

Некоторые аспекты исследования и лечения больных хроническими вирусными гепатитами, связанными с парентеральным путем передачи

Курумбаев Р.Р.

Государственный медицинский университет г. Семей

Актуальность изучения

Хронические вирусные гепатиты представляют большую проблему для здравоохранения многих стран вследствие повышения заболеваемости, сложности и высокой стоимости диагностики и лечения, неуклонного роста смертности из-за цирроза печени и гепатокарциномы.

Цель исследования

- изучить структуру хронических вирусных гепатитов, связанных с парентеральным путем передачи, по серологическим маркерам, выявить распространенность генотипов вируса С, частоту определения репликативной фазы вирусов гепатита В и С, динамику провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и изменение вирусной нагрузки в процессе комбинированной интерферонотерапии.

Материал и методы

Изучена группа из 187 больных хроническими вирусными заболеваниями печени в возрасте от 19 до 61 года: HBV - 58(33,5%), HDV - 14 (8,1%), HCV- 56 (32,4%), микст-гепатит HBV+HCV - 59 (34,1%). Диагноз установлен по совокупности клинико-инструментальных данных. Проводилось определение основных маркеров вирусов гепатита В, С, Д по ИФА с использованием реактивов фирмы «Вектор-Бест», качественная и количественная ПЦР на ДНК HBV и РНК HCV, у 50 больных, проходящих противовирусную терапию проведено определение интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), фактора некроза опухолей (ФНО) электрохемилуминесцентным способом. В качестве контроля для оценки уровня цитокинов использована группа здоровых добровольцев и доноров из 40 человек.

Собственные результаты

Структура больных в исследуемой группе представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, в исследуемой группе (n=187) хронический гепатит HBV составлял 33,5%, HDV - 8,1%, HCV - 32,4%, микст-гепатит HBV+HCV - 34,1%.

Таблица 1 - Структура больных ХВГ в исследуемой группе:

	Серологическая характеристика хронического гепатита (ХВГ)			
	HBV	HDV	HCV	HBV+HCV
Кол-во больн. группе (n)	58	14	56	59
В % к группе	33,5	8,1	32,4	34,1

Результаты определения частоты репликативной фазы представлены в таблице 2:

Таблица 2 - Частота определения репликативной фазы вирусных гепатитов В, С и В+С

	HBV	HCV	HBV+HCV
Фаза репликации	91,7%	94,6%	HBV - 32,2%
			HCV - 62,7%
			HBV+HCV 5,1%

Как видно из таблицы 2, фаза репликации вируса гепатита В установлена у 56 больных из 58 (96,6%); фаза репликации вируса гепатита С - 53 пациентов (94,6%); репликация вируса гепатита В отмечена у больных дельта-инфекцией отмечена в 6 случаях (42,9%), определить репликативную фазу вируса гепатита Д не удалось из-за технических трудностей; репликация вируса гепатита В при микст-гепатите HBV+ HCV отмечена у 19 больных (32,2%), репликация вируса гепатита С у 37 больных (54,2%), одновременная репликация вирусов HBV+ HCV отмечена только в 3 случаях (5,1%).

Исследование генотипа вируса С проведено у 31 больного, результаты представлены в таблице 3. Как видно из таблицы, в исследуемой группе (n=187) хронический гепатит HBV составлял 33,5%, HDV - 8,1%, HCV - 32,4%, микст-гепатит HBV+HCV - 34,1%. Исследование показало, что преобладающим генотипом был 2 - 16 больных (51,6%), генотип 1 определен у 9 больных (29,0%), 3 генотип выявлен в 5 случаях (16,1%), генотип 4 - у 1 больного (3,3%).

Таблица 3 - Генотип вируса у больных HCV:

	1 генотип HCV	2 генотип HCV	3 генотип HCV	4 генотип	5,6 генотип
Кол-во больн. (n= 31)	9	16	5	1	Не обнар.
В процентах	29,0	51,6	16,1	3,3	0

Проведена комбинированная интерферонотерапия 133 больных с HBV и HCV, из них хронический вирусный гепатит В - 43 пациента, хронический гепатит С - 56, микст-гепатит В + С - 34. Возраст больных составлял от 19 до 61 года, средний возраст больных HBV - из них женщин 42 (42,4%), мужчин 57 (57,6%). Проводили противовирусную терапию α-интерфероном (реаферон ЕС) в дозе 3 млн. ЕД в/м в сутки 3 раза в неделю или пегилированным интерфероном (Пегасис, 9 пациентов, гепатит HCV) в течение от 3 до 9 месяцев, у больных HBV в комбинации с ламивудтином (Зеффикс) 100 мг/сутки, у больных HCV - рибавирином 1000-1200 мг/сутки, отличительными особенностями лечения микст-гепатит В+С явилось повышение дозы альфа-интерферона до 5 млн 3 раз в неделю, дополнительное применение иммунофана и альфетина при неэффективности терапии в течение 2-х месяцев. Рутинные исследования анализов крови, количественное определение ДНК HBV и РНК HCV методом ПЦР проводили до лечения, вирусную нагрузку через 4 недели после начала лечения и каждые 3 месяца терапии. Оценка эффективности лечения проводили прежде всего с учетом ответа на противовирусную терапию. Дополнительной оценкой эффективности терапии служила динамика провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и оценка синдрома цитолиза (положительная динамика уровня аминотрансфераз).

Результаты комбинированной интерферонотерапии больных ХВГ представлены в таблице 4. Снижение вирусной нагрузки в процессе противовирусной терапии на 4 неделе (быстрый ответ) отмечено у 53,5% больных HBV,

Таблица 4 - Результаты комбинированной интерферонотерапии больных ХВГ

Исслед. группа	Кол-во больн. (n)	Снижение повышенной вирусной нагрузки на 4 неделе комбинированной интерферонотерапии		(n)	Сохранение вирусной нагрузки через 3 месяца комбинированной интерферонотерапии		(n)	Повышенная вирусная нагрузка через 6 месяцев комбинированной интерферонотерапии	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%
HBV	43	23	53,5	43	19	44,2	39	14	35,9
HCV	56	35	62,5	56	15	26,8	52	11	21,2
HBV+HCV	34	19	55,9	34	16	47,1	33	15	45,5
Всего:	133	92	77,0	92	50	54,4	124	30	24,2

62,5% - пациентов с HCV и 55,9% микст-гепатита HBV+HCV. О раннем ответе судили по динамике вирусной нагрузки через 3 месяца: сохранение обнаружения вирусов в сыворотке крови при HBV составило 44,2%, у больных HCV - 26,8% и при микст-гепатите HBV+HCV - 47,1%. Через 6 месяцев лечения не получено исчезновения ДНК- или РНК –вирусов гепатитов В и С у 35,9% больных HBV, 21,2% пациентов с HCV и 45,5% - микст-гепатитом HBV+HCV.

У 50 больных, отобранных методом случайной выборки, определен уровень провоспалительных (интерлейкин-2 (ИЛ-2), фактор некроза опухоли (ФНО)) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) до и после лечения 12 больных HBV, 13 больных HCV, 11 больных HDV, 14 больных микст-гепатит HBV+HCV. Динамика провоспалительных (ИЛ-2, ФНО) и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4) в процессе комбинированной интерферонотерапии больных ХВГ представлена в таблицах 5, 6, 7. До лечения повышение ИЛ-2 отмечено у 41 больного: 8 - HBV (66,7 и 19,5%, соответственно), 10 больных HCV (76,9 и 24,4%), 10 больных HDV (90,9 и 24,4%), 13 больных микст-гепатитом HBV+HCV (92,9 и 31,7%). После комбинированной интерферонотерапии в течение 6 месяцев, повышенный уровень ИЛ-2 определялся у 24 больных (48%): у 5 больных HBV (41,7% и 20,8%, соответственно), у больных 6 HCV (46,2% и 25,0%), у 4 больных HDV (36,4% и 16,7%) и 8 больных микст-гепатит HBV+HCV (57,1% и 33,3%).

Таблица 5 - Динамика интерлейкин 2 в процессе лечения хронических вирусных гепатитов

Исслед. группа	Кол-во больн. (n)	Повышение ИЛ-2 до интерферонотерапии		(n)	Повышение ИЛ-2 через 6 месяцев после интерферонотерапии	
		абс.	%		абс.	%
HBV	12	8	66,7	12	5	41,7
HCV	13	10	90,9	13	6	46,2
HDV	11	10	76,9	11	4	36,4
HBV+HCV	14	13	91,7	14	8	57,1
Всего:	50	41	91,7	50	24	48,0

Как видно из таблицы 6, повышение ФНО отмечено у 48 (96%) больных: 11 - HBV (91,7 и 22,9 %, соответственно), 13 больных HCV (100 и 31,7%), 11 больных HDV (100 и 26,8%), 13 больных микст-гепатит HBV+HCV (100 и 31,7%). ФНО у пролеченных больных оставался повышенным в 24 случаях (48%): 4 случаях HBV (33,3% и 16,7%), HCV – 5 (38,5% и 20,8%), HDV- 7 (63,6% и 2,2%), при микст-гепатитах HBV+HCV – 8 (57,1% и 33,3%).

Таблица 6 -Динамика ФНО в процессе лечения хронического вирусного гепатита

Исслед. группа	Кол-во больн. (n)	ФНО до интерферонотерапии		(n)	ФНО через 6 мес. после интерферонотерапии	
		абс.	%		абс.	%
HBV	12	11	91,7	12	4	33,3

HCV	13	10	76,9	13	5	38,5
HDV	11	10	90,9	11	7	63,6
HBV+HCV	14	13	92,9	14	8	57,1
Всего:	50	48	96,0	50	24	48,0

Таблица 7 -Динамика интерлейкин 4 в процессе лечения хронического вирусного гепатита

Исслед. группа	Кол-во больн. (n)	ИЛ-4 до интерферонотерапии		(n)	ИЛ-4 через 6 мес. после интерферонотерапии	
		абс.	%		абс.	%
HBV	12	4	33,3	12	7	58,3
HCV	13	6	46,2	13	10	76,9
HDV	11	3	27,3	11	5	45,5
HBV+HCV	14	4	28,6	14	9	64,3
Всего:	50	17	34,0	50	31	62,0

Уровень ИЛ-4 до лечения был повышен у 17 больных вирусными гепатитами (34%): только у 4 больных HBV (33,3 и 23,5% соответственно), у 6 больных HCV (46,2 и 35,3%), у 3 больных HDV (21,4 и 17,7%) и 4 больных микст-гепатит HBV+HCV (28,5 и 23,5%). повышенный уровень ИЛ-4 после 6-месячного лечения отмечен у 31 (62%) больных: у 7 пациентов с HBV (58,3% и 22,6%), HCV – 10 (76,9% и 32,3%), HDV- 5 (45,5% и 16,%), при микст-гепатитах HBV+HCV – 9 (64,3% и 29,0%) (таблица 7).

Таким образом показано, что в процессе комбинированной противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов В, С, Д происходит изменение спектра цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО: уровень ИЛ-2, ФНО достоверно снижался при всех формах хронических вирусных гепатитов, уровень ИЛ-4, напротив, повышался. Указанная динамика хорошо прослеживалась у больных с хорошим противовирусным ответом.

Обсуждение

Проблема оптимизации лечения хронических вирусных гепатитов до сегодняшнего дня не теряет своей актуальности. Проведенное исследование показало, что использование комбинации реферона ЕС у больных HBV в комбинации с ламивудтином, у больных HCV - рибавирином дает положительный эффект у большинства больных с гепатитами В и С. Наиболее хорошие результаты отмечаются у больных с HCV-инфекцией, в меньшей степени при HBV-инфекции, достаточно обнадеживающие результаты получены при микст-гепатите В + С. В нашем исследовании в тех случаях, когда повышенная вирусная нагрузка сохранялась через 6 месяцев, терапия продолжена. Исследование цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО в процессе комбинированной интерферонотерапии показало, уровень ИЛ-2, ФНО достоверно снижался при всех формах хронических вирусных гепатитов, уровень ИЛ-4, напротив, повышался. Указанная динамика хорошо прослеживалась у больных с хорошим противовирусным ответом. В качестве обоснованного объяснения данного факта можно привести связь между повышением уровня провоспалительных цитокинов в сыво-

ротке крови больных хроническими вирусными гепатитами и об активации иммунокомпетентных клеток, в том числе мононуклеарных фагоцитов. Имеются сведения, что цитокины, определяют передачу внутриклеточного сигнала от рецептора интерферона, с чем по мнению авторов связан низкий ответ на интерферонотерапия.

Ранее в литературе показано, что содержание интерлейкинов при хронических вирусных гепатитах определяется этиологией, активностью, стадией заболевания. Известно, что наиболее значительно повышается содержание интерлейкинов у больных HCV, в меньшей степени у больных HBV. Полученные нами результаты позволяют использовать определение уровня ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО в качестве дополнительного критерия оценки эффективности проводимой комбинированной терапии.

Выводы

1. Использование комбинации реферона ЕС у больных

HBV с ламивудтином, у больных HCV - с рибавирином в обычных дозах дает положительный эффект у большинства больных с гепатитами В и С: быстрый ответ отмечен у 53,5% больных HBV, 62.5% - пациентов с HCV и 55,9% микст-гепатита HBV+HCV, через 6 месяцев лечения не получено исчезновения ДНК- или РНК-вирусов гепатитов В и С только у 35,9% больных HBV, 21.2% пациентов с HCV и 45.5% - микст-гепатитом HBV+HCV.

2. Исследование цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО в процессе комбинированной интерферонотерапии показало, уровень ИЛ-2, ФНО достоверно снижался при всех формах хронических вирусных гепатитов, уровень ИЛ-4, напротив, повышался.

3. Указанная динамика цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО хорошо прослеживалась у больных с хорошим противовирусным ответом, что позволяет рекомендовать исследование ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО в качестве дополнительного критерия эффективности проводимой противовирусной терапии.