

УДК 616.36 – 004.34 – 008.7 + 615.015.

Х.Х.Урунов*, академик АН Республики Таджикистан Х.Х.Мансуров**, Ф.Х.Мансурова

**МЕМБРАННЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С***Центр инновационной биологии и медицины АН Республики Таджикистан***Клиника «Эндохирургия» Министерства здравоохранения Республики Таджикистан,****Государственное учреждение «Институт гастроэнтерологии» Академии медицинских наук
при Министерстве здравоохранения Республики Таджикистан*

В лечении больных хроническим вирусным гепатитом С использован метод мембранного плазмафереза в сравнении с противовирусной терапией пегасисом и рибавирином. У 14 (35.9%) из 39 больных после трёх сеансов лечения отмечено снижение вирусной нагрузки до неопределяемых значений и у 25 (64.1%) до среднего уровня виремии. После пяти сеансов плазмафереза обнаружено исчезновение вируса из крови еще у 18 (46.15%) больных. Показана эффективность и безопасность метода.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С – мембранный плазмаферез – вирусная нагрузка.

Хронический гепатит С (ХВГС), как известно, является наиболее частой причиной вирусных поражений печени у людей в развитых странах. Распространенность хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), составляет 3.5 млн. человек в США и около 10 млн. в Европе. Примерно у 50% больных хроническим гепатитом С развивается цирроз печени с последующим высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Как известно, лечение больных хроническими вирусными поражениями печени остается до конца не выясненным. Особого внимания заслуживают пациенты ХВГ В и С вирусной этиологии с высоким уровнем вирусной нагрузки и резистентностью к лекарственным препаратам. Плохие результаты лечения больных с генотипом вируса 1b связывают с мутацией гена NS5A.

Учитывая важность поиска новых методов лечения хронических вирусных гепатитов, особенно пациентов, не отвечающих на стандартную противовирусную терапию в связи с развитием резистентности к препаратам, в последние годы разработан новый метод терапии в виде комбинации ПЭГ-ИФН/рибавирина и двойного плазмафереза [1-4].

Серьезные исследования среди большой группы пациентов проведены японскими исследователями, доказывающими эффективность данного метода лечения.

Fujiwara K., Kaneko S. et al. [1], изучив применение комбинации ПЭГ-ИФН/рибавирина и двойного плазмафереза у 193 больных ХВГС, обнаружили, что уже через четыре недели наблюдалось снижение вирусной нагрузки, а также устойчивый вирусологический ответ оказался выше (77.8% против 50.0%), даже у пациентов, не ответивших на предыдущую терапию ИФН.

Адрес для корреспонденции: Мансурова Фарида Хамидовна. 734017, Республика Таджикистан. г. Душанбе, ул.Каримова, 27, Центр инновационной биологии и медицины АН РТ. E-mail: mansurova_farida@mail.ru

Продолжая данные исследования, Kaneko S., Sata M. et al. [3] проанализировали эффективность и безопасность двойной фильтрации плазмафереза (ДФ) среди 239 пациентов хроническим гепатитом С, собранных из 36 медицинских учреждений в период с апреля 2008 г. по июль 2009 г. в Японии. У пациентов с предшествующей терапией ПЭГ-ИФН/рибавирин полный вирусологический ответ был верифицирован в 63.0%, включая рецидивных, и у 18.9% лиц, не ответивших на терапию. Побочные эффекты были обнаружены у 55 пациентов (23,0%), но, как правило, они были кратковременными. Причем эта терапия может быть безопасной даже у пожилых пациентов.

В своих исследованиях Kim S.R., Imoto S. et al. [2] и Ohara T. et al. [4] подтвердили эффективность и безопасность комбинированной терапии ДП+ПЭГ-ИФН/рибавирин и перспективность для лечения пациентов ХВГС и получения раннего стойкого вирусологического ответа.

Кроме того, по данным Ohara T. et al. [4], даже у пациента с ХВГС (с генотипом 2a) в сочетании с В вирусным циррозом печени было показано, что спустя две недели лечения РНК-НСV не верифицировалась, и был достигнут устойчивый вирусологический ответ. Четверо других больных гепатитом С – двое с генотипом 2a и двое больных с генотипом 1b продолжали иметь отрицательный результат НCV-РНК спустя три месяца после завершения курса лечения.

На основании полученных результатов исследований с апреля 2008 г. в Японии официально одобрен данный метод лечения больных хроническим гепатитом С.

В этой связи вызвало интерес использование метода мембранного плазмафереза и адекватности его применения у больных хроническим вирусным гепатитом С.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности мембранного плазмафереза в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С для снижения вирусной нагрузки и получение стойкого раннего вирусологического ответа.

Методы исследования

Сеансы лечебного плазмафереза выполнялись 39 больным ХВГС на базе клиники «Эндохирургии» (21 женщина, 18 мужчин в возрасте 18-42 лет) и сочетались с одновременным приемом урсосана и фосфоглива в качестве фоновой терапии. После каждого сеанса пациентам вводился раствор альбумина 20% – 50.0 мл. Для оценки эффективности метода мембранного плазмафереза больным не назначались ПЭГ-ИФН/рибавирин. В качестве фоновой терапии использовалось лечение фосфогливом и урсосаном.

Сосудистый доступ обеспечивался пункционной катетеризацией кубитальной вены с помощью катетера диаметром 1.4 мм. Плазмаферез осуществлялся с помощью аппарата «Гемофеникс» через одноканальный контур и плазмофильтр «Роса». За курс лечения проводили 2-5 сеансов мембранного плазмафереза с интервалом 2-3 дня. В качестве критериев оценки эффективности применения плазмафереза учитывались уровни вирусной нагрузки, анализ функционального потенциала печени, коагулограммы, клинические симптомы.

РНК НCV определялась методом ПЦР. В качестве группы сравнения проанализированы данные стандартного лечения 28 больных ХВГС, леченных ПЭГ-ИФН-альфа-2a и рибавирином.

Результаты исследования и их обсуждение

Было обследовано 39 больных хроническим вирусным гепатитом С, среди которых 23 больных прежде получали противовирусную терапию (ПВТ) и 16 впервые выявленные. Среди 23-х леченных – 11 (47.82%) ответили на ПВТ и 13 (56.5%) – не ответили на терапию, то есть изначально были резистентны к лечению. В последующем у 11 ответивших на лечение пациентов вновь возник рецидив заболевания, в связи с чем им был предложен метод лечения с применением мембранного плазмафереза (МП).

Исходно, до проведения сеансов мембранного плазмафереза, верифицированы следующие уровни вирусной нагрузки – у 22 больных (46.51%) средний уровень и среди 17 (43.59%) – высокий. После трех сеансов лечения отмечено снижение вирусной нагрузки до неопределяемых значений у 14 (35.9%) из 39 больных ХВГС и у 25 (64.1%) – средний уровень виремии. Исходно определяемый высокий уровень виремии после трех сеансов не зафиксирован.

Результаты динамики РНК вируса гепатита С на фоне пяти сеансов плазмафереза обнаружили исчезновение вируса из крови еще у 18 (46.15%) больных. У оставшихся 7 (17.95%) пациентов верифицирован средний уровень виремии. Серьезных осложнений после проведенного мембранного плазмафереза у наблюдаемых больных не отмечено (табл.1).

Таблица 1

Динамика вирусной нагрузки больных ХВГС до и после сеансов плазмафереза

Исходные данные вирусной нагрузки до лечения (n = 39)			Результат после трех сеансов плазмафереза (n = 39)			Результат после пяти сеансов плазмафереза (n = 25)		
Уровень вирусной нагрузки			Уровень вирусной нагрузки			Уровень вирусной нагрузки		
отрицательный	средний	высокий	отрицательный	средний	высокий	отрицательный	средний	высокий
	22 (56.41%)	17 (43.59%)	14 (35.9%)	25 (64.1%)		18 (46.16%)	7 (17.94%)	

Динамика вирусной нагрузки у больных ХВГС на фоне терапии ПЭГ-ИФН-альфа-2а/рибавирином оказалась следующей - через 12 мес. лечения РНК вируса не верифицировалась у 19 (67.85%) из 28 больных, еще у трех (10.7%) пациентов уровень виремии снизился и у шести (21.42%) – содержание вируса не изменилось (табл. 2). То есть пациенты, леченные ПЭГ-ИФН-альфа-2а/рибавирином, несмотря на длительный период лечения, нуждаются в еще более длительных сроках лечения.

Таблица 2

Динамика вирусной нагрузки больных ХВГС на фоне терапии ПЭГ-ИФН-альфа-2а

Исходные данные вирусной нагрузки до лечения ПЭГ-ИФН-альфа-2а/рибавирином (n = 28)			Результат спустя 12 мес. лечения (n = 28)		
Уровень вирусной нагрузки			Уровень вирусной нагрузки		
отрицательный	средний	высокий	отрицательный	средний	высокий
-	17 (60.71%)	11 (39.29%)	19 (67.85%)	3 (10.73%)	6 (21.42%)

Возможность элиминации вируса зависит от многих факторов, в том числе от его чувствительности к ПЭГ-ИФН, генотипа вируса, возраста и пола больного, стадии фиброза, наличия стеатоза. Масса тела сама по себе имеет небольшое значение. Роль ее при выборе дозы обычно преувеличивают. Факторами, влияющими на эффективность интерферона при хроническом гепатите С, являются факторы больного, факторы вируса, критерии эффективности и модификация лечения. В случае пегинтерферонов эффективную дозу оценивают на основании частоты устойчивого вирусологического ответа после 48-недельного курса монотерапии.

Противовирусный эффект ПЭГ-ИФН-альфа-2а у больных хроническим гепатитом С связан с индукцией транскрипции генов, кодирующих синтез определенных белков, которые обладают противовирусной активностью, в частности 2'5'-OAS и ИФН-индуцируемой протеинкиназы. Кроме того, интерферон модулирует иммунный ответ за счет регуляции продукции и активности цитокинов и хемокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа. Под действием интерферона происходят фосфорилирование тирозина, активация медиаторов и активаторов факторов транскрипции (STAT) под влиянием тирозинкиназ Janus (JAK) на клеточной оболочке. Высвобождающиеся STAT мигрируют в ядро, где они индуцируют экспрессию продуктов генов, определяющих ответ на вирусную инфекцию.

Устранение развивающихся нарушений лекарственными средствами не всегда оказывается эффективным, иногда их назначение сопряжено с различными побочными действиями ИФН, аутоиммунными реакциями. Это определяет необходимость поиска более эффективных методов лечения.

В последнее время все больший интерес стали привлекать методы немедикаментозной детоксикационной терапии, в частности плазмаферез. Мембранный плазмаферез – это глубокое очищение крови на клеточном уровне. Как известно, клетки крови отвечают за перенос кислорода, свертываемость крови и иммунитет, а плазма несет к клеткам и органам организма питательные вещества и отводит от них продукты жизнедеятельности, токсины. Кроме того, в плазме накапливаются вирусы и их токсины, аллергены, иммунные комплексы, агрессивные аутоантитела, холестерин, билирубин, почечные токсины и т.д., словом все, что приводит к сбоям в работе клеток, органов, систем и организма в целом и развитию заболевания. С помощью тончайшей мембраны с мельчайшими отверстиями во время плазмафереза отделяется загрязненная плазма от клеток крови. Загрязненная плазма удаляется из организма, а клетки возвращаются в сосудистое русло [5].

З а к л ю ч е н и е

Мембранный плазмаферез является эффективным новым способом лечения больных ХВГС, особенно в сочетании с ПЭГ-ИФН-альфа-2а/рибавирином, способствующим ранней элиминации вируса из крови и быстрому формированию устойчивого вирусологического ответа.

Метод обеспечивает удаление из организма патологических метаболитов, бактерий, вирусов и снижает степень эндотоксемии, играющей ключевую роль в патогенезе эндотоксикоза. Применение пяти сеансов плазмафереза в терапии больных ХВГС является более эффективным, менее длительным и не токсичным, в сравнении с использованием только стандартной схемы, представляющей сочетание ПЭГ-ИФН-альфа-2а с рибавирином. Полученный результат диктует необходимость дальнейшего изучения комбинированного применения противовирусной терапии и мембранного плазмафереза в лечении больных хроническими диффузными поражениями печени.

Поступило 22.04.2011 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Fujiwara K., Kaneko S. et al. – Hepatol. Res., 2007 Sep., №37(9), pp. 701-710.
2. Kaneko S., Sata M. et al. – Hepatol. Res., 2010 Nov, № 40(11), pp. 1072-1081.
3. Kim S.R., Imoto S. et al. – Intervirology, 2010, № 53(1), pp. 44-48.
4. Ohara T., Oteki T. et al. – Hepatogastroenterology, 2011 Jan-Feb, № 58 (105), pp. 133-136.
5. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия. – СПб.: ООО Фолиант, 2003, 432 с.

Х.Х.Урунов*, Х.Х.Мансуров**, Ф.Х.Мансурова

**ПЛАЗМАФЕРЕЗИ МЕМБРАНИ ДАР МУОЛИЧАИ БЕМОРОНИ
ГЕПАТИТИ МУЗМИНИ ВИРУСИ С (ГМВС)**

Маркази Инноватсионии дар соҳаи биология ва тибби Академияи илмҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон

**Клиникаи «Эндохирургия» Вазорати тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон,*

***Институтуи гастроэнтерологияи Академияи илмҳои*

Вазорати Тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон

Барои табобати беморони гепатити музмани вируси С усули плазмаферези мембранӣ дар муқоиса бо терапияи зиддивирусии пегасис ва рибавирин истифода шудааст. Баъд аз 3 сеанси табобат пастравии сарбории вирусӣ то нишондиҳандаҳои номуайян аз миёни 39 бемори ГМВС дар 14 нафари онҳо (35.9%) ва дар 25 нафарашон (64.1%) то дараҷаи миёнаи виремӣ ба қайд гирифта шудааст. Баъд аз 5 сеанси плазмаферез нобудшавии вирус дар хун боз дар миёни 18 нафар беморон (46,15%) ба мушоҳида расид. Муассир ва бехатар будани ин усул нишон дода шудааст.

Калимаҳои калидӣ: гепатити музмани вируси С – плазмаферези мембранӣ – миқдори вируси чигар.

Н.Н.Urunov*, Н.Н.Mansurov**, F.H.Mansurova

**MEMBRANE PLASMAPHERESIS IN THE TREATMENT OF PATIENTS
WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS (HCV)**

Centre of Innovative Biology and Medicine, Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan

**Clinic "Endosurgery", Ministry of Health of the Republic of Tajikistan,*

***The Institute of Gastroenterology Academy of Medical Sciences*

of Ministry of Health of the Republic of Tajikistan

In the treatment of patients with chronic hepatitis C method was used membrane plasmapheresis compared with antiviral therapy Pegasys and ribavirin. After 3 treatments was a reduction in viral load to undetectable values in 39 patients with HCV in 14 (35.9%) and 25 (64.1%) to mid-level viremia. After 5 treatments of plasmapheresis virus disappeared from the blood of another 18 (46.15%) patients. Shown the efficacy and safety of the method.

Key words: chronic viral hepatitis C – membrane plasmapheresis – the viral load.