

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Ноябрь —
декабрь
2013

6

ТОМ
XCIV

ОАО «ТАТМЕДИА»
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК 578.891: 616.36-002.2-07-08: 616.98

АА01

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ¹

*Вильдан Хайруллаевич Фазылов**

*Заслуженный деятель науки Республики Татарстан,
заслуженный врач Республики Татарстан, доктор медицинских наук, профессор,*

Казанский государственный медицинский университет

*Посвящается 90-летию кафедры инфекционных болезней
Казанского государственного медицинского университета*



Реферат

В актовой речи представлены результаты многолетней научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета по проблемам диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов. Эра изучения острых вирусных гепатитов основывалась преимущественно на клинико-биохимической дифференциальной диагностике с учётом эпидемиологических данных и специфической профилактики (вакцинации) гепатитов А и В. С развитием современных технологий открылись возможности этиологической расшифровки и морфологической оценки активности инфекционного процесса при хронических вирусных гепатитах В, D и С. Представлены результаты генотипирования вирусов гепатита В и С, дающие возможность эпидемиологической оценки их распространённости и прогнозирования эффективности противовирусных лечебных мероприятий, особенно в семейных очагах. Серьёзный вклад внесён в изучение латентных форм вирусного гепатита В, которые формируют отдалённые исходы в цирроз и первичную карциному печени. Материалы патогенетической взаимосвязи системы эндотоксинемии, дисбиоза желудочно-кишечного тракта и иммунных дисфункций определили морфологическую и клинко-патогенетическую активность хронических вирусных гепатитов с учётом их молекулярно-биологической верификации.

Современная диагностика хронических вирусных гепатитов (в том числе при сочетании с инфицированием вирусом иммунодефицита человека) позволила получить обнадеживающие результаты по разработке современных методов противовирусного (интерферонотерапия, цитокинотерапия, использование нуклеозидных/нуклеотидных аналогов) и патогенетического [средства метаболической коррекции — диметилноксобутилфосфонилдиметилат (димефосфон), медицинский озон, гепатопротекторы] лечения, а в перспективе — возможность клинического применения препаратов прямого противовирусного действия (таких, как ингибиторы протеазы, полимеразы и др.).

Ключевые слова: вирусные гепатиты, патогенез, клиника, диагностика, профилактика.

ETIOLOGICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF VIRAL HEPATITIDES
V.Kh. Fazylov. Kazan State Medical University, Kazan, Russia. The commencement address highlights the results of the long-term scientific research of the department of infectious diseases of the Kazan State Medical University on the problems

¹Актовая речь, произнесённая на заседании учёного совета Казанского государственного медицинского университета 14 мая 2013 г.

of viral hepatitis diagnosis, treatment and prevention. The era of research of the acute viral hepatitis was based primarily on the clinical and biochemical differential diagnosis, considering epidemiologic data and specific prevention (vaccination) of hepatitis A and B. The development of modern technologies opened up new opportunities for etiologic decoding and morphologic evaluation of the infectious process activity in chronic viral hepatitis B, D and C. The results of hepatitis B and C genotyping, opening new opportunities for epidemiologic evaluation of their prevalence and antiviral treatment efficacy prediction, especially in family settings, are presented. A serious contribution is made to the study of latent HBV-infection, which is forming the long-term outcomes to cirrhosis and primary hepatocellular carcinoma. Pathogenetic connection of the systemic endotoxemia, gastrointestinal bacterial overgrowth syndrome and immune dysfunction defined the morphologic and clinical and pathogenetic activity of the chronic viral hepatitis considering its molecular biologic verification. Contemporary diagnostics of chronic viral hepatitis (including HIV-coinfection) allowed to obtain the encouraging results in the development of the modern methods of antiviral (interferone, cytokines, nucleos(t)ide analogs) and pathogenetic (metabolic correction — dimethylxobuthylphosphonyldimethylate (dimephosphon), medical ozone, hepatoprotectors) treatment, in perspective — clinical use of direct antiviral agents (inhibitors of protease, polymerase etc.). **Keywords:** viral hepatitis, pathogenesis, clinics, diagnostics, prophylaxis.

Проблема вирусных гепатитов, особенно парентеральных, находится в центре внимания медицинской науки и практического здравоохранения. Высокие показатели заболеваемости вирусными гепатитами В (ВГВ) и С (ВГС), поражение наиболее трудоспособного населения, формирование хронических форм болезни с исходами в цирроз и рак печени — всё это определяет повышенное внимание широкой общественности к данной актуальной проблеме [4, 15].

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета в течение многих лет ведут научно-исследовательскую работу (в сочетании с лечебно-диагностической деятельностью) по изучению патогенеза, поиску и разработке эффективных методов рациональной этиотропной и патогенетической терапии вирусных гепатитов.

Патогенетическая направленность научных исследований была заложена в 1924 г. основателем кафедры — профессором Б.А. Вольтером, продолжена его учеником — профессором А.Е. Резником, а с 1979 г. — профессором Д.Ш. Еналеевой, которая до настоящего времени ведёт активную научно-педагогическую работу.

Эра изучения вирусных гепатитов на кафедре началась с кандидатской диссертации Д.Ш. Еналеевой (1964) под руководством профессора А.Е. Резника по оценке динамики некоторых показателей процессов окисления, функции внешнего дыхания и влияния на них гормонотерапии у больных эпидемическим гепатитом (болезнью Боткина²).

Существенным выводом данной работы, которая остаётся актуальной по сегодняшний день, стал тезис о том, что «применение преднизолона целесообразно только в период тяжёлого течения болезни», то есть

при угрозе развития острой печёночной энцефалопатии.

В 1969 г. была защищена кандидатская диссертация ассистента Ю.Л. Гельфанд на тему «Холинергические процессы у больных болезнью Боткина» (научный руководитель — профессор А.Е. Резник). Результаты исследования выявили у пациентов с болезнью Боткина вегетативные дистонии с некоторым преобладанием тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

В 1986 г. была успешно защищена кандидатская диссертация ассистента Я.Х. Садековой «Терапевтическая эффективность димефосфона при вирусных гепатитах А и В» (научный руководитель — профессор Д.Ш. Еналеева, научный консультант — профессор И.А. Студенцова) — результат длительного плодотворного научного сотрудничества двух кафедр (фармакологии и инфекционных болезней) по клинко-экспериментальным исследованиям нетоксичных фосфорорганических соединений, представителем которых стал диметилхлоробутилфосфонилдиметилат (димефосфон), синтезированный в Казанском научном центре РАН-ИОФХ им. А.Е. Арбузова. В работе впервые установлена терапевтическая эффективность димефосфона при остром вирусном гепатите А (ВГА) и ВГВ, сопровождающаяся быстрой нормализацией пигментного обмена, ферментативной активности печени, кислотно-щелочного состояния и клубочковой фильтрации почек.

Подтверждая клинко-патогенетические эффекты димефосфона при острых ВГА и ВГВ, ассистент Л.Ч. Самерханова (1987) установила его иммуномодулирующее действие. Впервые в иммунных комплексах, циркулирующих при вирусных гепатитах, кроме сывороточных компонентов, типич-

² Острый вирусный гепатит. Примечание В.Х. Фазылова.

ных для иммунных агрегатов любой иммунокомплексной патологии, были определены специфические факторы, отражающие этиологию заболевания.

Приблизительно треть человеческой популяции имеют серологические маркёры перенесённой или присутствующей инфекции. Около 400 млн людей в мире страдают хроническими формами этого заболевания, из них более 5 млн человек — в России.

Экономический ущерб, наносимый хроническим ВГВ, только для России ежегодно составляет десятки миллиардов рублей.

Особенно ярким достижением научной мысли XX века было создание безопасных вакцин против ВГВ. Вакцинация в мировом масштабе способствовала выполнению директив Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) не только по профилактике ВГВ, но и одновременно вирусного гепатита D (ВГД). Применение вакцин против ВГВ в глобальном масштабе позволило уменьшить распространённость инфекции и сделать её потенциально контролируемой [15].

По нашим данным (Хисамутдинов А.Н., Фазылов В.Х., 2005, 2006), вакцинопрофилактика населения г. Казани, в том числе инфицированных вирусом ВГС (НСV), против ВГВ привела к заметному и стойкому снижению показателя заболеваемости данной инфекцией. Уровень специфического иммунного ответа не зависит от факта инфицирования ВГС, что указывает на необходимость вакцинации НCV-инфицированных подростков против ВГВ. Экономический эффект вакцинопрофилактики ВГВ за 2001–2004 гг. составил 45,5 млн рублей.

Несмотря на достигнутые успехи, серьёзной проблемой остаётся профилактика перинатального заражения новорождённых от матерей, инфицированных вирусом ВГВ (HBV).

Вакцинации против ВГВ недостаточно для профилактики заражения новорождённого от серопозитивной матери. Необходимо в первые 12–24 ч после рождения одновременно с вакциной вводить специфический иммуноглобулин против ВГВ. Проведённая таким образом активно-пассивная иммунизация позволяет предупредить заражение ребёнка в 90–95% случаев [4].

Результаты собственных исследований по активно-пассивной иммунизации против ВГВ новорождённых из семейных очагов (51 очаг) подтвердили эффективность такого подхода [17, 18].

Современный взгляд на инфекционный процесс сформировался благодаря внедрению в последние годы методов молекулярной биологии.

В процессе исследований последних лет открыто 8 генотипов HBV — от «А» до «Н», которые, как показали исследования, влияют на клиническое течение болезни и эффективность противовирусной терапии (ПВТ).

Так, при лечении препаратами интерферона альфа пациентов с хроническим ВГВ положительный вирусологический ответ чаще наблюдали у больных с генотипами А и В (до 40%), реже — при генотипе D (до 10%). Генотипы HBV неравномерно распространены по земному шару. Генотип А выделяется преимущественно в Северной Европе и Америке, генотипы В и С — в Азии и Японии, генотип D — в Южной Европе, на Ближнем Востоке и в России. В настоящее время в России определение генотипов вируса не является рутинным методом исследования. По нашим данным [16, 18], изучение генотипов HBV у 325 пациентов Казани и Альметьевска показало превалирование генотипа D в 83,75% случаев.

Новые методы диагностики привели к пересмотру некоторых положений естественного течения ВГВ. Установлены факторы, связанные как с самим вирусом (генотипом, активностью репликации), так и с организмом инфицированного (пол, возраст, наследственность, этническая принадлежность и т.д.), определяющие варианты клинического течения и прогрессирование заболевания. Изменились клинико-лабораторные проявления болезни, зависящие от возраста инфицированного на момент заражения. До массовой вакцинации заражение происходило перинатально и в раннем детском возрасте. При этом хронические формы болезни протекали на начальных этапах с определённой стадийностью: стадия иммунной толерантности, переходящая в стадию иммунного очищения, и т.д. Длится этот процесс долго, до 15–35-летнего возраста.

В настоящее время такие формы болезни стали редкими. На первый план вышло заражение ВГВ преимущественно невакцинированных взрослых людей. У взрослых вышеперечисленные стадии протекают быстро (в течение нескольких недель) или вообще могут не проявляться.

По современным представлениям, у взрослых выделяют две фазы (стадии) болез-

ни: активную (репликативную) — с репликацией антигена HBV, не входящего в состав частиц Дейна (HB_EAg), и неактивную (нерепликативную, латентную) — с сероконверсией HB_EAg (HB_EAg-негативный гепатит).

Количество серонегативных по HB_EAg пациентов в большинстве стран мира растёт и связано с генотипами вируса. В России удельный вес HB_EAg-негативного гепатита составляет по разным данным от 70 до 90%.

После сероконверсии HB_EAg характерно два варианта течения HB_EAg-негативного хронического ВГВ. При первом варианте чаще всего наступает вирусологическая и клиническая ремиссия (в 67–80% случаев). При этом содержание дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) HBV <10⁵ МЕ/мл (чаще <10³ МЕ/мл), активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) в пределах нормы, нет существенных изменений в печени по данным биопсии (индекс гистологической активности по Knodell <4 баллов). Таких пациентов относят к неактивным носителям поверхностного антигена HBV (HB_sAg). При втором варианте (10–30%) сохраняются повышенная вирусемия (ДНК HBV >10⁵ МЕ/мл) и вариабельная активность АЛТ, то есть появляются признаки, характерные для хронического неактивного гепатита.

По нашим данным (Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Бешимова Д.Т., 2005–2009), у большинства пациентов с HB_EAg-негативным вариантом хронического ВГВ и низкой репликацией вируса присутствовало малоактивное течение заболевания, а у 92 (33,5%) из них было постоянное или периодическое отсутствие в крови ДНК вируса. Такие пациенты, особенно при отсутствии жалоб на состояние здоровья, к врачу не обращаются и попадают «случайно» под врачебный контроль при реактивации инфекционного процесса в 14,2% случаев [4].

В работе ассистента Ф.М. Якуповой (2002) было показано, что у взрослых больных на фоне естественного течения ХГВ зарегистрирована недостаточность Т-клеточного звена иммунитета, выраженность которой определяется степенью вирусной нагрузки, не зависит от HB_EAg-статуса и длительно сохраняется у пациентов, имеющих контакт с ВГВ в семье. У детей с хроническим ВГВ, имеющих контакт с ВГВ в семье, выявлены повышенные показатели абсолютных значений лимфоцитов CD4⁺, CD8⁺ и CD3⁺/HLA-DR⁺ с последующим их снижением по мере увеличения сроков диспансерного наблюдения. При этом выраженность иммунного ответа

зависит от HB_EAg-статуса и степени вирусной нагрузки.

При динамическом наблюдении пациентов с ВГВ в неактивной фазе болезни следует обращать внимание на группу риска, у которой спонтанно или в силу разных причин может происходить реактивация болезни в эту, казалось бы, «спокойную» фазу заболевания. К группе риска, подверженной реактивации инфекционного процесса, относятся пациенты мужского пола, пожилого возраста, коинфицированные другими вирусами [ВГС, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)], злоупотребляющие алкоголем, наркозависимые и иммуносупрессивные пациенты.

В группе риска, помимо реактивации инфекционного процесса, возможен ещё один вариант неактивного хронического ВГВ: HB_sAg-негативная (скрытая, латентная, оккультная) форма ВГВ. При этой форме в сыворотке крови и/или в ткани печени обнаруживают ДНК HBV на фоне отсутствия в крови HB_sAg. Причины формирования скрытой формы ВГВ до конца не изучены. Однако известно, что этому способствует очень низкая репликация вируса (ДНК HBV <10³ копий/мл) — даже ниже, чем у носителей HB_sAg. В результате низкой репликации нарушается экспрессия гена, кодирующего HB_sAg. По нашему опыту (Бешимова Д.Т., Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., 2005–2010), диагноз неактивного носительства HB_sAg был поставлен 80 (29%) пациентам с неактивным хроническим ВГВ (n=275), причём у 58 (72,5%) ДНК HBV в крови не определялась или её выявление носило волнообразный характер в течение 5 лет наблюдения. У остальных 195 (70,9%) пациентов был диагностирован хронический ВГВ (HB_EAg-негативный вариант) с низкой вирусемией [1, 2, 4].

У пациентов со скрытой формой ВГВ, несмотря на малую вирусемию и низкий уровень HB_sAg, возможны серьёзные морфологические нарушения в печени, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Особую опасность скрытый ВГВ представляет при донорстве крови и трансплантации органов. С целью «разведки» скрытых форм ВГВ нами (Бешимова Д.Т., Еналеева Д.Ш., 2005–2009) проведено исследование доноров крови в г. Альметьевске и Альметьевском районе. У 186 (18,2%) доноров были обнаружены антитела к HB_cAg (HB_cAb) при отсутствии HB_sAg, антител к HCV и

ВИЧ. В биохимических анализах у людей с позитивными $\text{HB}_{\text{с}}\text{Ab}$ выявили в 27,3% случаев незначительную гипербилирубинемия (1,5–2 нормы), в 25,2% — повышенную активность АЛТ (1,5–3 нормы), а в 4,7% случаев — одновременное повышение активности АЛТ и содержания общего билирубина. Все пациенты с позитивными $\text{HB}_{\text{с}}\text{Ab}$ были отстранены от сдачи крови. В Российской Федерации нет официальной регистрации заражения реципиентов через донорство крови. Однако в последние годы увеличивается количество публикаций с выявлением скрытого ВГВ у этой категории лиц [4, 18].

На сегодняшний день актуальнейшей проблемой инфекционной гепатологии остаётся ВГС. По данным ВОЗ, в мире около 500 млн человек инфицированы HCV. В России более 2 млн человек больны хроническим ВГС, а в общей структуре хронических вирусных гепатитов доля хронического ВГС в 2012 г. составила 74,4%. По материалам Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), HCV является причиной 20% острого и 70–80% хронического вирусного гепатита, 40% всех наблюдений терминального цирроза печени, 60% случаев гепатоцеллюлярной карциномы, 30% направлений пациента на трансплантацию печени [4, 15].

Феномен длительной, порой пожизненной персистенции HCV у инфицированного пациента связан с его чрезвычайной изменчивостью. Он меняется чаще, чем вирус гриппа и ВИЧ, которые принимают за эталон изменчивости возбудителей. Эти изменённые варианты HCV называют квази-видами, которые отличаются друг от друга не только антигенами, но и способностью взаимодействовать с клетками макроорганизма. У одного пациента одновременно может находиться много квазивидов HCV, что обеспечивает вирусу выживание, так как он «уходит» от иммунного надзора.

Наиболее распространёнными генотипами HCV являются 1a, 1b, 2a, 2b, 3a. Помимо генотипов, у HCV насчитывается более 100 подтипов (субтипов). В России доминирует генотип 1b, составляя в разных регионах от 60 до 80%. По нашим данным [4], среди обследованных больных ХГС ($n=168$) у пациентов, употребляющих наркотики внутривенно, чаще определяется генотип 3a (70,6%), реже 1b (26,5%), а среди не употребляющих наркотические средства — генотип 1b (66,7%). В общей структуре обследованных пациентов генотип 1b составлял 57,2%, 3a — 35,1%. Знание генотипа для прак-

тического врача очень важно не только с эпидемиологических позиций, но и с точки зрения чувствительности HCV к ПВТ.

С 2001 г. по настоящее время особым разделом изучения ВГС стала коинфекция с ВИЧ. У коинфицированных по сравнению с моноинфицированными выявлено повышение абсолютного числа лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, $\text{CD}8^+$ -клеток, Т-лимфоцитов/активированных HLA-DR, иммуноглобулина (Ig) G и доли $\text{CD}8^+$, В-лимфоцитов/активированных HLA-DR; снижение абсолютного уровня $\text{CD}3^+$ и комплемента, $\text{CD}4^+$ (%), $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$; преобладание анти-ВГС IgM.

По мере нарастания Т-клеточной недостаточности и активации оппортунистических инфекций реактивация ВГС приводила к усугублению морфологических процессов в печени ($F_{3(4)}$ по шкале METAVIR) у 15,8% HCV/ВИЧ-коинфицированных пациентов в динамике заболевания [4, 13].

На сегодняшний день естественное течение ВГС представляется как циклически протекающее инфекционное заболевание в зависимости от репликативной активности HCV. Как и при хроническом ВГВ, выделяют латентную и активную фазы хронического ВГС.

Фаза реактивации характеризуется повышением репликативной активности HCV. Клиниколабораторные показатели становятся манифестными, и при дальнейшем прогрессировании болезни возможны осложнения в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. По результатам наших исследований (Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Гайфуллина Э.Г., 1999–2004) из 168 больных ХГС у 132 (78,6%) была выявлена латентная фаза, у 36 (21,4%) — фаза реактивации. Латентная фаза характеризовалась невысокой вирусемией, активностью АЛТ менее 3 норм. В фазу реактивации присутствовали высокая вирусемия [определяли содержание рибонуклеиновой кислоты (РНК) HCV количественным методом полимеразной цепной реакции], нередко анти-HCV IgM, активность АЛТ составляла более 3 норм, а главное — формирование нарушений в морфологии печени (повышение индекса гистологической активности, в 39,3% случаев — фиброз) [4].

Результаты исследований показали, что у пациентов с хроническими ВГВ и ВГС состояние микробиоценоза кишечника оказывает влияние на уровень системной эндотоксинемии (липополисахарид грамотри-

рицательных бактерий) и морфофункциональное состояние печени, особенно при ВГВ [9]. Достоверными критериями для определения степени активности, стадии развития и прогноза фиброзирования у данной группы больных были выраженность перипортальных и центрлобулярных некрозов и воспаления, фиброз и характер клеточных реакций в печени [7, 8]. По данным Ю.В. Фазыловой (2004), у больных хроническими воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ВГВ различной степени активности формируется вторичный иммунодефицит, характеризующийся уменьшением числа «оральных» стрептококков с замещением их представителями условно-патогенной микрофлоры, снижением колонизационной резистентности слизистой оболочки полости рта, активности секреторных опсонинов, за исключением сывороточных и высокого уровня циркулирующих иммунных комплексов, угнетением антиадгезивной активности слюны на фоне Т-клеточной недостаточности и снижения антиэндоксиновой защиты.

Гепатоциты — основное место размножения HCV, как и HBV. Установлено, что, помимо гепатоцитов, репликация этих вирусов может происходить и в других органах и тканях (клетках почек, поджелудочной железы, слюнных железах, клетках костного мозга, лимфоцитах, мононуклеарах), определяя многочисленные иммунологические нарушения, в том числе аутоиммунные и внепечёночные клинические проявления.

По результатам наших [3] наблюдений за пациентами, при ХГС (n=168) из «внепечёночных» жалоб отмечались боли в суставах (19,1%), мышечная слабость (15,5%), сухость во рту (15,4%), сухость губ и заеды (14,3%), сухость кожи (19,1%), которые подтверждались при объективном осмотре. Из самостоятельных заболеваний, ассоциированных с ВГС, были диагностированы в 6% (10 случаев) следующие: 4 случая — аутоиммунный тиреоидит, по 1 — красный плоский лишай, ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Бехтерева, 2 случая — сахарный диабет.

Как известно, частоту развития аутоиммунных осложнений связывают с различными гаплотипами HLA-DR, которые ассоциируются с аутоиммунным гепатитом и другими аутоиммунными реакциями. Повышение HLA-DR (на 80% по сравнению с контролем) было подтверждено иммуногистохимическими исследованиями 82 биоптатов печени нашими авторами [5].

Морфологи, проводившие гистологические исследования у наблюдаемых нами пациентов (n=154), отмечали, что при индексе гистологической активности 13 баллов и более клетки с фенотипом естественных киллеров, принимающих участие в защите клеток от вирусов, активизировались у 50% пациентов, при индексе гистологической активности менее 13 баллов — в 10–33% случаев [5].

Мы [4] не выявили у пациентов с ХГС изменений показателей крови, за исключением снижения уровня тромбоцитов (на 9,5%). Зависимость тромбоцитопении от высокой вирусной нагрузки и степени воспалительного процесса нами была зарегистрирована у пациентов с хроническим ВГВ: высокий уровень вирусемии (>2000 МЕ/мл) и АЛТ более 3 норм имели достоверную корреляционную связь с тромбоцитопенией ($r=-0,75$; $p<0,05$), низкой степенью агрегации тромбоцитов ($r=-0,71$; $p<0,01$), тромбоцитарного фактора ($r=0,70$; $p<0,05$), с высокой активностью фермента 5'-нуклеотидазы ($r=0,75$; $p<0,001$) на фоне потребления опсониона печёночного происхождения — фибронектина ($r=-0,75$; $p<0,01$).

Следующим большим этапом в научно-исследовательской работе кафедры стала разработка эффективных методов лечения. ПВТ ВГВ, включая базовый препарат интерферон альфа, постоянно пополняется лечебными средствами из группы аналогов нуклеозидов/нуклеотидов (ламивудин, телбивудин, энтекавир, тенофовир). Это вселяет надежду на благополучные исходы у пациентов с хроническим ВГВ, так как основная цель ПВТ — достижение снижения активности инфекционного процесса и профилактики цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

При проведении ПВТ нами были использованы международные рекомендации Европейской и Американской ассоциаций по изучению болезней печени (EASL и AASLD). В наших исследованиях [4, 6] был достигнут стойкий вирусологический ответ у больных с генотипами HCV-1 и HCV-2,3 соответственно в 25 и 85,2% случаев (на монотерапии интерфероном альфа) и 65,7 и 100% случаев (на комбинированной терапии интерфероном альфа и рибавирином).

Ю.М. Созинова (2005) в своих исследованиях качества жизни больных ХГВ и ХГС показала, что ПВТ в конечном итоге приводила к нормализации показателей качества

жизни, связанного со здоровьем, ролевого и физического функционирования, значительно улучшению самочувствия.

Учитывая актуальность изучения генетически детерминированных факторов человека — предикторов ответа на ПБТ больных ХГС, нами была поставлена цель по выявлению частоты распределения определённых вариантов полиморфизма гена интерлейкина-28В в популяции моно- и коинфицированных HCV/ВИЧ пациентов [12].

В исследование был включён 101 пациент: первая группа (n=58) — моноинфицированные HCV, вторая (n=43) — коинфицированные HCV/ВИЧ.

Выявление полиморфизма единичных нуклеотидов в локусах rs8099917 и rs12979860 гена интерлейкина-28В у коинфицированных HCV/ВИЧ проводили с помощью набора реагентов «АмплиСенс Геноскрин-1Б28В-РФ» (лаборатория вирусных гепатитов отделения молекулярной диагностики ЦИИЭ, г. Москва — В.П. Чуланов, И.В. Карандашова, 2012).

В нашем исследовании мы также отметили, что у больных с генотипом HCV-3 достоверно чаще, чем при HCV-1, выявились благоприятные варианты СС полиморфизма rs12979860 (74 и 26%, $p < 0,01$). У носителей всех генотипов преобладала высокая вирусная нагрузка РНК HCV в полимеразной цепной реакции. У пациентов с благоприятными генотипами СС и ТТ, по сравнению с носителями других генотипов, была значительно повышена активность АЛТ у 43% пациентов.

Лучший вирусологический ответ наблюдался у пациентов с благоприятными генотипами — СС и ТТ rs12979860 и rs8099917. Из 72 (21%) «неответчиков» к 48-й неделе ПБТ (n=34) антиретровирусную терапию получали 4 человека, что снизило вероятность достижения вирусологического ответа на анти-HCV-терапию (все пациенты с благоприятными генотипами СС и ТТ), 3 пациента с HCV-3 имели генотипы СТ ТТ, СТ ТГ, СС ТТ.

Учитывая достоверное иммуномодулирующее действие ПБТ ХГС в отношении активных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4⁺, CD8⁺), вирусологический ответ сопровождался значимым повышением уровня цитокинов интерферона γ и интерлейкина-10, снижением интерлейкина-1 β , что в конечном итоге способствовало снижению уровня РНК ВИЧ и РНК HCV (стойкий вирусоло-

гический ответ у 45% пациентов с HCV-1 и 96% у больных с другим генотипом) [13, 14].

На основании этих данных нами было проведено клиническое исследование по комбинированной ПБТ ХГС у пациентов «неответчиков» с неблагоприятными генотипами по интерлейкину-28В (n=58) с включением цитокинов — лекарственной формы рекомбинантного интерлейкина- β человека («Беталейкин») и интерферона γ («Ингарон»). Результаты позволили констатировать стойкий вирусологический ответ у 44,4% пациентов с достижением биохимического ответа и прийти к выводу о безопасности и целесообразности применения цитокинов в составе «тройной» ПБТ у пациентов «неответчиков» [10].

Клинико-экспериментальное исследование по использованию индукторов интерфероногенеза (амиксин, неовир) в терапии ХГВ и ХГС в сравнительной характеристике с интерферонами альфа показало их менее выраженное действие на клинико-лабораторные показатели вирусной репликации и активности заболевания при отсутствии побочных реакций. Однако оба препарата оказывали корригирующее влияние на отдельные параметры клеточного и гуморального иммунитета, а в эксперименте на белых крысах в модели токсического хронического гепатита способствовали нормализации морфологической картины печени [6].

При проведении патогенетической терапии с положительной стороны зарекомендовали себя гепатопротекторы: препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк, урсосан и другие аналоги), фосфолипиды из группы эссенциальных фосфолипидов, Л-орнитин-Л-аспарат (гепа-мерц), адеметионин (гептрал) и другие на фоне сбалансированной диеты, режима, питания и здорового образа жизни [4].

Из собственных исследований кафедры по патогенетической терапии ВГА, ВГВ и ВГС следует отметить озонотерапию как метод метаболической коррекции и внедрение лазерной терапии при ВГВ, ВГС и коинфекции HCV+ВИЧ.

Заклячая раздел лечения вирусных гепатитов, следует отметить, что накопленный опыт ПБТ хронических форм указывает на целесообразность тщательного диспансерного наблюдения и своевременной ПБТ.

Впереди у сотрудников кафедры большие задачи в области инфекционной гепатологии: внедрение в практику противовирусных препаратов целенаправленного

действия — ингибиторов протеазы при ХГС (больные с HCV-1), не исключая совершенствования цитокинотерапии, а также разработки эффективных методов ПБТ циррозов печени в исходе хронических вирусных гепатитов.

Благодарю учёный совет за внимание, предоставленную возможность осветить определённый этап развития научно-исследовательской работы на кафедре инфекционных болезней нашего университета в связи с 90-летием её организации!

ЛИТЕРАТУРА³

1. Бешимова Д.Т., Сафиуллина И.Г. Значение бессимптомных форм гепатитов В и С в современный период // Обществ. здоровье и здравоохран. — 2005. — №1-2. — С. 177.
2. Бешимова Д.Т. Клинико-лабораторные параметры HBeAg-негативного гепатита В при естественном течении // Казан. мед. ж. — 2007. — Т. 88, №5. — С. 489-491.
3. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Гайфуллина Э.Г. Аутоиммунные процессы и противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С // Прак. мед. — 2006. — №4. — С. 21-22.
4. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. Хронические вирусные гепатиты В, С и D. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 464 с.
5. Созинов А.С., Киясов А.П., Гумерова А.А. и др. Морфологические и иммуногистохимические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии развития хронических вирусных гепатитов В и С // Вестн. Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. — 2002. — №1-2. — С. 157-160.
6. Созинов А.С., Бакеев Д.В. Предикторы эффективности лечения хронического вирусного гепатита С // Нижегород. мед. ж. — 2002. — №2. — С. 24-29.
7. Созинов А.С. Системная эндотоксемия при хронических вирусных гепатитах // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2002. — №2. — С. 183-185.
8. Созинов А.С., Аниховская И.А., Еналеева Д.Ш. и др. Функциональная активность факторов, связывающих эндотоксин при хронических вирусных гепатитах В и С // ЖМЭИ. — 2001. — №6. — С. 56-59.
9. Ткачёва С.В., Созинов А.С., Баязитова Л.Т. и др. Продукция антител к представителям микрофлоры толстого кишечника у больных вирусными гепатитами В и С // Казан. мед. ж. — 2001. — Т. 82, №3. — С. 176-180.
10. Фазылов В.Х., Еналеева Д.Ш., Киясов А.П. и др. Клинико-морфологическая характеристика естественного течения хронического вирусного гепатита С // Прак. мед. — 2006. — №418. — С. 18-19.
11. Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Гольц М.Л. Опыт применения цитокиновых препаратов в комплексной противовирусной терапии хронического гепатита С // Рос. иммунол. ж. — 2012. — Т. 6, №3. — С. 152-154.
12. Фазылов В.Х., Якупова Ф.М., Бешимова Д.Т. Опыт противовирусной терапии хронического гепатита В // Прак. мед. — 2006. — №4. — С. 27-29.
13. Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Ткачёва С.В. и др. Сравнительный анализ аллелей интерлейкина-28В у пациентов при хроническом гепатите С и его сочетании с ВИЧ-инфекцией // Казан. мед. ж. — 2013. — №3. — С. 316-320.
14. Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Гольц М.Л., Бешимов А.Т. Цитокины как маркёры функциональной активности иммунокомпетентных клеток у ВГС/ВИЧ-пациентов при проведении комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. — 2012. — №4. — С. 52-57.
15. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 383 с.
16. Якупова Ф.М., Фазылов В.Х., Еналеева Д.Ш., Бешимова Д.Т. Варианты генотипов HBV в Республике Татарстан // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2008. — Т. XVIII, №1. — С. 45.
17. Якупова Ф.М., Фазылов В.Х. Семейные очаги хронического вирусного гепатита В: эпидемиологическая характеристика и результаты иммунопрофилактики // Обществ. здоровье и здравоохран. — 2008. — №3. — С. 31-34.
18. Якупова-Хусаинова Ф.М., Абдулхаев Ф.А., Мустафин И.Г., Фазылов В.Х. Иммунный ответ при хроническом вирусном гепатите В // Мед. иммунол. — 2002. — №2. — С. 225.

³ Полный список использованной литературы можно получить у автора статьи.