

© П.В. Корой, 2009

УДК 616-085:615.281.8:616.36-002:611.018.74

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ HCV-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

П.В. Корой

Ставропольская государственная медицинская академия

Повреждение и дисфункция эндотелия и, связанные с ними микроциркуляторные нарушения, являются важнейшей составной частью патогенеза хронических вирусных заболеваний печени, влияющей на характер их течения. Так, у больных хроническим гепатитом и циррозом печени наблюдается повышение уровня эндотелина-1 и оксида азота в крови, более выраженное в случаях цирротической трансформации и связанное с тяжестью заболевания и его прогнозом [8, 17, 19, 22, 25]. При хронической патологии печени отмечено увеличение плазменного тромбомодулина и фактора Виллебранда, которое коррелировало с молекулами адгезии и количеством десквамированных эндотелиоцитов [14, 15, 20, 24, 26, 27].

Важность функционального дисбаланса эндотелия при заболеваниях печени обусловлена его участием в процессах воспаления, тканевого ремоделирования и фиброза [5]. Печеночная сосудистая сеть и синусоидальные клетки являются источниками повышенного синтеза эндотелиальных медиаторов под влиянием эндотоксинов, провоспалительных цитокинов, гепатотропных вирусов [18, 22] или вследствие увеличения эндотелиальной поверхности [16]. В ответ на триггерное воздействие происходит персистирующая активация и/или повреждение эндотелиоцитов с выбросом эндотелиальных медиаторов, способствующих отложению внеклеточного матрикса в печени; формируется порочный круг прогрессирования хронического гепатита и цирроза печени.

Оценка влияния противовирусных препаратов как основных средств лечения хронических вирусных заболеваний печени на эндотелий весьма

важна. В немногочисленных публикациях обсуждается способность препаратов интерферона-α к эндотелиальной протекции, однако до последнего времени не установлено четкой взаимосвязи между различными схемами терапии, ее результатами и показателями функции эндотелия.

Целью исследования явилось изучение особенностей влияния комбинированной противовирусной терапии на эндотелиальные медиаторы при хроническом вирусном гепатите С (ХВГ С) и С-вирусном циррозе печени.

Материал и методы. Обследовали 47 больных (32 мужчины, 15 женщин) в возрасте от 19 до 53 лет. У 42 больных был установлен диагноз хронического вирусного гепатита С, в 5 случаях – С-вирусного цирроза печени класса А по Child-Pugh. Контрольную группу составили 60 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 55 лет.

Противовирусная терапия ХВГ С проводилась интерфероном-α короткого действия (18 пациентов) в стандартной дозе или пегилированными интерферонами (24 больных) в комбинации препаратами рибавирина в дозе 800-1200 мг/сутки в зависимости от массы тела и генотипа вируса. У 24 пациентов с ХВГ С выявлен 1 генотип HCV, у остальных – не-1 генотип. Больные циррозом печени получали комбинированную противовирусную терапию пегилированными интерферонами и препаратами рибавирина. Эффективность лечения оценивали по достижению раннего и устойчивого вирусологического ответа.

Обследование больных проводили до, а также через 12 недель противовирусной терапии. Содержание эндотелина-1 в плазме устанавливали методом ИФА с помощью наборов фирмы «Biomedica-Gruppe» (Австрия), тромбомодулина – реактивов фирмы «Diacione» (Франция). Уровень оксида азота в крови определяли колориметрическим методом по количеству нитратов и нитритов с использованием стандартного тест-набора («R&D Systems», США). Активность фактора Виллебранда изучали на агрегометре фир-

Корой Павел Владимирович. к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 с курсом поликлинической терапии.

Тел.: (8652) 32-35-37

Таблица 1

Эндотелиальные маркеры в динамике 12-ти недель
противовирусной терапии ($\bar{X} \pm s_x$)

Показатель	Группы обследованных		
	здоровые	больные ХВГ С (1)	больные ЦП С (2)
ЭТ-1 (фмоль/л)	n=40 0,26±0,02	0,85±0,12 * 0,37±0,04 */**	1,53±0,26 * 1,08±0,20 */**
p ₁₋₂ (до лечения)		<0,05	
p ₁₋₂ (после лечения)		<0,05	
NO (мкмоль/л)	n=60 34,68±2,57	90,11±7,33 * 70,10±8,37 */**	166,40±25,18 * 133,64±24,87 */**
p ₁₋₂ (до лечения)		<0,05	
p ₁₋₂ (после лечения)		<0,05	
ТМ (нг/мл)	n=20 2,81±0,11	3,29±0,27 3,24±0,22	4,42±0,84 5,20±0,72 */**
p ₁₋₂ (до лечения)		>0,05	
p ₁₋₂ (после лечения)		<0,05	
ФВ (%)	n=60 80,66±2,41	89,09±2,40 ¹ 82,27±2,60 **	97,00±4,94 ¹ 89,04±4,16 **
p ₁₋₂ (до лечения)		>0,05	
p ₁₋₂ (после лечения)		>0,05	

Примечание: в числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения; ¹ - F=4,27, p<0,05 по сравнению с контролем; * - p<0,05 по сравнению со здоровыми; ** - p<0,05 в динамике лечения.

мы «Биола» с использованием набора реагентов НПО «Ренам» (Россия).

Результаты статистически обработали с помощью программ Microsoft Excel 2000 для Windows XP, Primer of Biostatistics 4.0 для Windows 98. Количественные значения с нормальным распределением представлены в виде средней±стандартная ошибка средней. Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критериев множественных сравнений: критерия Ньюмена-Кейлса, парного t-критерия Стьюдента. При статистическом анализе качественных признаков использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Достоверными считали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Из 42 больных хроническим вирусным гепатитом С у 38 (90,4%) был достигнут ранний вирусологический ответ (РВО), 4 больных оказались не-респондерами. Двадцать пациентов из группы с ранним вирусологическим ответом (52,6%) имели 1 генотип, в группе с отсутствием позитивного ответа на лечение таких больных было 4 (100%, p>0,05). Лиц, получавших пегилированные интерфероны, в группах с ранним вирусологическим ответом и среди не-респондеров было 24 и 0 соответственно (63,2% и 0% соответственно, $\chi^2=3,59$; p=0,058). Устойчивый вирусологический ответ (УВО) был достигнут у 29 больных (69,0%). Тринадцать пациентов с устойчивым вирусологическим ответом имели 1 генотип (44,8%), в группе с отсутствием позитивного ответа на лечение таких больных было 11 (84,6%, $\chi^2=4,29$; p<0,05).

Лиц, получавших пегилированные интерфероны, в группах с устойчивым вирусологическим ответом и среди не-респондеров было 20 и 4 соответственно (68,9% и 30,7%, $\chi^2=3,90$; p<0,05).

При циррозе печени ранний вирусологический ответ был достигнут у 60% больных, устойчивый вирусологический ответ наблюдался в 40% случаев.

При хронической вирусной патологии печени наблюдалось увеличение содержания в крови эндотелина-1 и оксида азота. В случаях цирроза печени их значения были достоверно выше, чем у больных хроническим вирусным гепатитом. Содержание тромбомодулина и активность фактора Виллебранда не различались с показателями контроля, хотя отмечалась тенденция к более высокому их уровню в случаях цирроза (табл. 1).

Через 3 месяца противовирусной терапии содержание плазменного эндотелина-1 и оксида азота достоверно снижалось, при этом их величины у пациентов с циррозом печени оставались выше, чем у больных хроническим гепатитом. Концентрация тромбомодулина на фоне лечения достоверно возрастала при циррозе печени и не изменялась у больных ХВГ. Значения тромбомодулина в случаях цирроза печени в динамике терапии становились выше, чем при хроническом вирусном гепатите С. Активность фактора Виллебранда к концу 12 недель лечения достоверно снижалась в обеих группах.

Вне зависимости от генотипа HCV (1 или не-1) через 3 месяца терапии ХВГ наблюдалась нормализация показателей эндотелина-1, снижение количества оксида азота и отсутствие достовер-

Таблица 2

Эндотелиальные маркеры в динамике 12-ти недель противовирусного лечения больных ХВГ С с учетом развития устойчивого вирусологического ответа ($X \pm s_x$)

Показатель	Группы обследованных		
	здоровые	больные ХВГ С	
		УВО + (1)	УВО - (2)
ЭТ-1 (фмоль/л)	n=40 0,26±0,02	0,84±0,18 * 0,28±0,04 **	0,85±0,13 * 0,51±0,07 */**
p ₁₋₂ (после лечения)		<0,05	
НО (мкмоль/л)	n=60 34,68±2,57	84,84±8,10 * 61,03±9,58 */**	101,88±15,31 * 90,55±13,76 */**
p ₁₋₂ (после лечения)		<0,05	
ТМ (нг/мл)	n=20 2,81±0,11	3,42±0,37 2,96±0,26 ¹	3,05±0,40 3,73±0,37 */**
p ₁₋₂ (после лечения)		<0,05	
ФВ (%)	n=60 80,66±2,41	87,85±3,28 80,52±3,40 **	91,25±3,35 85,33±4,00
p ₁₋₂ (после лечения)		>0,05	

Примечание: в числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения; ¹ - p=0,075 по сравнению с показателями до лечения; * - p<0,05 по сравнению со здоровыми; ** - p<0,05 в динамике лечения.

ных изменений со стороны тромбомодулина. Активность фактора Виллебранда после лечения не отличалась от показателей здоровых, достоверно уменьшаясь при 1 генотипе HCV. Аналогичные изменения концентрации эндотелиальных медиаторов в ходе лечения отмечались у больных с различной вирусной нагрузкой.

Применение пегилированных интерферонов-3 способствовало нормализации уровня эндотелина-1 и снижению содержания оксида азота в крови, тогда как в случаях назначения короткодействующих препаратов их показатели снижались, оставаясь более высокими по сравнению со здоровыми и больными, лечеными пролонгированным интерфероном-α. Значения тромбомодулина в процессе лечения не зависели от характеристики интерферона-α. Активность фактора Виллебранда достоверно снижалась до нормы при использовании пегилированных препаратов, на фоне приема интерферона-α короткого действия достоверных изменений не зарегистрировано.

Достижение раннего вирусологического ответа у больных ХВГ С сопровождалось нормализацией эндотелина-1 и снижением показателей оксида азота, тогда как при сохранении виремии их содержание сохранялось повышенным по сравнению с контролем. Через три месяца терапии концентрация тромбомодулина в крови не изменялась, а активность фактора Виллебранда достоверно снижалась независимо от эффективности лечения (наличия РВО). Анализ динамики показателей эндотелиальных маркеров через 12 недель противовирусной терапии ХВГ С в зависи-

мости от последующего достижения устойчивого вирусологического ответа показал, что в случаях реализации УВО происходила нормализация эндотелина-1 и снижение показателей оксида азота (табл. 2). У пациентов с виремией через 6 месяцев после лечения наблюдалось снижение уровней эндотелина-1 и оксида азота через 12 недель лечения, однако они были достоверно более высокими по сравнению со здоровыми и пациентами с наличием УВО. При развитии ремиссии заболевания показатели тромбомодулина в динамике 3-х месяцев терапии имели тенденцию к уменьшению, тогда как у нон-респондеров наоборот отмечалось повышение уровня тромбомодулина выше значений в контроле и у больных с позитивными результатами лечения. Активность фактора Виллебранда при достижении устойчивого вирусологического ответа достоверно снижалась.

Полученные данные подтверждают тезис о том, что при хронических заболеваниях печени наблюдается повреждение эндотелия с гиперпродукцией эндотелиальных медиаторов, в частности, эндотелина-1 и оксида азота. Причиной активации и дисфункции эндотелия при хронической вирусной патологии печени могут быть оксидативный стресс, вирусы, иммунные комплексы, цитокины [1, 3]. Так, в условиях инфекционного воспаления адгезия лейкоцитов к эндотелию, продуцируемые в избытке лимфоцитами трансформирующий фактор роста-β, интерлейкин-1β, интерферон-γ и фактор некроза опухоли-α изменяют структурно-функциональные характеристики эндотелия [3], стимулируя

продукцию эндотелина-1 и оксида азота и угнетая экспрессию тромбомодулина [3, 4, 6]. Функциональный дисбаланс эндотелиоцитов оказывает негативное влияние на воспаление, рост и пролиферацию клеток, тканевое remodelирование и фиброз [5, 6], формируя один из порочных кругов патогенеза хронических воспалительных заболеваний печени. Так, эндотелин-1, активируя синтез и секрецию коллагена и гладкомышечного α -актина звездчатыми клетками и миофибробластами, ускоряет развитие печеночного фиброза [10, 13].

Снижение в динамике лечения содержания эндотелина-1, оксида азота и фактора Виллебранда свидетельствует о развитии эффекта эндотелиальной протекции. Так, известно стабилизирующее влияние препаратов интерферона- α (реферона) при хроническом вирусном гепатите С на уровень эндотелина-1, оксида азота и фактора Виллебранда [2]. М. George и соавт. не зарегистрировали к концу терапии хронического вирусного гепатита С различий со здоровыми в концентрации оксида азота [9], хотя возможное повышение на фоне интерферонотерапии ХВГ С его метаболитов в случаях возникновения интерферон- α -индуцированной депрессии допускает возможность участия медиатора в патогенезе этого осложнения [21]. Показатели тромбомодулина снижались через две недели применения стандартных интерферонов при хроническом вирусном гепатите С с развитием подъема в конце лечения [27].

В противоположность полученным нами данным имеются свидетельства увеличения уровня фактора Виллебранда после первого введения высокой дозы интерферона- α на 45%, а к концу 12 недели комбинированной противовирусной терапии ХВГ С – на 73% с превышением значений нормы [20]. М. Homcik и соавт. [11] зарегистрировали аналогичную динамику фактора Виллебранда при хроническом гепатите С, но не у больных циррозом печени, объясняя повышение фактора Виллебранда «необходимостью» нормализации сосудисто-тромбоцитарных взаимодействий в условиях вызванной интерфероном- α тромбоцитопении [11, 20, 24]. Особенность наших результатов, вероятно, связана с отсутствием значительного цитопенического компонента в процессе лечения и, соответственно, необходимости возрастания фактора Виллебранда для обеспечения гемостатического баланса [7].

Позитивное влияние противовирусных препаратов на показатели эндотелиальных медиаторов является следствием нивелирования триггеров повреждения и активации эндотелиальных клеток, таких как вирусы, провоспалительные цитокины, иммунные комплексы и оксидативный стресс. Наличие более высоких значений маркеров эндотелия при циррозе печени ожидаемо с учетом сохраняющейся во многих случаях репликации вируса и неполного подавления воспаления.

Комбинация пегилированного интерферона- α с рибавирином обладала более выраженным

корректирующим влиянием на показатели эндотелия, вызванным более ранним и быстрым ингибированием вирусов, провоспалительных цитокинов и обеспечением тем самым высокого уровня эндотелиальной протекции.

Развитие раннего или устойчивого вирусологического ответа сопровождается нормализацией большинства изучаемых параметров эндотелия, тогда как при сохранении виремии содержание эндотелина-1, оксида азота и тромбомодулина в динамике лечения остается на высоком уровне. Можно предположить, что достижение нормальных значений эндотелиальных маркеров к 3 месяцу терапии является фактором, определяющим дальнейшие успешные результаты лечения. Наоборот, сохраняющийся дисбаланс медиаторов эндотелия можно рассматривать как неблагоприятный в отношении стабильной элиминации вируса и ремиссии заболевания прогностический фактор. Эта взаимосвязь не случайна, она обусловлена патогенетической вовлеченностью эндотелия в процессы воспаления, регенерации и remodelирования печени.

Повышение уровня тромбомодулина у больных ХВГ С, не ответивших на лечение, связано с необходимостью предупреждения внутрисинусоидальной коагуляции, отложения депозитов фибрина и развития некрозов печени [12]. Так, при циррозе печени у крыс тромбомодулин предрасполагал эндотоксин-индуцированные некрозы печени и отложение фибрина в синусоидах [12]. Исходя из этих данных, замедление темпов прогрессирования морфологических изменений в печени после противовирусной терапии, даже в условиях сохраняющейся виремии, может быть частично обусловлено избыточной продукцией тромбомодулина.

Таким образом, нормализация большинства эндотелиальных маркеров у больных с С-вирусной патологией печени при достижении ремиссии заболевания отражает стабилизацию процессов внутрипеченочного воспаления и фиброгенеза. Сохраняющийся дисбаланс медиаторов эндотелия в условиях персистенции вируса характеризует один из механизмов прогрессирования печеночного фиброза.

Выводы

1. При хронической С-вирусной патологии печени отмечается повышение уровней эндотелина-1 и оксида азота в крови, более выраженное в случаях цирроза печени.

2. Противовирусная терапия ХВГ С и С-вирусного цирроза печени приводит к снижению концентрации эндотелина-1 и оксида азота, нормализации активности фактора Виллебранда и увеличению у больных циррозом печени уровня тромбомодулина.

3. При использовании пегилированных интерферонов, а также в случаях достижения устойчивого вирусологического ответа наблюдается более выраженный корректирующий эффект функции эндотелия в виде нормализации эндотелина-1, активности фактора Виллебранда и сравнительно низких значений оксида азота.

Литература

1. Бобкова, И.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции / И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, В.В. Рамеев [и др.] // Тер. архив. - 2005. - №6. - С. 92-96.
2. Булатова, И.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции на фоне противовирусной терапии при хроническом гепатите С / И.А. Булатова, А.П. Щекотова // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Материалы Тринадцатой Росс. конф. «Гепатология сегодня». - 2008. - Т. 18, №1, Приложение №31. - С. 22.
3. Кароли, Н.А. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиническая медицина. - 2004. - №8. - С. 8-14
4. Кудряшева, О.Ю. Эндотелиальный гемостаза: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений / О.Ю. Кудряшева, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. - 2000. - №8. - С. 65-74.
5. Ольбинская, Л.И. Эндотелиновая агрессия в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к ее терапевтической коррекции / Л.И. Ольбинская, Ю.И. Найман // Тер. архив. - 2005. - №9. - 88-93.
6. Остроумова О.Д. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии) / О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская // Кардиология. - 2005. - №2. - С. 59-62.
7. Ягода, А.В. Патология печени и функция тромбоцитов (клинико-патогенетический анализ) / А.В. Ягода, П.В. Корой. - Ставрополь, 2008. - 273 с.
8. Curgunlu, A. Plasma nitrate/nitrite and endothelin-1 in patients with liver cirrhosis / A. Curgunlu, P. Vural, M. Canbaz [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. - 2005. - Vol. 19 (5). - P. 177-181.
9. George, M. Plasma and hepatic tissue levels of thrombomodulin, tissue factor, NFkappaB and nitric oxide in responders and nonresponders to IFNalpha therapy / M. George, M. Baluch, D.H. van Thiel // J. Viral. Hepatit. - 2003. - Vol. 10 (5). - P. 360-366.
10. Guo, C.Y. Effects of endothelin-1 on hepatic stellate cell proliferation, collagen synthesis and secretion, intracellular free calcium concentration / C.Y. Guo, J.Y. Wu, Y.B. Wu [et al.] // W. J. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 10 (18). - P. 2697-2700.
11. Homoncik, M. Short- and long-term effects of therapy with interferon-alpha and pegylated interferon-alpha/ribavirin on platelet plug formation and von Willebrand factor release in patients with chronic hepatitis C / M. Homoncik, A. Ferlitsch, P. Ferenci [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2005. - Vol. 21 (1). - P. 49-55.
12. Kaido, T. Pretreatment with soluble thrombomodulin prevents intrasinusoidal coagulation and liver dysfunction following extensive hepatectomy in cirrhotic rats / T. Kaido, A. Yoshikawa, S.-I. Seto [et al.] // Thromb. Haemost. - 1999. - Vol. 82. - P. 1302-1306.
13. Koda, M. Endothelin-1 enhances fibrogenic gene expression, does not promote DNA synthesis or apoptosis in hepatic stellate cells / M. Koda, M. Bauer, A. Krebs [et al.] // Comparative Hepatology. - 2006. - Vol. 5 (5).
14. Korzh, O. Correlation between endothelial haemostatic markers in patients with chronic hepatitis C / O. Korzh // Clin. Microbiol. Infect. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, May 1-4. - 2004. - P. 1569 (902).
15. Kulwas, A. Von Willebrand factor and thrombomodulin as markers of endothelial cell functions in children with chronic viral hepatitis / A. Kulwas, A. Szaflarska-Szczepanik, M. Czerwionka-Szaflarska, M. Kotschy // Medycyna. Wieku. Rozwojowego. - 2004. - Vol. 8 (1). - P. 107-114.
16. Lisman, T. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity / T. Lisman, T. Bongers, J. Adelmeijer [et al.] // Hepatology. - 2006. - Vol. 44. - P. 53-61.
17. Moller, S al. Elevated arterial compliance in patients with cirrhosis is not related to arterial endothelin-1 / S. Moller, V. Gulberg, U. Becker [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. - 2002. - Vol. 37 (9). - P. 1064-1069.
18. Narihiro, O. Clinical investigation of endothelin-1 and nitric oxide in patients with portal hypertension focusing on plasma levels and immunohistological staining of liver tissues / O. Narihiro, F. Shunji, W. Shin [et al.] // Hepatology. Research. - Vol. 21 (1). - P. 40-54.
19. Parvu, A.E. Nitric oxide in patients with chronic liver diseases / A.E. Parvu, V. Nrgrean, L. Plesca-Manea [et al.] // Roman. J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 14 (3). - P. 225-230.
20. Sieghart, W. Antiviral therapy decreases GpIIb/IIIa activation of platelets in patients with chronic hepatitis C / W. Sieghart, M. Homoncik, B. Jilma [et al.] // Thromb. Haemost. - 2006. - Vol. 95. - P. 260-266.
21. Suzuki, E. Nitric oxide involvement in depression during interferon-alpha therapy / E. Suzuki, Y. Yoshida, A. Shibuya, H. Miyaoka // Int. J. Neuropsychopharmacol. - 2003. - Vol. 6. - P. 415-419.
22. Thalheimer, U. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis / U. Thalheimer, C. Triantos, D. Samonakis [et al.] // Gut. - 2005. - Vol. 54. - P. 556-563.
23. Tomokiyo, K. Von Willebrand factor accelerates platelet adhesion and thrombus formation on a collagen surface in platelet-reduced blood under flow conditions / K. Tomokiyo, Y. Kamikubo, T. Hanada [et al.] // Blood. - 2005. - Vol. 105. - P. 1078-1084.

24. Tomomi, M. Increased von Willebrand factor over decreased ADAMTS13 activity may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis / M. Tomomi, U. Masahito, I. Matsatoshi [et al.] // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* - 2007- Vol. 31, Suppl. 1. - P. 27S-35S.
25. Tong, Q. Study on the correlation of plasma NO, ET-1 and ALT in the patients with chronic hepatitis and cirrhosis / Q. Tong, L. Zeng // *J. Tongji. Med. Univ.* - 2000. - Vol. 20 (3). - P. 203-204.
26. Van Thiel, D.H. Modulation of endothelial cell inflammatory integrins and stress markers with rh-factor VIIa in patients with advanced chronic hepatitis C / D.H. Van Thiel, A. Anantharaju, A.L. Mindikoglu [et al.] // *J. Viral. Hepat.* - 2003. - Vol. 10 (4). - P. 310-317.
27. Yutaro, K. Effect of interferon treatment with chronic hepatitis C on serum level of thrombomodulin / K. Yutaro, H. Takeshi, K. Asahi, M. Shiro // *Acta. Hepatologica. Japonica.* - 2002. - Vol. 43 (1). - P. 18-27.

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ HCV-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

П.В. КОРОЙ

Целью исследования явилось изучение особенностей влияния комбинированной противовирусной терапии на эндотелиальные медиаторы при хроническом вирусном гепатите С и С-вирусном циррозе печени.

У 47 пациентов с хронической HCV-ассоциированной патологией печени определяли плазменное содержание эндотелина-1, оксида азота, тромбомодулина и фактора Виллебранда до и через 12 недель комбинированной противовирусной терапии.

При хронической вирусной патологии печени отмечено повышение уровней эндотелина-1 и оксида азота в крови более выраженное в случаях цирроза печени. Противовирусная терапия приводила к снижению их плазменного содержания, а также активности фактора Виллебранда и повышению концентрации тромбомодулина (у пациентов с циррозом печени) вне зависимости от генотипа вируса и степени виремии. Использование пегилированных интерферонов, а также случаи достижения устойчивого вирусологического ответа характеризовались более выраженным корригирующим эффектом на показатели эндотелия в виде нормализации содержания эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда и более низких значений оксида азота.

Комбинированная противовирусная терапия обладает эндотелиопротективным эффектом, приводя к стабилизации процессов внутрипеченочного воспаления и фиброза.

Ключевые слова: медиаторы эндотелия, хронический вирусный гепатит С, С-вирусный цирроз печени, противовирусная терапия

INFLUENCE OF ANTIVIRAL THERAPY ON THE FUNCTIONAL ENDOTHELIAL PARAMETERS IN THE CHRONIC LIVER DISEASES, ASSOCIATED WITH HCV

KOROY P.V.

The Research objective was studying of influence of the combined antiviral therapy on endothelial mediators in the chronic viral hepatitis C and the HCV-associated liver cirrhosis.

The plasma content of endothelin-1, nitric oxide, thrombomodulin and factor von Willebrand before and after 12 weeks of the combined antiviral therapy was defined in 47 patients with chronic liver diseases associated with HCV.

At chronic virus pathology of a liver, rising of endothelin-1 and nitrogen oxide levels in blood was more expressed in cirrhosis cases. Antiviral therapy led to depression of their plasma maintenance, and also activity of factor von Willebrand and rising of thrombomodulin concentration (in patients with cirrhosis) without dependence upon a viral genotype and viral load. Use of pegylated interferons, and also cases of achievement of the sustained viral ratio were characterised by more expressed corrective effect on indicators of endothelium in the form of endothelin-1 content normalization and factor von Willebrand activity and lower value nitrogen oxide.

The combined antiviral therapy possesses endothelioprotective effect, leading to stabilisation of processes of an intrahepatic inflammation and fibrosis.

Key words: endothelial mediators, a chronic viral hepatitis C, liver cirrhosis associated with HCV, antiviral therapy