

А.В. Кузнецова, И.П. Кольцов, С.С. Рудь, А.И. Жердева,
Н.А. Горovenko, Е.А. Лойфман

К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЯХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» министерства здравоохранения Хабаровского края;
Дальневосточный государственный медицинский университет,
г. Хабаровск

В настоящее время показания к выполнению пункционной биопсии печени при хроническом гепатите С сужаются [2], что связано как со все более успешной терапией данного заболевания, так и с тенденцией на ограничение инвазивных манипуляций в клинической практике. Вместе с тем, оценка состояния печеночной паренхимы бывает чрезвычайно желательной во многих клинических ситуациях. В последнее время все активнее дискутируется вопрос о возможности использования в этих целях исследований серологических маркеров фиброза [3, 11]. Однако данные литературы о диагностических возможностях метода разнятся [4, 7, 8, 10].

Сведения о влиянии на уровень серологических маркеров фиброза наркозависимости, генотипа вируса и уровня вирусной нагрузки практически отсутствуют.

Целью данной работы явилось изучение возможностей клинического использования серологических маркеров фиброза печеночной паренхимы в диагностике морфологических изменений печеночной ткани и проспективном прогнозировании успешности специфической противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С.

Материалы и методы

В исследование было включено 63 пациента, находившихся на диспансерном наблюдении и лечении в ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Удельный вес мужчин в целом по группе наблюдения составил $68,46 \pm 3,0\%$, женщин — $31,54 \pm 3,0\%$ ($p < 0,001$). Возраст больных в общей совокупности колебался от 24 до 43 лет (в среднем $32 \pm 2,6$ г.) с преобладанием ($p < 0,001$) пациентов моложе 30 лет (соответственно в подгруппах — до 30, 30-39, 40 лет и старше находилось $66,39 \pm 2,9\%$; $23,24 \pm 2,7\%$ и $10,37 \pm 2,0\%$ обследованных). В группе наблюдения преобладали $48,96 \pm 3,2\%$ ($p < 0,001$) лица, инфицированные HCV менее 5 лет назад, у $27,80 \pm 2,9\%$ пациентов давность заболевания превышала этот срок, в том числе у $9,54 \pm 1,9\%$ она была свыше 10 лет. Еще в $23,24 \pm 2,7\%$ даже ориентировочно не удалось установить давность заражения. Наркопотребление, как фактор риска инфицирования вирусным гепатитом С, подтвердили 31,75% пациентов. Частота выявления генотипов HCV составила: первый — $60,17 \pm 3,2\%$, не первый — $40,66 \pm 3,2\%$; удельный вес лиц, зараженных 1b вариантом вируса, повышался с $64,2\%$ в возрастной группе 30-40 лет до

Резюме

Оценка состояния печеночной паренхимы является чрезвычайно важным фактором в определении показаний и прогнозировании эффективности терапии хронического вирусного гепатита С. Однако проведение пункционной биопсии с оценкой морфологии печеночной ткани возможно не во всех клинических ситуациях. В связи с этим перспективным является изучение диагностической значимости неинвазивных маркеров фиброза и некроза печеночной паренхимы.

В исследование было включено 63 пациента с диагнозом хронического гепатита С. В ходе исследования была показана возможность и целесообразность использования серологических маркеров фиброза для оценки фиброза печеночной паренхимы и повреждения гепатоцитов, а также прогнозирования эффективности терапии хронического гепатита С.

A.V. Kuznetsova, I.P. Koltsov, S.S. Rud, A.I. Jerdeva,
N.A. Gorovenko, E.A. Loifman

THE DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF FIBROSIS SEROLOGIC MARKERS IN CLINICAL PRACTICE

AIDS prevention centre;
Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

Hepatic morphology is very important for choosing treatment strategy in patient with chronic hepatitis C and predicting the result of it. As the needle biopsy method is not always available there is interesting to study non-invasive method of serum markers of hepatic fibrosis and necrosis as a diagnostic test. 63 patients with chronic hepatitis C were included in the investigation. It showed a correlation between the change of markers and damage of hepatocytes.

100,0% у пациентов старше 40 лет. Полученные результаты сопоставимы с данными других авторов по данному вопросу [9].

Серологическая диагностика неинвазивных маркеров фиброза печеночной паренхимы была проведена до начала специфической противовирусной терапии хронического гепатита С и включала определение α -глутатионS-трансферазы, π -глутатион S-трансфе-

разы, коллагена IV и гиалуроновой кислоты методом количественного одношагового твердофазного иммуноферментного анализа по стандартным методикам с использованием специфических диагностикумов производства фирмы «Biotrin», разрешенных для исследовательских целей.

Терапию проводили с использованием препаратов интерферона (Роферон-А/Пегасис, производство «Хоффман Ля Рош», Швейцария) и нуклеозидного аналога (Рибавирин (Копегус), производство «Хоффман Ля Рош», Швейцария), полученного в рамках многоцентровой открытой программы по изучению безопасности и переносимости комбинированной терапии Рофероном-А и Рибавирином у больных хроническим гепатитом С (протокол ML 16709, версия С). Препараты назначались по стандартным схемам в рекомендованных производителем дозах.

Группу сравнения составили 40 здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по половозрастной характеристике.

Результаты и обсуждение

По мнению К.В. Жданова (2006), изученные нами серологические маркеры фиброза отражают такие патогистологические поражения, как повреждение гепатоцитов (α -глутатионS-трансфераза) и желчных протоков (π -глутатионS-трансфераза), перисинуoidalный фиброз печеночной паренхимы (коллаген IV и гиалуроновая кислота).

Как следует из представленных в табл. 1 данных, достоверное ($p < 0,001$) превышение показателей контрольной группы зарегистрировано только для коллагена IV, который входит в состав базальной мембраны и играет важную роль в регенерации клеток печени и реаранжировке лобулярной структуры. Сопоставление полученных показателей с патогистологической картиной показало, что уровень коллагена IV более 198 нг/мл достоверно ($p < 0,05$) чаще выявлялся у пациентов с 3 стадией фиброза печеночной паренхимы. К аналогичным результатам пришли и другие авторы [3]. Полученные данные о средней концентрации коллагена IV позволяют предположить, что у пациентов, включенных в исследование, имел место выраженный фиброз печеночной паренхимы.

Достоверных различий в уровне коллагена IV между подгруппами, выделенными с учетом генотипа HCV, уровня вирусной нагрузки, факта наркопотребления, значений биохимических показателей, зарегистрировано не было, что, на наш взгляд, соответствует высказываемым мнениям об отсутствии корреляции между биохимическими, молекулярно-биологическими маркерами HCV-инфекции и уровнем фиброза печеночной ткани. Вместе с тем, у пациентов с первым генотипом уровень коллагена IV был в 1,3 раза выше, чем при не первом генотипе возбудителя. Более выраженный фиброз и отрицательное влияние первого генотипа HCV на динамику гистологического процесса в печени по результатам морфологических исследований отмечались многими авторами [5-7, 13], однако необходимо учитывать, что пациенты, инфицированные данным генотипом, как правило, более старшего возраста, что отмечено и в данном исследовании.

Для другого маркера фиброза — гиалуроновой кислоты — достоверных различий между группами наблюдения и сравнения выявлено не было. Уровень

гиалуроновой кислоты более 100 нг/мл чаще регистрировался у лиц с выраженным фиброзом, видимо, это связано с тем, что уровень гиалуроновой кислоты повышается в основном за счет снижения функции удаления ее печенью на поздних стадиях заболевания. Сочетанное повышение уровня коллагена IV и гиалуроновой кислоты было зарегистрировано только у пациентов с тяжелым фиброзом. Полученные результаты не соответствуют данным некоторых авторов [10] о невысокой диагностической значимости гиалуроновой кислоты как маркера фиброгенеза в печеночной ткани.

Изоферменты глутатионS-трансферазы обладают уникальными биологическими функциями в различных зонах печени, и определение их уровня в биологических жидкостях позволяет контролировать целостность специфических тканей печени [14]. В печени α -глутатионS-трансфераза локализована в гепатоцитах, причем, в отличие от АлТ и АсТ, она присутствует в высокой концентрации и в центре долек, и в перипортальной зоне, что делает данный фермент чувствительным индикатором повреждения гепатоцитов [11]. При сопоставлении концентраций фермента в выделенных подгруппах (таблица) получены данные о значимых различиях между лицами, потреблявшими и не потреблявшими наркотики ($p < 0,001$); пациентами, инфицированными первым и не первым генотипом HCV ($p < 0,01$); лицами с высокими и низкими значениями вирусной нагрузки РНК HCV ($p < 0,001$). Вместе с тем, различий в концентрации α -глутатионS-трансферазы в группах, выделенных на основании значений концентрации биохимических маркеров, зарегистрировано не было, что соотносится с данными о недостаточной информативности последних при оценке повреждения гепатоцитов. Фермент π -глутатионS-трансфераза находится в клетках желчных протоков и является маркером их повреждения. У наркопотребителей уровень π -глутатионS-трансферазы был в 1,22 раза выше, чем у лиц, не потреблявших наркотики.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать предварительный вывод о возможности и целесообразности использования серологических маркеров фиброза для оценки фиброза печеночной паренхимы и повреждения гепатоцитов. Через 6 мес. после окончания специфической противовирусной терапии у той же когорты пациентов была проанализирована зависимость достижения устойчивого вирусологического ответа от концентрации серологических маркеров фиброза до начала лечения.

Значимые отличия между группами пациентов, достигших и не достигших УВО, были зарегистрированы только по уровню π -глутатионS-трансферазы ($30,55 \pm 4,4$ и $14,77 \pm 1,8$ нг/мл), ($p < 0,001$).

Установлено, что у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом на лечение уровень коллагена IV был на 40% выше, чем у лиц, не ответивших на лечение ($224,3 \pm 32,1$ и $160,3 \pm 20,0$ нг/мл). При этом у пациентов с уровнем коллагена IV менее 76 нг/мл УВО не был достигнут ни в одном из случаев. При уровне коллагена более 122 нг/мл и концентрации π -глутатионS-трансферазы выше 20 нг/мл УВО был достигнут в 81,25% случаев. Если же к этим параметрам добавлялось значение α -глутатионS-трансферазы более 50 нг/мл, УВО регистрировался в 100% случаев.

Серологические маркеры фиброза (M±m) у больных хроническим гепатитом С

Показатель	Коллаген, нг/мл	Гиалуроновая кислота (ГК), нг/мл	α-глутатионS-трансфераза (αГСТ), нг/мл	π-глутатионS-трансфераза (πГСТ), нг/мл
Факторы заражения HCV: - наркотический (n=20)	160±24,4	56,4±8,6	1579±241,1***	28,51±4,3
- ненаркотический (n=43)	184,4±41,3	52,75±11,8	602,69±134,8	23,34±5,2
Генотип: - первый (n=36)	210,6±35,1	51,52±8,6	627,9±104,6	25,22±4,2
- не первый (n=27)	165,2±31,8	53,55±10,3	1434,2±276,3**	24,8±4,8
Вирусная нагрузка: - ВВН (n=38)	228,36±37,1	50,84±8,3	1711,73±277,8***	27,81±4,5
- НВН (n=25)	201,6±40,3	52,2±10,4	577,6±115,6	28,51±5,7
Уровень АЛТ: - до 22 МЕ/л (n=29)	195,0±36,2	51,89±9,6	685,1±127,3	26,26±4,9
- 22-45 МЕ/л (n=21)	179±39,1	50±10,9	649,8±141,9	28,26±6,2
- более 45 МЕ/л (n=13)	196±54,4	52,46±14,6	897,5±249,3	18,8±5,2
Уровень ЩФ: - до 220 Е/л (n=22)	169,33±36,1	49,2±10,5	805±171,6	22,67±4,8
- более 220 Е/л (n=41)	161,2±25,2	51,3±8,0	897,23±140,2	27,53±4,3
Всего (n=63)	192,7±24,3 [^]	52,64±9,0	886,4±152,0	22,67±3,9
Контроль (n=40)	63,12±9,9	39,72±6,3	642,18±101,6	14,7±2,3

Примечания. n – кол-во обследованных больных; * — достоверность различия между показателями с $p < 0,05$; ** — достоверность различия между показателями с $p < 0,01$; *** — достоверность различия между признаками с $p < 0,001$; [^] — различия между группой наблюдения и группой сравнения достоверны.

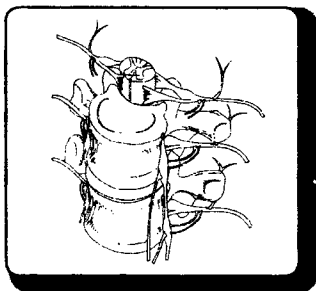
Изучение зависимости достижения УВО от динамики серологических маркеров фиброза показало, что у пациентов с устойчивым вирусологическим эффектом на проведенное лечение в течение первого месяца терапии отмечалось снижение коллагена IV не менее чем на 30,0%, тогда как у лиц, не ответивших на проведенную терапию, регистрировались стабильные или даже возрастающие концентрации данного маркера. На наш взгляд, полученные данные позволяют использовать исследование серологических маркеров фиброза в широкой клинической практике, тем более что, в отличие от молекулярно-биологических тестов, для этого не требуются специальные условия, а необходимое оборудование для иммуноферментного анализа имеется практически в каждой районной лаборатории.

Выводы

1. Подтверждены литературные данные [3, 11, 14, 15] о возможности применения серологических маркеров фиброза с целью оценки повреждения гепатоцитов и перисинусоидального фиброза печеночной паренхимы у больных хронической HCV-инфекцией.
2. Получены предварительные данные о возможности использования комплексного исследования содержания коллагена IV и гиалуроновой кислоты для оценки степени фиброза печеночной паренхимы.
3. Зарегистрированы значимые ($p < 0,01$) различия в концентрации α-глутатионS-трансферазы у наркозависимых; пациентов, инфицированных первым генотипом HCV; с высокими значениями вирусной нагрузки РНК HCV.
4. Комплексный анализ концентрации серологических маркеров фиброза может быть использован для проспективной диагностики достижения УВО при хроническом HCV-гепатите.

Л и т е р а т у р а

1. Жданов К.В. // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины. СПб., 2006. С. 112.
2. Ивашкин В.Т. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. №2. С. 102-129.
3. Лопатина Т.В., Келли Е.И., Малышев Н.А. и др. // Гепатит В, С, D — проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. IV Рос. науч.-практ. конф. М., 2003. С. 167-169.
4. Подымова С.Д. Болезни печени: Рук-во для врачей. М.: Медицина, 1998. 703 с.
5. Серов В.В. // Рос. журн. гастроэнтерологии и колопроктологии. 1998. №5. С. 26-29.
6. Серов В.В. // Рос. журн. гастроэнтерологии и колопроктологии. 1999. № 1. С. 36-40.
7. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. М.: Медицина, 2002. 382 с.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. М.: Гэотар Медицина, 1999. 859 с.
9. Шляхтенко Л.И., Шаргородская Е.П., Сулягина Л.Г. и др. // Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналит. обзор. СПб., 2005. 158 с.
10. Юшук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х. и др. // Терапевт. архив. 2005. №4. С. 12-15.
11. Beckett G.J., Hayes J.D. Glutathione S-transferases // Biomedical Applications. Advances in Clinical Chemistry. 1993. №30. P. 281-380.
12. Cales Paul. Marqueurs sanguins de fibrose hepaticue. THS: Rev. addict. 2003. Vol. 5, №20. С. 1044-1047.
13. David Nunes et. al. // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2005. №12. С. 47-51.
14. Sundberg A.G.M. // Cancer (Philadelphia). 1993. № 67. P. 1608-1613.
15. Vickers A.E. // In Vitro and Molecular Toxicology. 1998. №11. P. 119-131.



А.М. Хелимский, Т.А. Бутенко, И.П. Дроздова, И.Б. Шилко

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕБАНТИНА (ГАБАПЕНТИНА) В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИСКАГЕННЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ ШЕЙНОГО И ПОЯСНИЧНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА

Дальневосточный государственный медицинский университет,
г. Хабаровск

Длительно текущие болевые синдромы остеохондроза шейного и поясничного отделов позвоночника являются наиболее распространенными среди хронических болезней человека. К такому виду алгических ощущений, согласно международной «Классификации хронической боли» [8], относятся болевые синдромы, длящиеся более 3 мес. Эта патология приносит значительный экономический ущерб, что объясняет медико-социальную значимость проблемы.

Основными патоморфологическими субстратами, формирующими хронические болевые синдромы шейного и поясничного остеохондроза, являются дистрофические изменения межпозвонковых дисков. В то же время, источниками болевых импульсов являются не только позвоночный сегмент с его нервными образованиями (включая чувствительные волокна корешка спинномозгового нерва), но в значительной степени также мышцы и фиброзные ткани туловища и конечностей [3].

В клинической практике для коррекции боли в последние 10 лет применяется тебантин (габапентин). Этот препарат был синтезирован как структурный аналог ГАМК и относится к антиэпилептическим препаратам. Тебантин усиливает синтез ГАМК, обладает модулирующим действием на NMDA-рецепторы, блокирует α -2- δ субъединицу кальциевых каналов, снижает высвобождение моноаминов, уменьшает синтез и транспорт глутамата, способствует снижению потенциалов действия периферических нервов. Вероятно, сочетание вышеуказанных механизмов действия обеспечивает высокую терапевтическую эффективность при болевом синдроме [5, 7]. Наиболее часто препарат использовался при диабетической невропатии, тригеминальной и постгерпетической невралгии, при которых возникала так называемая невропатическая боль [9]. О возможности применения тебантина (габапентина) в терапии сложного по патофизиологическим механизмам вертеброгенного болевого синдрома имеются лишь единичные сообщения [6].

Цель нашего исследования — дать предварительную оценку клинической эффективности лечения тебантином (габапентином) хронических дискагенных болевых синдромов (ХДБС) шейного и поясничного остеохондроза.

Материалы и методы

Обследовано 16 пациентов с ХДБС шейного (5 чел.) и поясничного (11 чел.) остеохондроза. Средний возраст пациентов составил 52,8 лет (от 35 до 79 лет). Длительность ХДБС — от 3 мес. до 6 лет. Компрессионные

Резюме

Изучали эффект применения тебантина (габапентина) у 16 больных с хроническими дискагенными болевыми синдромами (ХДБС) шейного и поясничного остеохондроза. Препарат назначался по схеме с нарастанием дозы от 300 до 1800 мг/сут, а в двух случаях — до 2700-3000 мг/сут. Оценка эффективности терапии проводилась с помощью визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ) в течение 4-8 нед. Выявлено положительное влияние тебантина (габапентина) на выраженность болевого синдрома. У больных с поясничным остеохондрозом показатели по ВАШ снизились с 6,1 до 1,0 балла, а у пациентов с шейным остеохондрозом — с 7,9 до 2,6 балла. Сделано заключение, что препарат может быть рекомендован к применению в практике лечения ХДБС.

A.M. Khelinskiy, T.A. Butenko,
I.P. Drozdova, I.B. Schilko

STUDY OF TEBANTIN (GABAPENTIN) USE FOR CHRONIC DISCOGENIC PAIN SYNDROMES (CDPS) MANAGEMENT IN PATIENTS WITH CERVICAL AND LUMBAR OSTEOCHONDROSIS

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

Sixteen patients with CDPS underwent 4-8 weeks study with increasing doses of tebantinn. Tebantinn (Ggabapentin) was initiated at 300 mg/day being increased to 1800 mg/day, and in two cases to 2700-3000 mg/day. Systemic evaluation of intensity of pain was conducted using visual-analog scale (VAS) baseline 1; 4, and 8 weeks. A significant pain reduction within 4 weeks of treatment was observed. The mean weekly pain score (on VAS-scale) decreased from 6,1 to 1,0 in patients with lumbar osteochondrosis and from 7,9 to 2,6 in patients with cervical osteochondrosis. We can recommend Tebantinn (Ggabapentin) as an effective method of management of CDPS.

синдромы, возникшие при сдавлении или раздражении корешка спинномозгового нерва, отмечены у 7 больных. Рефлекторные синдромы, обусловленные раздражением окончаний синувентрального нерва, были у 9 пациентов. Все обследуемые ранее получали терапию нестероидными противовоспалительными препаратами.

Основным показателем эффективности лечения выбрана визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ). Об-