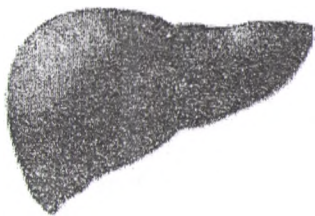




Міністерство охорони здоров'я України  
Академія медичних наук України  
Харківська медична академія післядипломної освіти  
Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна  
Інститут терапії АМН України ім. Л.Т. Малої  
Національний фармацевтичний університет

## **ПРОБЛЕМИ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПІЇ ГЕПАТИТІВ**

Збірник  
праць науково – практичної конференції



Харків - 2005

Цель исследования: оценить клиническую эффективность применения препарата рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкин) совместно с препаратами а-ИФН в комплексной терапии ХГС.

Материалы и методы. Нами обследовано 26 больных, получавших препараты а-ИФН и рИЛ-2 («Ронколейкин» фирмы «Биотех», Санкт-Петербург). Среди больных были 14 мужчин (53,8%) и 12 женщин (46,2%) в возрасте от 17 до 53 лет, средний возраст – 30,2±2,2 лет. Интерферонотерапия проводилась препаратами интерферона-б2b (реальдирон, интрон А) и интерферона-б2a (роферон) с введением препарата в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Генотип 1b HCV выявлен у 6 из 10 обследованных. Показаниями для включения Ронколейкина в схему лечения хронического гепатита С совместно с препаратами интерферона являлись отсутствие биохимической активности или ее минимальный уровень (прогнозируемый низкий ответ на терапию), а также выявление иммунодефицитного состояния до или в процессе лечения б-ИФН. Ронколейкин применялся в дозе 500 000 МЕ в виде внутривенных инфузий с альбумином 2 раза в неделю в течение 8 недель.

Результаты и их обсуждение. Переносимость комбинированной терапии была удовлетворительной, не отмечались побочные эффекты, требующие отмены лечения. Клиническая эффективность комбинированной терапии оценивалась после завершения курса лечения а-ИФН. При нормализации показателей АЛТ регистрировался биохимический ответ (БО). при отсутствии РНК HCV в ПЦР – вирусологический ответ (ВО). При наличии БО и ВО регистрировался полный ответ (ПО); при нормализации клинико-биохимических показателей при сохранении РНК HCV после проведенного лечения – частичный ответ (ЧО); при отсутствии БО и ВО регистрировалось отсутствие ответа (ОО).

Оценивалась биохимическая и вирусологическая эффективность Ронколейкина. К окончанию курса интерферонотерапии БО имел место в 12 случаях из 26 (46,2%). Негативизация ПЦР к окончанию курса комбинированной терапии произошла у 11 из 26 больных (42,3%). В результате ПО зарегистрирован у 11 больных (42,3%), ЧО – у 6 (23,1%), ОО – у 9 (34,6%). Для сравнения эффективности комбинированной терапии с Ронколейкином со стандартным курсом монотерапии а-ИФН исследовалась биохимическая и вирусологическая эффективность интерферонотерапии у 36 больных, ответ на лечение также оценивался после завершения курса а-ИФН. Из 36 человек, получавших монотерапию а-ИФН, полный ответ к окончанию курса определялся у 8 человек (22,2%), частичный – у 9 чел. (25,0%), отсутствие ответа – у 19 человек (52,8%). Оценивался устойчивый или длительный ответ через 6–12 месяцев после окончания комбинированного лечения. Вирусологический ответ (УВО) наблюдался у 5 из 17 пациентов (29,4%), которым проводилось вирусологическое исследование в эти сроки, а биохимический ответ (УБО) в эти сроки был зарегистрирован у 17 из 26 пациентов (65,4%). В то время как у больных, получавших монотерапию а-ИФН, УВО был у 4 из 20 (20%), а УБО – лишь у 2 из 14 (14,3%). Биохимический ответ через 6–12 мес. после комбинированной терапии (65,4%) значительно превышал УБО в группе получавших монотерапию а-ИФН (14,3%;  $\chi^2=9,5$ ;  $p=0,002$ ).

Таким образом, комбинированная терапия препаратами альфа-интерферона в сочетании с рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин) хорошо переносится и позволяет повысить эффективность терапии у больных ХГС с предикторами не-ответа на терапию (низкие уровни АЛТ, I генотип HCV, наличие иммунодефицита). Комбинированная терапия с Ронколейкином позволяет достичь полного ответа к завершению курса терапии у 42,3% больных. Устойчивый вирусологический ответ после окончания терапии через 6–12 месяцев сохранялся у 29,4% пациентов, а биохимический – у 65,4%, что значительно выше, чем при монотерапии б-ИФН: (14,3%;  $p=0,002$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Красавцев Е.Л., Мицура В.М., Жаворонок С.В., Павлович И.Л., Красавцева Л.М. Возможные прогностические факторы эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С // Реценз. – 2003. – Приложение. – С.81-87.
2. Мицура В.М. Значение показателей иммунного статуса в оценке эффективности комбинированной терапии хронического гепатита С. Автореф. дис... к.м.н. Минск, 2004.

1. Сидор Л.Ф., Иванис В.А., Мирзелова Е.В. Иммуноотерапия Ронколейкином хронического вирусного гепатита С. Методические рекомендации // Владивосток, 2003. – 36 с.  
4. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб.: ТФЭА, 1998. – 325 с.

## ПЕРЕБІГ ПІСЛЯРОДОВОГО ПЕРІОДУ У ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В ПІД ЧАС ГЕСТАЦІЇ

Мінода Р.М.

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Ужгородський національний університет

Мета: простежити перебіг післяпологового періоду у жінок, які перехворіли на вірусний гепатит А (ВГА) під час вагітності для прогнозування та попередження внутрішніх ускладнень.

Матеріал та методи: проведений аналіз перебігу 50 післяродових періодів у жінок, що страждали на ВГА під час вагітності та народжували на базі пологового будинку № 4 Києва і 100 родів у жінок, що народжували у фізіологічному відділенні пологового будинку Ужгорода з використанням клінічного, лабораторного та інструментальних методів дослідження. Групи є однорідними по статі, вікові, соціальному стану (жінки заміжні), в певній мірі за спеціальністю (домогосподині, або працюють за фахом, що не пов'язаний з фізичними навантаженнями та контактом з тератогенними речовинами), проживають у межах одного часового поясу та умовах помірно-континентального клімату. Статистична обробка результатів клінічного спостереження проведена за допомогою пакетів програм STATISTICA 5.0 та Excel 5.0. Перевірка гіпотез про рівність двох середніх проводилася за допомогою t-критерію Стюдента. Критичне значення рівня значимості приймалося рівним 5%.

Результати: Взяти до уваги найбільш фертильно активні категорії жінок. Саме тому категорія ВООЗ 15-49 років видозмінена та розбита на вікові інтервали, причому, жінки молодші 17 та старші 35 років у дослідження не включалися. У всіх підгрупах досягнутий рівень значимості  $p>0,05$ , що засвідчують числові дані: до 20 років – 21% у КГ та 18% у ГП ( $t=0,45$ ), від 21 до 25 років – 46% та 40% ( $t=0,71$ ); 26-30 років – 17% та 24% ( $t=0,99$ ); 31-35 років – 16% та 18% ( $t=0,29$ ). У 36% випадків жінки перенесли ВГА легкого ступеня важкості та в 64% – середнього.

У жінок контрольної групи (КГ) 54% пологів супроводжувалися тривалістю безводного проміжку до 2 год., при 48% у групі порівняння (ГП) ( $p>0,05$ ,  $t=0,71$ ). При тривалості даного періоду від 2 до 5 год. співвідношення показників складало 16% до 22% ( $p>0,05$ ,  $t=0,87$ ) і 19% до 24% ( $p>0,05$ ,  $t=0,69$ ) при проміжку від 5 до 10 год. Збільшенням безводного періоду більше 10 год. супроводжувалися 11% пологів у жінок КГ та 4% ( $p>0,05$ ,  $t=1,67$ ) у представниць ГП. У жінок з обсерваційного відділення зареєстрований і 1 випадок тривалості безводного проміжку більше доби, а саме – 236 годин. Середня тривалість проміжка у ГП складала 7 год. 54 хв., при 3 год. 45 хв. у КГ.

81% пологів у фізіологічному відділенні та 50% родів жінок після ВГА супроводжувалися крововтратою до 250 мл ( $p<0,001$ ,  $t=3,9$ ). Крововтрата від 251 до 500 мл реєструвалася частіше у жінок з обсерваційного відділення – 38% проти 7% ( $p<0,001$ ,  $t=4,2$ ). Відсоток крововтрати об'ємом від 501 од 1000 мл. є більшим у КГ (6%) при 2% у ГП ( $p>0,05$ ,  $t=1,3$ ). Крововтрата такого ж об'єму супроводжувала 6 кесаревих розтинів у жінок з Ужгорода та 5 (10%) абдомінальних розроджень у клініці Києва ( $p>0,05$ ,  $t=0,83$ ). Середня крововтрата у КГ складала 237,3 мл (середнє квадратичне відхилення (СКВ) 132,92) при 296,8 мл (СКВ 122,5) у ГП ( $p<0,01$ ,  $t=2,7$ ).

Особлива увага при аналізі післяродового періоду зверталася на підвищений ризик нійно-запальних ускладнень, що відображено у реєстрації випадків підвищення температури тіла. Якщо при разовій гіпертермії достовірної різниці між групами не

виявлено (22% в КГ та 30% у ГП;  $p > 0,05$ ,  $t = 1,04$ ), а при підвищенні більше 3 разів виявлено тенденція до зростання у ГП (4% в КГ та 10% у ГП;  $p < 0,05$ ,  $t = 2,28$ ), то при підвищенні температури від 1 до 3 разів виявлене статистично достовірне зростання у ГП (4% в КГ та 22% у ГП;  $p < 0,05$ ,  $t = 3,06$ ).

Згідно результатів, відсутня суттєва різниця між групами і у частоті анемії різного ступеня важкості – І ст. (3% в КГ та 4% у ГП;  $p > 0,05$ ,  $t = 0,3$ ); ІІ ст. (3% в КГ та 2% у ГП;  $p > 0,05$ ,  $t = 0,4$ ), анемія ІІІ ст. зареєстрована тільки в одному випадку у ГП. Після родового ендометрит та гематометра ускладнили післяпологовий період жінок з КГ по 1 разу.

Тривалість перебування на лікарняному ліжку у КГ склала 4,46 днів (СКВ 1,6), статистично достовірному збільшенні у ГП – 6,54 (СКВ 2,73) ( $p < 0,001$ ,  $t = 5,9$ ). У представниць КГ післяродовий період у 57% випадків протікав без ускладнень, при 34% жінок з ГП ( $p < 0,05$ ,  $t = 2,5$ ).

Заключення: післяпологовий період у жінок, що перенесли ВГА під час вагітності, протікає на фоні більшої тривалості безводних проміжків та достовірно більшої крововтрати в родах, що призводить до підвищення ризику гнійно-запальних ускладнень та тривалішого перебування у стаціонарі.

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В, С, В+С

Нагоев Б.С., Абидов М.Т., Понежева Ж.Б., Боллоева Ж.Л.  
Кабардино-Балкарский Государственный университет, г. Нальчик, Россия

В настоящее время хронические вирусные гепатиты В и С (ХВГ В и ХВГ С) представляют актуальную медико-социальную проблему в связи с широким распространением, возможностью развития серьезных осложнений, значительным экономическим ущербом, нерешенностью многих вопросов противовирусной терапии, недостаточной эффективностью и высокой стоимостью. Ежегодно от патологии, связанной с вирусными гепатитами в мире умирает более 1 млн. человек. Объяснить многообразие клинических форм и вариантов течения вирусных гепатитов В и С только особенностями генотипов вирусов HBV и HCV не удается. Существенную роль в хронизации процесса играют особенности иммунной системы инфицированного макроорганизма. Центральную роль в элиминации вируса играет Т-клеточное звено иммунитета, дефицит которого нарушает элиминацию вируса и приводит к длительной персистенции вируса. Основными молекулами, координирующими действие иммунных клеток, являются цитокины, которые определяют эффективность иммунного ответа и течение воспалительного процесса в печени. Нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2 играет важнейшую роль в иммунопатогенезе ХВГ. В связи с этим изучение продукции цитокинов может оказаться полезным при разработке на их основе дополнительных диагностических и прогностических критериев, позволяющих осуществлять дифференцированную терапию.

Целью работы явилось изучение иммунного и цитокинового статуса у больных ХВГ В, ХВГ С, ХВГ В+С. Обследованы 254 больных ХВГ в возрасте от 16 до 65 лет, из них мужчины 152, женщин 102. Среди исследуемых преобладали мужчины в возрасте от 20 до 40 лет. Диагноз ХВГ В выставлен 112 больным, ХВГ С 100 больным и ХВГ В+С 42 пациентам на основании комплекса клинико-эпидемиологических и лабораторных данных и в каждом случае подтверждался маркерной диагностикой. В качестве арбитражного метода диагностики использовали результаты ИИР-анализа. Показатели субпопуляционной структуры иммунокомпетентных клеток периферической крови (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, ИРИ) были определены методом моноклональных антител с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест». Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием тест-систем «Протенновый контур».

Проведенные исследования подтверждают развитие иммунологической

недостаточности, проявляющееся в уменьшении количества Т-лимфоцитов и их функциональной активности. Выяснилось, что у больных ХВГ любой этиологии в период вирусной репликации значительно и достоверно снижены ИРИ ( $p < 0,001$ ), CD3, CD4, CD8, CD16. При ХВГ С и ХВГ В+С изменения в Т-системе более выражены, чем при ХВГ В. Уменьшение репликации не сопровождается нормализацией иммунного статуса. У всех больных ХВГ С в фазу репликации отмечается активация В-клеточного звена ( $p < 0,05$ ), выявлена гипериммуноглобулинемия классов М ( $p < 0,05$ ), G ( $p < 0,01$ ). Разница концентрации ИА в репликативную и интегративную фазы у здоровой группы была статистически достоверной ( $p < 0,05$ ). В фазу репликации отмечается значительное нарушение в цитокиновом профиле: при достоверно повышенной концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ФНО- $\beta$ ) не зависимо от этиологии, при ХВГ С в 54% случаев и при хроническом гепатите в 42% исследуемых имеют достоверно повышенную концентрацию противовоспалительного цитокина ИЛ-4. Это состояние указывает на выраженный иммунодефицит. У части больных с ЦП уровень в плазме ИЛ-4 оказался ниже, чем у больных с ХВГ. Не замечено различий в показателях ИЛ-4 при ХВГ С и ХВГ В+С. В репликативную фазу ХВГ В концентрация ИЛ-4 была повышена, а в интегративную – в пределах нормы.

При холестазах у больных ХВГ не наблюдалось заметных сдвигов в концентрации цитокинов. Рост активности цитолиза сопровождается сравнительным увеличением ИЛ-4. Известно, что ИЛ-4 индуцирует дифференцировку и пролиферацию Т-хелперов 2 типа, принимающих участие в основном в гуморальном иммунном ответе. Возможно, недостаток именно этих цитокинов приводит к наблюдаемому при ХВГ гуморальному иммунодефициту, когда отмечается режий недостаток продукции антител к вирусам.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают существующее мнение о сложности иммуно-логических механизмов поражения при хронических вирусных гепатитах В, С, В+С. Полученные данные показывают, что у больных ХВГ В, С, В+С есть стойкий вторичный иммунодефицит, о чем свидетельствуют выраженная Т-лимфоцитопения, снижение содержания CD4, гипосупрессия CD8, уменьшение ИРИ, НК, тенденция к вариабельности уровня иммуноглобулинов G, некоторое снижение IgA, относительное увеличение уровня В-лимфоцитов. Наблюдается не только увеличение концентрации ряда цитокинов, но и дисбаланс между отдельными цитокинами: установлено достоверное повышение уровней ИЛ-1 $\alpha$ , ФНО- $\beta$ , ответственных за иммунопосредованные механизмы, умеренное повышение содержания ИЛ-4. Эти данные указывают на важную роль цитокинов в иммунных нарушениях при ХВГ и оказывают влияние на стадию и глубину патологического процесса, его прогноз и определяют выбор терапии.

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СУПЕРОКСИДИСМУТАЗЫ И КАТАЛАЗЫ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ ЗАРАЖЕНИЯ

Нагоев Б.С., Иванова М.Р.  
Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова

Проблема вирусных гепатитов в настоящее время чрезвычайно актуальна во всем мире. Важность этой проблемы обусловлена широкой распространенностью вирусных гепатитов, среди которых особой тяжестью и непредсказуемостью исходов отличается группа парентеральных гепатитов, клинические проявления которых варьируют от бессимптомного носительства до фульминантных форм, а исходом может служить как полное выздоровление, так и трансформация острого процесса в хронический, цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному. В связи с тем, что одним из универсальных показателей гомеостаза макроорганизма является полноценность липидных структур мембран, то в ответ на усиливающиеся процессы липопероксидации в гепатоцитах, при