и у 7 –

среднетяжелая. В соответствии с инструкцией по применению, препарат вводился внутривенно в дозе 2,5г 2 раза в день в течение 10 дней. Контроль показателей биохимического анализа крови проводили на 11 сутки; результаты исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Биохимические показатели крови у больных гемофилией до и после терапии фосфогливом (M±m)

Показатели, норма	Группа сравнения (n=61)	Больные до лечения (n=20)	Больные после лечения (n=20)
Общий билирубин, до 18,8 мкмоль/л	10,6±0,9	20,4 ± 1,8***	15,4 ± 1,3***, x
Прямой билирубин, до 5,1 мкмоль/л	2,2±0,4	4,8 ± 0,8*	3,8 ± 0,6**
АсАТ, до 38 ед/л	25,5±1,8	59,2 ± 10,3*	31,3 ± 2,9 <sup>x</sup>
АлАТ, до 41ед/л	12,2±0,8	98,0 ± 14,8***	52,7 ± 4,7*** xxx
Общий белок, 66-87 г/л	76,8±1,4	77,0 ± 1,2	72,9 ± 1,1*, x
Креатинин, 62-106 мкмоль/л	46,5±2,6	84,7 ± 4,1***	82,0 ± 4,3***
Мочевина, 2,14-7,14 ммоль/л	4,3±0,2	4,9 ± 0,4	4,6 ± 0,3

Примечание: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 – критерии достоверности между результатами группы сравнения и больных до и после терапии; x - p<0,05; xxx - p<0,001 – достоверность отличий показателей больных до и после применения фосфоглива.

До применения фосфоглива у пациентов выявлены достоверно высокие концентрации общего и прямого билирубина, креатинина и увеличение уровней активности АсАТ и АлАТ. После терапии отмечено статистически значимое снижение значений всех перечисленных показателей и общего белка по отношению к группе сравнения; при этом уровни общего и прямого билирубина и АсАТ достигали референтных значений.

Динамика биохимических показателей до и после курса терапии фосфогливом отражена на рисунке 2.

После десятидневного курса внутривенного применения фосфоглива наблюдалось достоверное снижение активности печеночных ферментов – АсАТ и АлАТ от исходного на 47,2% и 46,3% соответственно; концентрация общего билирубина уменьшилась до нормальных значений и составила 14,6% от исходного. Полученные результаты можно считать только удовлетворительными, так как уровень АлАТ оставался выше

референтных значений. Достоверное снижение концентрации белка не имело никаких клинических проявлений.

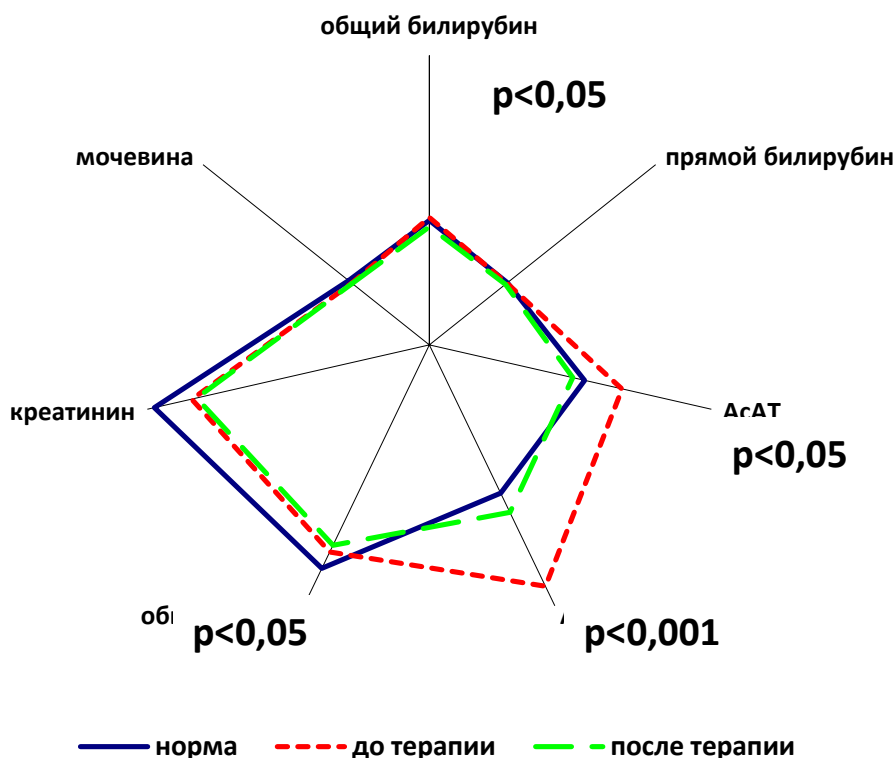


Рисунок 2. Динамика биохимических показателей до и после курса терапии фосфогливом.

Сравнительная эффективность двух схем терапии, гептралом и фосфогливом, на основании исследования биохимических показателей представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Биохимические показатели крови у больных гемофилией после терапии гептралом и фосфогливом ( $M \pm m$ )

Показатели, норма	Гепатопротекторы	
	гептрал (n=28)	фосфоглив (n=20)
Общий билирубин, до 18,8 мкмоль/л	17,4 ± 1,3	15,4 ± 1,3
Прямой билирубин, до 5,1 мкмоль/л	4,0 ± 0,6	3,8 ± 0,6
АсАТ, до 38 ед/л	43,3 ± 4,3	31,3 ± 2,9*
АлАТ, до 41 ед/л	71,5 ± 6,4	52,7 ± 4,7*
Общий белок, 66-87 г/л	75,3 ± 1,3	72,9 ± 1,1
Креатинин, 62-106 мкмоль/л	75,2 ± 3,4	82,0 ± 4,3
Мочевина, 2,14-7,14 ммоль/л	5,0 ± 0,3	4,6 ± 0,3

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – достоверность отличий биохимических показателей крови после курса терапии гептралом и фосфогливом.

Выявлены достоверно значимые различия уровней активности АсАТ и АлАТ между группами больных, получавших гептрал и фосфоглив. Следует отметить, что нежелательных и побочных явлений, требующих отмены препарата, ни в одной из групп выявлено не было.

Результаты изменений биохимических показателей крови больных гемофилией, инфицированных вирусом гепатита С, после курса терапии гептралом и фосфогливом отражены на рисунке 3.

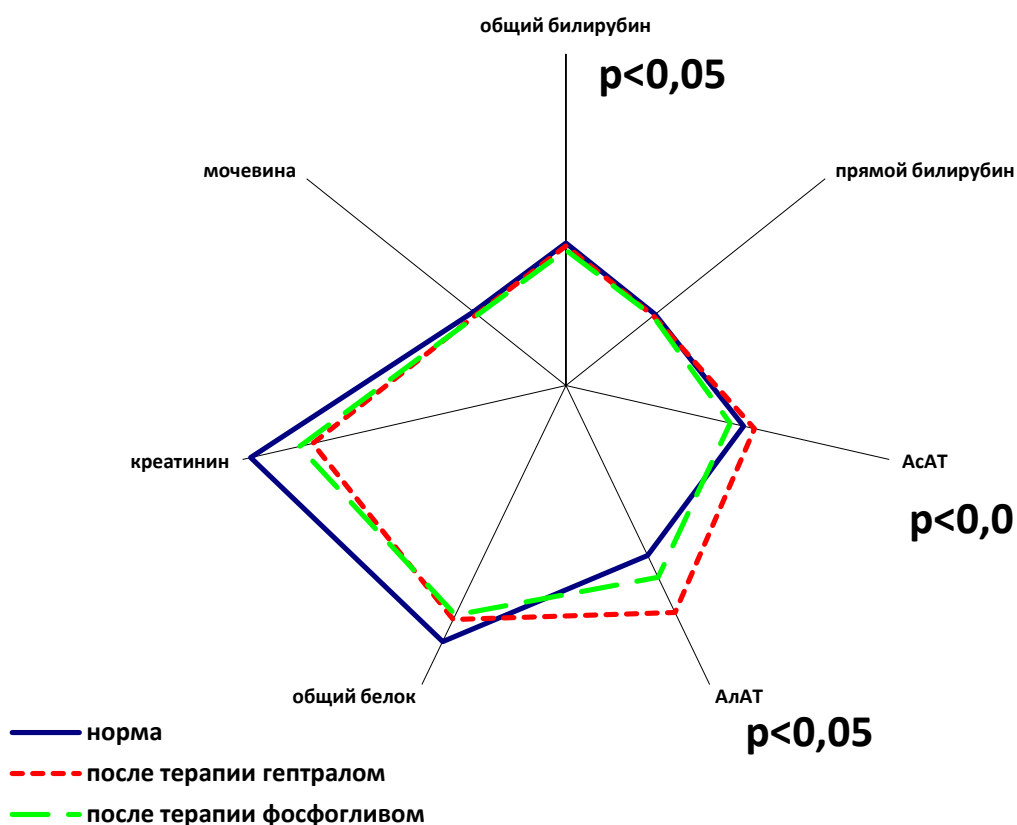


Рисунок 3. Выраженность изменений биохимических показателей крови больных гемофилией, инфицированных вирусом гепатита С, после курсов терапии гептралом и фосфогливом.

При применении фосфотидилхолина отмечено достижение более быстрого (на 10 сутки) и значимого эффекта – нормализации концентрации общего билирубина, активности АсАТ и снижения уровня АлАТ.

Процентное соотношение изменений данных параметров после проведенного гепатотропного лечения представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Динамика снижения уровней общего билирубина, АсАТ и АлАТ после курса терапии гептралом и фосфогливом

Показатели	Снижение в сравнении с исходным уровнем, %	
	Терапия гептралом	Терапия фосфогливом
Общий билирубин	18,7	14,6
АсАТ	34,6	47,2

АлАТ	23,4	46,3
------	------	------

Таким образом, доказана эффективность применявшихся препаратов с целью купирования гепатодепрессивного синдрома у больных гемофилией с хроническим посттрансфузионным вирусным гепатитом С; более быстрые и значимые результаты были достигнуты у пациентов, получающих фосфоглив.

#### Список литературы

1. Игнатъев 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 .- С. 45-49.
2. Стрельцов А.Г. Особенности течения вирусного гепатита С у больных гемофилией / автореф. дис... канд. мед., наук – СПб, 2005. – 24с.
3. Яценко Е.А. Мазурин А.В., Якунина Л.Н., Рейзис А.Р., Плахута Т.Г., Сосков Г.И. Частота и клинические особенности вирусного гепатита С у детей, страдающих гемофилией // Гематология и трансфузиология.- 2001.- Т. 46; № 1. - С. 28 – 29.
4. 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 // Hemophilia.- 2005. - Vol. 11. -P. 270-275.