

исследования осуществлялись в Центральной научно-исследовательской лаборатории КГМУ (зав. лаб. — д.м.н., профессор А. П. Киясов).

Результаты исследования и их обсуждение

Как правило, причиной обращения пациентов к врачу в половине случаев являлось случайное выявление маркеров ВГС. Треть пациентов, имея незначительные жалобы, не связывали нарушения самочувствия с заболеванием печени. Причем большая часть жалоб выявлялась при тщательном целенаправленном опросе больного. С этой целью нами был разработан специальный тест-опросник.

Большинство клинических симптомов ХГС неспецифичны и наблюдаются при хронических заболеваниях другой этиологии. Однако, выделение признаков астенизации, диспепсического синдрома в так называемый синдром «малой печеночной недостаточности» позволяет рассматривать их как печеночные проявления ХГС [2]. Наиболее частой была жалоба на слабость и быструю утомляемость — у 48,8% больных, в том числе у 13,7% из них — единственной. На тяжесть или боли в правом подреберье указывали 59 (35,1%) пациентов. Нередко обнаруживались жалобы диспепсического плана — снижение толерантности к жирной пище (33,3%), тяжесть и дискомфорт в эпигастрии (27,4%), нарушение стула (23,2%), отрыжка (19,1%). Из объективных данных печеночных проявлений чаще всех выявлялась гепатомегалия: при пальпаторном исследовании у 41,1% и при ультразвуковом — у 46,4% больных ХГС.

Из жалоб «внепеченочного» характера больные отмечали боли в суставах, сухость кожи (19,1%) и мышечную слабость (15,5%). В то же время у 30 (17,9%) пациентов отсутствовали клинические проявления болезни.

При хроническом вирусном гепатите, особенно в первые годы инфицирования, клинические признаки заболевания скудны, малорельефны и в ряде случаев «запаздывают» даже при тяжелых морфологических нарушениях. Поэтому роль лабораторных исследований велика и незаменима в оценке активности инфекционного процесса.

В наших наблюдениях диапазон лабораторных данных у больных ХГС достаточно вариабелен — от отсутствия изменений до выраженных сдвигов функциональных печеночных проб, иммунологических тестов, состава периферической крови.

При проведении анализа наибольший интерес вызывал показатель АЛТ, как один из самых демонстративных, простых и экономически оправданных в лабораторной практике. Во-первых, повышение этого показателя у больных ХГС является наиболее частым и порой единственным признаком неблагоприятного течения заболевания. Во-вторых, представлялось интересным сопоставить клинические проявления и морфологические изменения в печени с активностью АЛТ [2, 4, 5, 7].

Так, при первичном обследовании у 20,2% больных ХГС регистрировалась нормальная активность АЛТ и у 52,4% — превышающая норму не более чем в 3 раза. Тем не менее, у 27,4% пациентов обнаруживался повышенный уровень АЛТ более 3-х норм, в том числе у 11,9% — более 5-и норм.

Однако, при динамическом исследовании активности АЛТ (3-кратно не менее 6 мес., в среднем 12 мес. с интервалом обследования один раз в 2-3 мес.) лишь у 3,7% (6/163) больных ХГС наблюдались постоянно нормальные значения — не превышающие 1,5 нормы. В то же время у 23,9% (39/163) отмечались постоянно повышенные уровни АЛТ (от 1,5 до 12 норм в нашем исследовании). Большая часть пациентов (72,4%) имела волнообразную активность фермента — от нормальных величин и выше 1,5 нормы. Данный факт показывает нестабильность активности АЛТ во времени и нарастающую возможность ее «улавливания» при динамическом наблюдении [5, 6].

При сопоставлении клиники и активности АЛТ было выявлено, что из 30 больных с отсутствием клинической картины у 24 (14,4%) значения АЛТ (в динамике) носили волнообразный характер. В то же время только у 6 (3,9%) пациентов в период наблюдения активность данного фермента не отличалась от нормальных величин.

Функциональные пробы печени (включая АЛТ и АСТ) не всегда позволяют определить степень и характер повреждения паренхимы. Согласно современной классификации хронических гепатитов (Los Angeles, 1994) окончательный и полный диагноз гепатита должен отражать этиологию, степень активности и стадию заболевания. Морфологическая диагностика является единственным способом, позволяющим определить активность и стадию хронического гепатита.

По результатам морфологического исследования биоптатов печени (таблица 1) выявлялись признаки умеренного и тяжелого хронического гепатита у 62,7% больных ХГС и у 39,3% — фиброза.

Таблица 1. Результаты морфологического исследования печени больных хроническим вирусным гепатитом С

Активность гепатита по Knodell	Больные ХГС (n=51) абс./%
Хронический гепатит с минимальной активностью (1-3 балла)	-
Слабовыраженный хронический гепатит (4-8 баллов)	19/37,3
Умеренный хронический гепатит (9-12 баллов)	28/54,9
Тяжелый хронический гепатит (13-18 баллов)	4/7,8
Фиброз (в баллах)	
Нет — 0	31/60,7
Слабовыраженный (перипортальный) — 1	16/31,4
Умеренный (порто-портальные септы) — 2	3/5,9
Тяжелый (порто-центральные септы) — 3	1/2,0
Цирроз — 4	-

В данном исследовании мы сопоставили результаты морфологического исследования — ИГА и фиброз с динамическими наблюдениями активности АлАТ. При корреляционном анализе была выявлена высокая прямая корреляция между фиброзом и постоянно высоким уровнем АлАТ (r=0,8; p<0,05).

Таким образом, наблюдалось характерное для хронического вирусного гепатита С несоответствие слабовыраженной клинической картины с результатами лабораторных и морфологических исследований.

Несмотря на небольшие сроки течения болезни (до 5 лет) у подавляющего большинства больных (90,5%) при малосимптомных проявлениях заболевания в биоптатах печени обнаружены уже значительные морфологические нарушения. Так, среднетяжелая и тяжелая активность процесса в печени выявлена у 62,7%, сочетающаяся с фиброзом более чем у трети больных ХГС. При динамическом наблюдении практически у всех больных (96,1%) регистрировались повышенные значения АЛТ. Особого внимания заслуживают пациенты с постоянно высоким уровнем АЛТ как группа риска прогрессирования активности печеночного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита. / К. П. Майер. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 424 с.
2. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты. / С. Н. Соринсон. — СПб.: Теза, 1998. — 325 с.
3. Хазанов А. И. Клинические аспекты вирусных и алкогольных заболеваний печени. / А. И. Хазанов // Рос. Мед. вестн. — 2000. — № 1. — С. 4-11.
4. Игнатова Т. М. Естественное течение хронической HCV-инфекции. / Т. М. Игнатова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — Т. 12, № 2. — С. 20-30.
5. Хронический вирусный гепатит. / З. Г. Апросина, Т. М. Игнатова, Л. В. Козловская [и др.] — М.: Медицина, 2002. — 384 с.
6. Circulating HCV RNA, HCV genotype and liver histology in asymptomatic individuals reactive for anti-HCV antibody and their follow-up study. / T. Okanou, K. Yasui, S Sakamoto [et al.] // Liver. — 1996. — Vol. 16. — P. 241-247.
7. Hoofnagle J. H. Hepatitis C: the spectrum of disease. / J. H. Hoofnagle // Hepatology. — 1997. — Vol. 26. — P. 15-20.

Оценка эффективности и безопасности отечественных препаратов в противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С

А. И. ФАЗУЛЬЗЯНОВА, В. Х. ФАЗЫЛОВ, Д. Ш. ЕНАЛЕЕВА, Э. Г. ГАЙФУЛЛИНА, Ю. М. СОЗИНОВА.
Кафедра инфекционных болезней КГМУ.

Применение отечественных препаратов в противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов делает ее доступной для большинства пациентов.

Цель исследования: оценка эффективности и переносимости отечественных противовирусных препаратов α-ИФН (реаферон, интераль) и рибавирина (веро-рибавирин) в виде монотерапии (α-ИФН) и при их комбинации у больных хроническим гепатитом С (ХГС).

Методы исследования. Всем больным, как в ходе подготовки к лечению, так и на ее фоне, проводился целый комплекс исследований: ПЦР-детекция РНК ВГС и генотипирование, определение антител ВГС, функциональных проб печени (ФПП), протеинограммы, показателей периферической крови, иммунного статуса, ультразвукового исследования (УЗИ) гепатобиллярной зоны, морфологическое исследование биоптатов печени, исследование щитовидной железы: гормональный статус

(тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин свободный (Т4 св.), аутоантитела к тиреодной пероксидазе (АТПО), аутоантитела к тиреоглобулину (АТГ)), УЗИ.

Динамика обследований была следующей: определение показателей периферической крови и биохимических проб печени проводилось перед лечением, в дальнейшем 1 раз в месяц; ПЦР, иммунный статус, протеинограмма, обследование щитовидной железы — перед лечением, далее — 1 раз в 3 месяца; определение антител ВГС, УЗИ гепатобилиарной зоны — перед и в конце лечения.

Через 6 месяцев после окончания терапии исследования повторяли в полном объеме.

Общая характеристика больных. Под нашим наблюдением находилось 141 больной ХГС в возрасте от 18 до 48 лет. Преобладали пациенты в возрасте от 31 до 40 лет (52,5%), женского пола (54,6%), с предполагаемыми сроками инфицирования до 5 лет (79,5%), с 1в генотипом (47,5%) и высокой вирусной нагрузкой (48,2%).

По результатам морфологического исследования биоптатов печени, проведенных у 60 больных, в большинстве случаев отмечались умеренной активности гепатит — 9-12 баллов (53,3%) и отсутствие фиброза — 0 (56,6%).

Дизайн исследования: противовирусная терапия (ПВТ) больным ХГС проводилась отечественными препаратами.

Монотерапия была назначена 66 больным, комбинированная терапия проводилась у 75. Альфа-интерферон вводился ежедневно в высоких дозах по 5-6 млн. МЕ, веро-рибавирин назначался в дозе 1000-1200 мг/сутки с учетом массы тела. Курс лечения составил 12 месяцев.

Результаты исследования и их обсуждение. ПВТ сопровождалась развитием побочных явлений. Наиболее часто имели место гриппоподобный синдром (96,5%), слабость (89,4%), выпадение волос (69,5%), снижение массы тела (68,8%), сухость кожи (48,2%) и слизистых (37,6%). Развитие бактериальных инфекций (12,8%; например, лакунарной ангины, абсцесса молочной железы, бронхита, отита и др.) и аутоиммунного тиреоидита (12,1%), как и в случае других побочных реакций, не требовало прекращения лечения, происходила лишь коррекция доз лечения.

В ходе ПВТ у больных ХГС развивалась лейкопения, которая носила нейтрофильный характер и купировалась в большинстве случаев к 6 месяцам после окончания терапии (рис. 1).

Рисунок 1.

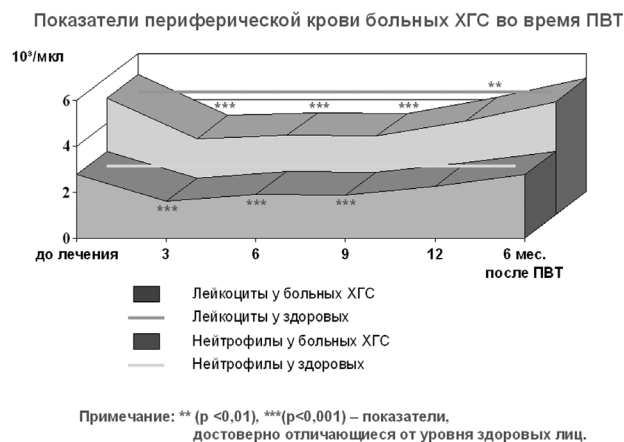
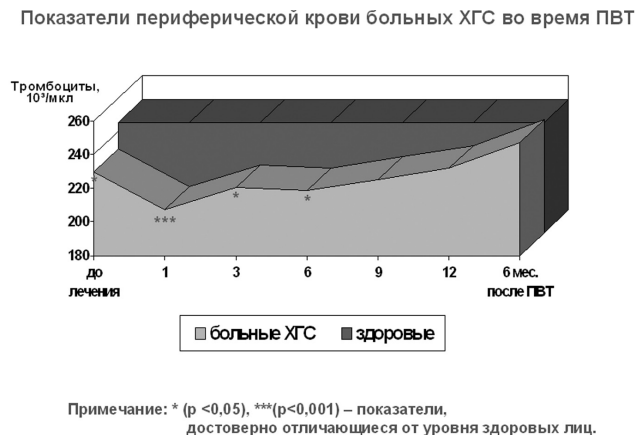
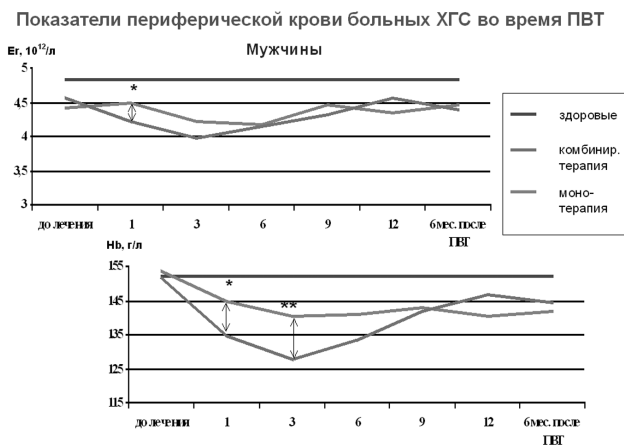


Рисунок 2.



Уже до начала лечения у больных отмечалась тромбоцитопения, которая расценивалась как иммунная. На ранних сроках ПВТ (к 1 месяцу

Рисунок 3.

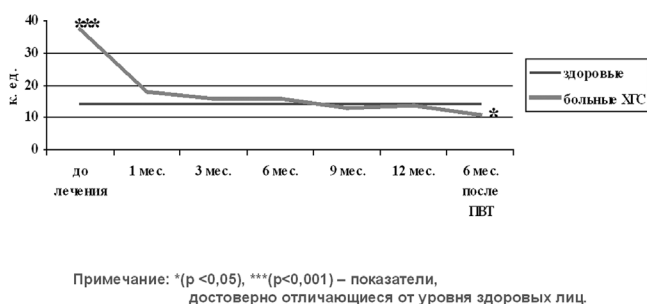


лечения) тромбоцитопения усиливалась, но в динамике к концу лечения наступало полное восстановление тромбоцитов до уровня здоровых лиц, которое сохранялось к 6 месяцам после окончания лечения (рис. 2).

Известен характер побочного действия рибавирина на систему кроветворения. Анализ показателей красной крови выявил достоверный характер изменений только у мужчин в зависимости от вида терапии. На графиках отображены показатели Er и Hb у больных, получавших моно- и комбинированную терапию (рис. 3). Достоверно значимое снижение как Er, так и Hb отмечалось только на ранних сроках (1-3 месяца) комбинированной терапии.

Рисунок 4.

Динамика активности АлАТ у больных ХГС во время ПВТ



Анализ динамики АлАТ выявил, что до лечения отмечались повышенные результаты по сравнению со здоровыми лицами. Уже к 1 месяцу лечения достигался биохимический ответ, который сохранялся до конца ПВТ (рис. 4).

Известно, что одним из предикторов стойкого вирусологического ответа (СВО), который определяется через 6 месяцев после окончания ПВТ, является ранний вирусологический ответ (РВО). Мы проанализировали показатели РВО и СВО, чтобы выявить их взаимосвязь. Рассматривались 2 группы больных: с достигнутым РВО и отрицательным результатом РВО, независимо от генотипа и типа терапии.

В группе больных, имевших положительный РВО, принятый за 100%, в 73% случаев был достигнут СВО. Если РВО был отрицательным, то у большей части больных (91%) СВО не развивался.

Из 141 больного у 52% лечение было закончено и проводилось определение СВО. Остальные пациенты находятся на разных сроках ПВТ. Результаты проведенного лечения отечественными препаратами показали следующее. У больных с 1в генотипом при монотерапии СВО составил 15,8% против 47,1% при комбинированной терапии. Самые лучшие результаты ПВТ наблюдались при проведении комбинированной терапии у больных с не 1в генотипом — 100% (при монотерапии — 84%). Для сравнения: при соблюдении правила 80/80/80 (имеется в виду % соблюдения предписанной дозы, продолжительности лечения и приверженность выполнения назначений больным) частота СВО на лечение, проведенное импортными препаратами (пегелированный ИФН + рибавирин) при 1в и не 1в генотипах ВГС может достигать 63% и 94% соответственно.

Выводы:

1. Комбинированная ПВТ хронического гепатита С отечественными препаратами с использованием метода ежедневного введения высоких

доз альфа-интерферона и обязательным выполнением клинико-лабораторного мониторинга является высокоэффективной, особенно у больных с не 1в генотипом.

2. Побочные эффекты, развившиеся на фоне лечения, являются характерными для противовирусных препаратов, не требуют отмены терапии и исчезают с уменьшением доз или к завершению курса лечения.

Аутоиммунные процессы и противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С

Д. Ш. ЕНАЛЕЕВА, В. Х. ФАЗЫЛОВ, Э. Г. ГАЙФУЛЛИНА.
Кафедра инфекционных болезней КГМУ.

Хронический гепатит С (ХГС) из-за быстрого роста числа инфицированных занимает лидирующее положение среди вирусных гепатитов (ВГ). Это связано с отсутствием вакцины от ВГС, а также с особым «характером» самого вируса и реакцией организма на его внедрение.

В настоящее время существует понимание многих граней инфекционного процесса при ХВГС, хотя патогенез этого заболевания далеко не раскрыт.

В подавляющем большинстве случаев в ответ на внедрение вируса гепатита С (HCV) иммунная система организма не способна элиминировать вирус, несмотря на «запуск» неспецифических факторов защиты и вовлечения в инфекционный процесс клеточных и гуморальных звеньев иммунитета. В итоге вирус длительно персистирует в организме хозяина, и у 70-80% формируется медленная хроническая инфекция, длящаяся не один десяток лет и приводящая у части больных к таким грозным осложнениям, как цирроз и рак печени.

Одной из особенностей взаимодействия РНК вируса гепатита С (RNK HCV) и организма инфицированного является способность вируса выходить за пределы печени — основного органа-мишени. В результате длительной персистенции в других органах и системах формируются внепеченочные очаги инфекции.

Внепеченочная репликация RNA HCV доказана не только в ряде органов и тканей, но и в клетках самой иммунной системы. RNA HCV обнаружена в мононуклеарных клетках крови (1, 2, 3, 4), клетках костного мозга (5, 6), а также в почках, сердце, поджелудочной железе, кишечнике (7), слизистой полости рта (8, 9) и других органах.

Одним из ключевых звеньев патогенеза является лимфотропность вируса гепатита С, приводящая через цитокиновые реакции к снижению порога активации В-лимфоцитов, их клональной пролиферации и выработке широкого спектра аутоантител с последующим образованием и отложением в тканях иммунных комплексов.

Как известно, около 50% всех аутоиммунных заболеваний связано с вирусами. В этом плане вирус гепатита С не является исключением.

Примером может служить такое давно известное, но не расшифрованное по этиологии, аутоиммунное заболевание как смешанная криоглобулинемия (СКГ). Только после открытия вируса гепатита С в 1989 г. была отмечена тесная связь криоглобулинемии, особенно II типа с HCV-инфекцией. Это привело к пониманию с новых позиций проблемы СКГ и разработке современных методов ее лечения.

Цель исследования: выявить аутоиммунные реакции и определить влияние альфа-интерферонотерапии (α-ИФН) на эти процессы при ХГС.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 168 пациентов ХГС. Клинико-лабораторная характеристика больных (до начала α-ИФН) приведена в статье В. Х. Фазылова с соавторами (журнал «Практическая медицина», 2006 г.). Дополнительно изучались ряд других параметров, характерных для аутоиммунитета.

Определение органоспецифических аутоантител — антинуклеарных (ANA), антигладкомышечных (ASMA), антимиохондриальных (AMA), печеночно-почечных микросомальных (LKM) и антител к париетальным клеткам желудка (анти-GPA) — проводилось методом флуоресценции в иммунологической лаборатории института ревматологии РАМН (г. Москва), органоспецифические аутоантитела к щитовидной железе — ИФА. Исследование в сыворотке крови криоглобулинов (КГ) осуществлялось спектрофотометрическим методом в иммунологической лаборатории РКБ № 1 (г. Казань).

Клеточные и гуморальные факторы иммунитета определялись в иммунологической лаборатории РЦПБ «СПИД» (г. Казань) в непрямой реакции иммунофлуоресценции на проточном цитофлуориметре. Общеклеточная активность сыворотки крови изучалась по 50% гемолизу эритроцитов барана, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — методом преципитации полиэтиленгликолем. Выявление аутоиммунных реакций у больных ХГС проводилось по специально разработанному опроснику.

Результаты исследования и их обсуждение. Кроме характерных «печеночных» симптомов вирусного гепатита, описанных в статье В. Х. Фазылова с соавторами (журнал «Практическая медицина», 2006 г.),

внепеченочные проявления с аутоиммунными реакциями наблюдались в виде отдельных жалоб или самостоятельных заболеваний, являющихся порой единственным признаком ХВГС. Нередко внепеченочные симптомы, маскируя истинную этиологию заболевания, служили одной из причин поздней диагностики ХГС. В то же время при аутоиммунных процессах ярко выраженной клиники может и не быть. В таких случаях обнаружение аутоиммунизации возможно только при помощи лабораторных тестов.

По нашим данным, из жалоб «внепеченочного» характера чаще отмечались боли в суставах (19,1%), мышечная слабость (15,5%), сухость во рту (15,5%), ощущение анемии и зябкости рук (9,5%) и др. Внепеченочные проявления как самостоятельные аутоиммунные заболевания и синдромы наблюдались у 15 пациентов (11,2%): аутоиммунный тиреодит, криоглобулинемический гломерулонефрит, ревматоидный артрит, красный плоский лишай, синдром Шегрена и др.

Наиболее демонстративным лабораторным параметром иммунных и аутоиммунных нарушений было увеличенное содержание криоглобулинов. Криоглобулины — сывороточные иммуноглобулины с аномальной способностью к обратимой преципитации при температуре ниже 37 °С.

При HCV-инфекции в криопреципитатах обнаруживаются анти-HCV и РНК HCV в концентрации, в десятки тысяч раз превышающих их в сыворотке крови, которые ведут к образованию иммунных комплексов с отложением их в мелких сосудах.

В крови у наблюдаемых нами больных (n=62) имело место увеличенное содержание криоглобулинов, в 2 раза относительно здоровых лиц (0,042±0,005 опт. ед. и 0,021±0,003 опт. ед. соответственно; p<0,001).

Неорганоспецифические аутоантитела отмечались у 40% больных, при этом наиболее часто обнаруживались анти-GPA (24,1%) и AMA (15,6%). Большая часть определяемых аутоантител была в невысоких титрах, не превышающих 1:80.

Кроме того, у пациентов с ХВГС (n=136) имело место увеличение на 79,6% антигенпрезентирующих клеток, несущих рецептор HLA-DR по сравнению со здоровыми лицами (0,37±0,002-103/мкл и 0,206±0,02-103/мкл соответственно; p<0,001). Обнаружение HLA-DR характерно для иммунного, а в случаях экспрессии его в гепатоцитах аутоиммунного воспаления.

Содержание ЦИКов в сыворотке крови также было повышено относительно здоровых (0,052±0,003 опт. ед. и 0,03±0,002 опт. ед. соответственно; p<0,001). Увеличение ЦИКов наблюдалось на фоне потребления комплемента у больных (44,68±4,42 Е/мл у больных; 60,5±2,54 Е/мл у здоровых, p<0,01), приводящем к снижению их показателя.

Вышеописанные лабораторные параметры, характерные для иммунных и аутоиммунных процессов, отражали на фоне иммунной тромбоцитопении (226,31±4,38-103/мкл у пациентов и у здоровых — 245,38±7,73-103/мкл; p<0,001).

Таким образом, при естественном течении ХГС у подавляющего большинства больных выявлялись в той или иной степени выраженности симптомы аутоиммунного процесса вплоть до возникновения у некоторых из них аутоиммунных заболеваний. Подобные нарушения подтверждались лабораторно.

В условиях проявления аутоиммунизации у пациентов с ХГС несомненный интерес представляет влияние противовирусной терапии на аутоиммунный процесс.

Известно, что α-ИФН может сам по себе инициировать аутоиммунные реакции организма (12, 13). Однако, в настоящее время нет альтернативы α-ИФН. Он обладает антивирусным, иммуномодулирующим, антипролиферативным действием, снижая воспаление и фиброз в ткани печени, и этим уменьшает риск развития гепатокарциномы. Причем антифибротическая активность α-ИФН не зависит от выраженности противовирусного эффекта (14-19). Если даже в процессе лечения у пациента не получен противовирусный эффект, то в таких случаях антифибротический — сохраняется.

По нашим данным, терапия α-ИФН в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином проводилась у 113 пациентах с ХГС. Дозы, схемы, побочные реакции на лечение α-ИФН изложены в статье А. И. Фазульязановой с соавторами.