# **Анализ реальной практики фармакотерапии хронического гепатита в г.Подольск**

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

2. АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

2.1 Использование различных схем при лечении хронического гепатита (на примере клиник г. Подольска)

2.2 Результаты сравнительного анализа эффективности различных методик лечения хронического гепатита

ВЫВОДЫ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРИ

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность работы.** Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) одна из актуальных проблем современного здравоохранения в связи с его распространенностью в популяции, высокой частотой формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, внепеченочными проявлениями, определяющими трудности диагностики и лечения заболевания. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается более 200 млн больных ХВГС, а количество инфицированных вирусом гепатита С (HCV) достигает 500 млн человек. В России больных хроническими формами и носителей HCV не менее 2 млн человек.является причиной 20% всех случаев острого гепатита, а у 75-85% инфицированных им людей в дальнейшем развивается хронический гепатит С, исходом которого могут быть: цирроз печени (в 40% наблюдений), гепатоцеллюлярная карцинома (в 60% случаев последней); 30% пациентов направляются на трансплантацию печени. В связи с высокой стоимостью и недостаточной эффективностью противовирусной терапии, а также инвалидизацией потенциально трудоспособных лиц населения, ХВГС представляет собой не только социальную, но и экономическую проблему.

Современные стандарты фармакотерапии с использованием препаратов интерферонов в различных лекарственных формах (включая и пролонгированные), даже в комбинации с другими антивирусными средствами у трети пациентов не позволяют достичь должного лечебного эффекта. К тому же у ряда больных, получающих препараты интерферонов и рибавирина, развиваются нежелательные побочные реакции, в том числе цитопения, анемия, гриппоподобный и аутоиммунный синдромы. Реализация стандартов принятой терапии для многих пациентов с гепатитом С, помимо высокой стоимости лечения, затрудняется частыми сопутствующими заболеваниями, создающими широкий спектр абсолютных (депрессия, анемия, цитопения, тяжелые поражения почек, сердца) и относительных (диабет, аутоиммунные заболевания, неконтролируемая артериальная гипертензия, пожилой возраст) противопоказаний. Поэтому актуальность поиска альтернативных путей фармакотерапии несомненна.

**Цель работы:** провести анализ реальной практики фармакотерапии хронического гепатита в г.Подольске.

**Задачи работы:**

- рассмотреть основные принципы лечения хронических гепатитов;

проанализировать использование различных схем при лечении хронического гепатита в г. Подольске;

провести сравнительный анализ эффективности различных методик.

# **1. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ**

Современное лечение хронических гепатитов и циррозов печени основывается на следующих основных направлениях: этиологическом (устранение или подавление причины заболевания); воздействии на механизмы, которые обусловливают прогрессирование патологического процесса; коррекции нарушений, связанных с изменением функции печени; уменьшении выраженности болезненных симптомов и терапии (профилактике) осложнений.

При диффузных заболеваниях печени, как и при всяком патологическом процессе, показан ряд общих мероприятий. В строгом постельном режиме большинство больных не нуждаются, за исключением выраженных признаков обострения (отчетливого холестаза, повышения активности аланинтрансаминазы более чем в 4-5 раз в сыворотке крови по сравнению с нормой). Состав диеты у больных довольно широк. Полностью должен быть исключен алкоголь, в период обострения ограничиваются копчености, жареные блюда, тугоплавкие жиры (сало). Вместе с тем, жиры являются естественным желчегонным средством, и поэтому их доля в суточном рационе (масло, маргарины) должна составлять около 35% от общей калорийности. Количество белка (растительного и животного) рекомендуется в пределах физиологической нормы (80-100 г/сутки), а углеводов - 400- 500 г/сутки.

При прогрессирующей печеночной недостаточности суточный рацион белка уменьшается до 40 г/сутки. Количество поваренной соли при задержке жидкости (портальная гипертензия) ограничивается до 2 г/сутки. Наличие холестаза существенно ограничивает усвоение жирорастворимых витаминов (A, D, Е). Кроме того, при диффузных заболеваниях печени повышена потребность в витаминах С, В6, В12, что необходимо учитывать при разработке индивидуальной диеты.

Длительное время этиотропная терапия хронического гепатита и цирроза печени была затруднена. Это было связано с тем, что не было достаточно данных о причинах развития этих заболеваний. Только в 1994 году ведущими гепатологами было предложено одним из основных классификационных принципов при диффузных заболеваниях печени считать этиологический. В настоящее время установлено, что ведущим этиологическим фактором в развитии хронического гепатита и цирроза печени являются гепатотропные вирусы (В, С, D, G) с парентеральным путем их передачи. Причина аутоиммунного гепатита как самостоятельного заболевания пока еще недостаточно ясна. Механизм его развития связан с реакциями в иммунной системе, связанными с образованием аутоантител (против микросомальных антигенов клеток печени, их ядер и белков, специфических для печени). Наркотики и некоторые лекарственные вещества, если и могут иметь самостоятельное этиологическое значение в развитии хронических диффузных заболеваний печени, то сравнительно редко. Важно отметить, что алкоголь, наркотики и ряд лекарств могут способствовать развитию вирусной инфекции и содействовать при этом прогрессированию патологического процесса в печени.

Наличие маркеров вирусов в сыворотке крови не всегда сочетается с проявлениями патологических изменений в печени. Возможно так называемое "носительство" вируса, при котором клинические признаки и морфологические изменения в печени отсутствуют. У значительного числа больных (их около 70%) хроническим гепатитом патологический процесс, связанный с инфицированием вирусом, как бы "застывает" на длительный срок (10 лет и более) на уровне минимальной активности без тенденции к прогрессированию. В недавнем прошлом такое благоприятное течение заболевания расценивалось как хронический персистирующий гепатит. И наконец, у ряда больных болезнь с самого начала приобретает умеренную и выраженную активность процесса, сравнительно быстро и неуклонно прогрессирует и через несколько лет трансформируется в цирроз печени, а у части из них переходит в гепатоцеллюлярную карциному. Ранее такой вариант заболевания с прогрессирующим течением назывался активный (агрессивный) гепатит.

Таким образом, при разработке тактики индивидуальной этиотропной терапии необходимо учитывать вид вируса, возможное их сочетание (микст- инфекция), активность заболевания, злоупотребление алкоголем, применение наркотиков, гепатотропных лекарств, выраженность иммунологических сдвигов.

В настоящее время появилась возможность определять целый ряд маркеров отдельных вирусов. Так, для вируса В характерны HBsAg, HBeAg, HBV DNA, для С -anti HCV, HCV RNA. У части больных с наличием клинических симптомов и морфологической картины хронических гепатитов и циррозов печени маркеры вирусов отсутствуют. В подобных случаях следует допустить или несовершенство современных методик для подтверждения наличия вирусной инфекции, или другую этиологию хронического заболевания печени у данного больного (например, аутоиммунную или токсическую, связанную со злоупотреблением алкоголем или наркотиками).

При наличии у больного маркеров вирусов в сочетании с клиническими признаками активности процесса показана антивирусная терапия. При этом важным является создание наиболее благоприятных условий для проведения такого лечения. Оно предусматривает полное исключение алкоголя, наркотиков, ограничение медикаментов.

В настоящее время основным этиотропным средством для лечения вирусных диффузных поражений печени является интерферон. Он представляет собой сочетание пептидов, которые синтезируются лимфоцитами и макрофагами. Название "интерферон" происходит от слова интерференция (взаимное влияние). Было обращено внимание на факт защиты от вирусной инфекции, которая наблюдается какое-то время после перенесенной инфекции, связанной с любым вирусом. Это связывается с влиянием синтезируемого во время болезни интерферона.

Для лечения вирусных гепатитов наибольшее распространение имеет интерферон - альфа, как получаемый из культуры лейкоцитов, так и рекомбинантный, создаваемый с помощью генной инженерии (интрон А, роферон А, реаферон, реальдирон). Из препаратов интерферона-альфа наиболее труднодоступный и дорогой - человеческий лейкоцитарный интерферон, а наиболее доступный и дешевый - реаферон российского производства. Достоверных данных о различии терапевтической эффективности между человеческим нативным лейкоцитарным интерфероном и вариантами рекомбинантного интерферона не обнаружено. Имеются, правда, указания, согласно которым при применении рекомбинантного интерферона (реаферона), к нему могут образовываться антитела.

Тактика лечения хронических вирусных заболеваний печени интерфероном предусматривает учет ряда факторов. Прежде всего, это касается уточнения этиологии поражения печени у конкретного больного. В настоящее время считается, что препараты интерферона показаны только больным с подтвержденной вирусной инфекцией. При этом имеет значение вид вируса (HBV, HCV, HDV, HGV) или сочетание нескольких вирусов (HBV и HCV или HBV и HDV) - микст-инфекция. Далее необходимо прямо или косвенно подтвердить (или исключить) репликацию (активную фазу размножения) вируса. Это возможно на основании серологических методик, которые различны для отдельных вирусов (например для вируса. В маркерами репликации являются HBV DNA, HBeAg, НВСАbIgМ, для вируса С - HCV RNA). Серологические маркеры наиболее точно позволяют судить о репликации вирусов. Вместе с тем, методики прямого количественного определения вирусов (HBV DNA и HCV RNA) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), свидетельствующие о репликации вируса, сложны, требуют много времени и связаны с большими материальными затратами. Косвенно о репликации вируса можно судить по активности процесса. Последняя определяется выраженностью клинических симптомов, степенью повышения активности аланинтрансферазы в сыворотке крови и по данным морфологического исследования печени с помощью пункционной биопсии. Следует отметить, что выраженная активность патологического процесса только тогда свидетельствует о репликации вируса, когда в сыворотке крови или в ткани печени обнаруживаются его маркеры. Можно так же отметить, что у 70% больных с наличием антител к вирусу С наблюдается его репликация, то есть анти - HCV сочетается с HCV RNA. Не всегда выраженность клинической симптоматики и повышение активности аланинтрансферазы коррелируют с серологическими данными о репликации вируса или с морфологическими признаками активности процесса. Встречаются больные, у которых на основании серологических исследований можно говорить о репликации вируса при стертой клинической картине заболевания и нормальном уровне активности аланинтрансферазы в сыворотке крови.

При отсутствии данных о репликации вируса, а также слабо выраженной активности процесса (незначительно выраженная клиническая симптоматика, повышение аланинтрансферазы менее, чем в 1,5 раза) от терапии интерфероном можно воздержаться, несмотря на наличие в сыворотке крови маркеров того или иного вируса. В подобных условиях существует так называемый "феномен равновесия", когда агрессия вирусной инфекции в течение длительного времени сдерживается защитными силами организма в основном за счет иммунологических реакций. Это же касается и людей с "носительством" вируса. Лечение интерфероном также не показано больным с отсутствием маркеров вирусов, в том числе и при отрицательной полимеразной цепной реакции (HBV DNA и HCV RNA), а также при отчетливой активности процесса, обусловленной аутоиммунной реакцией (аутоиммунный гепатит). Необходимо проявлять осторожность при назначении интерферона больным с хроническими заболеваниями печени при наличии у них осложнений. Это особенно касается циррозов печени вирусной этиологии, при которых возможна энцефалопатия, портальная гипертензия с асцитом, синдром гиперспленизма, выраженный холестаз.

Следующим вопросом, связанным с тактикой терапии интерфероном, является уточнение его дозировки и длительности применения. Согласно данным многочисленных отечественных и зарубежных исследований, оптимальная разовая доза интерферона составляет 3 млн ME три раза в неделю при инфицировании вирусом С и 5-6 млн ME также три раза в неделю у больных с поражением печени вирусом В или микст - инфекцией (В + С или В + D). При соблюдении этих условий удается достигнуть, по данным серологических исследований, элиминации вируса у 40-60% больных. Длительность лечения должна составлять 6 месяцев и более (12 и даже 24 месяца). Несмотря на такую длительность лечения, возможны рецидивы заболевания в течение года. При проведении такой тактики лечения препаратами интерферона, у значительного числа наблюдаемых уже через 2 месяца после начала терапии исчезает клиническая симптоматика и нормализуется активность аланинтрансферазы в сыворотке крови.

Эффект лечения, по данным серологических исследований, существенно меньше при снижении разовой дозы до 2 млн ME и особенно до 1 млн ME или при сокращении срока продолжительности лечения (до 3-х - 4-х месяцев). Такая зависимость эффективности лечения от величины разовой дозы и длительности проводимой терапии, по данным динамики клинической симптоматики и активности аланинтрансферазы в крови, выражена значительно меньше. Можно отметить, что при снижении разовой дозы интерферона до 2 млн ME и сокращении сроков лечения до трех месяцев возрастает число рецидивов в течение ближайшего года после окончания лечения по сравнению с результатами при использовании более высоких доз и более длительной терапии.

При анализе (ретроспективном) случаев, где лечение интерфероном оказалось эффективным (или неэффективным), было установлено, что существуют клинические и вирусологические факторы, которые сочетаются с положительным эффектом терапии. К ним относятся: женщины молодого возраста (до 35 лет); исключение злоупотребления алкоголем и наркотиками; короткая продолжительность заболевания (до года); отсутствие холестаза или незначительные его признаки; отсутствие данных ( в том числе гистологических), свидетельствующих о наличии цирроза печени; не выраженный аутоиммунный компонент; высокий уровень активности аланинтрансферазы в сыворотке крови, низкий исходный уровень титров HBV DNA или HCV RNA в сыворотке крови; отсутствие микст - инфекции (В + С или В + D); определенный генотип вируса, в частности, 3-го вируса С. При сочетании этих факторов эффект от лечения интерфероном достигает 90% и более.

Лечение интерфероном, особенно в рекомендуемых дозах (3-6 млн ME 3 раза в неделю) в течение 6-12 месяцев и более, требует больших материальных затрат. В связи с этим может быть поставлен вопрос о возможности уменьшения разовой дозы препарата и (или) сокращения длительности лечения. Наличие указанных выше благоприятных условий для эффективности действия интерферона обычно сочетается со сравнительно быстрым исчезновением клинических симптомов и нормализацией активности аланинтрансферазы в сыворотке крови. У подобных больных это происходит через 1,5-2,5 месяца после начала лечения. Практически после этого срока такие больные могут рассматриваться как "носители вируса". Это дает основание уменьшить разовую дозу до 2 млн ME или сократить срок лечения до 3-4 месяцев. Клинический опыт показывает, что при наличии данных, указывающих на хороший прогноз интерферонотерапии, сразу же может быть назначена разовая доза 2 млн ME три раза в неделю. Ее следует повысить (до 3-х млн ME и более), если через 2 месяца после начала терапии будет отсутствовать отчетливый эффект.

В настоящее время считается целесообразным комбинировать назначение интерферона с другими препаратами. Такая тактика возможна или в последовательном варианте, при котором другой препарат назначается до или после применения интерферона, или в параллельном, когда одновременно с интерфероном применяются еще и другие лекарственные средства.

Имеется достаточный клинический опыт, позволяющий рекомендовать за 15-20 дней до назначения интерферона глюкокортикоиды (преднизолон 20-30 мг в сутки). Такая тактика последовательной терапии показана у больных с хроническим вирусным гепатитом с умеренно выраженной и выраженной активностью (при высокой активности аланинтрансферазы в сыворотке крови, превышающей норму в 2 и более раза). При такой тактике терапии проводится быстрая ("внезапная") отмена преднизолона с последующим назначением интерферона. За время приема преднизолона удается уменьшить активность процесса, что подтверждается снижением уровня активности сывороточной аланинтрансферазы, а внезапная отмена преднизолона приводит к стимуляции иммунологической реактивности.

После окончания лечения интерфероном, независимо от его срока (3-6-12 месяцев), можно назначить лекарственные средства, которые объединяются понятием "гепатопротекторы" (эссенциале, силибинин, адеметионин). Механизм их защитного действия на печень в основном обусловлен влиянием на антиоксидантную систему. Эссенциале и адеметионин назначаются первые 10-15 дней внутривенно капельно, а затем в виде капсул или таблеток на срок до 2-х месяцев и более. Адеметионин более эффективен у больных, у которых хронический гепатит сочетался с более или менее выраженным холестазом. Кроме того, препарат обладает антидепрессивным влиянием, что особенно важно для больных, у которых вирусный гепатит сочетается со злоупотреблением алкоголем (в настоящем и прошлом). Адеметионин для внутривенного или внутримышечного применения выпускается во флаконах, в каждом из которых содержится 400 мг препарата (прилагаются ампулы с растворителем - 5 мл). В каждой таблетке также содержится 400 мг катиона адеметионина. Обычно для внутривенного (или внутримышечного) введения назначается по одному флакону (реже два) в сутки, а после окончания парентерального введения препарата лечение проводится дальше внутрь по одной таблетке два раза в день.

Параллельно с интерфероном могут быть назначены другие препараты, в частности, из предложенных, наибольшим эффектом при хронических вирусных гепатитах обладают рибавирин (по 1000-1200 мг в сутки в два приема) и урсодезоксихолевая кислота (по 10 мг на кг веса в сутки в два приема). Оба препарата назначаются также на длительный срок (6 месяцев). Эффект урсодезоксихолевой кислоты связан с ее иммуномоделирующим влиянием, что потенцирует действие интерферона.

Иная тактика терапии у больных с наличием аутоиммунного гепатита, при котором не удается подтвердить наличие вирусной инфекции, но проявляются выраженные иммунные сдвиги на фоне значительной активности патологического процесса в печени и четкой клинической симптоматики. В подобном варианте целесообразно назначение глюкокортикоидов в сочетании с иммунодепрессантами. Начинать лечение следует с относительно небольших доз преднизолона (20 мг в сутки) и азатиоприна (50 мг в сутки) на два приема. Если в течение двух недель не наступает четкого клинического эффекта, то следует повысить дозу преднизолона до 30 мг в сутки. При этом доза преднизолона увеличивается в первую половину дня за счет повышения разовой дозы или за счет сокращения интервала между приемами. При отсутствии достаточного эффекта еще две недели повышается доза азатиоприна (25 мг 3-4 раза в день). Лечение глюкокортикоидами и азатиоприном должно быть при аутоиммунном гепатите продолжительным (6 месяцев и более). После исчезновения клинической симптоматики и отчетливой тенденции к нормализации активности аланинтрансферазы (ее показатель не должен превышать норму больше чем в 1,5 раза) можно снижать дозу преднизолона (по 5 мг каждые 10 дней до 15 мг в сутки) и азатиоприна (на 25 мг каждый месяц до отмены). При наличии признаков холестаза (увеличение содержания билирубина в сыворотке крови, холестерина, активности щелочной фосфатазы) дополнительно может быть назначена урсодезоксихолевая кислота (10 мг на кг веса в сутки).

Отдельно следует остановиться на лечении довольно большой группы больных хроническим гепатитом как вирусной, так и не вирусной этиологии (алкогольной, лекарственной, аутоиммунной) при наличии у них минимальной активности процесса, а следовательно, и стертой или мало выраженной клинической симптоматики, которая сочетается с незначительным повышением активности аланинтрансферазы в сыворотке крови (не более чем в 1,5 раза превышающей норму). Как было указано ранее, вероятность быстрого прогрессирования процесса у подобных больных небольшая. Таким больным наряду с общими лечебными мероприятиями (диетой, режимом, исключением алкоголя, наркотических средств, ряда гепатотропных лекарств) целесообразно использовать препараты с антиоксидантным действием (адеметионин, эссенциале, силибинин, витамины С, Е), а также комбинации препаратов растительного происхождения. Из последних наиболее удачным следует считать "гепатофальк-планта", который состоит из сухого экстракта чертополоха, чистотела и яванского турмерика. Активное действие чертополоха связано с влиянием силимарина на мембраны печеночных клеток, чистотел обладает спазмолитическим эффектом, яванский турмерик стимулирует желчеобразование. "Гепатофальк-планта" назначается в капсулах (по 2 капсулы 3 раза в день перед едой).

Такая тактика лечения хронических гепатитов с благоприятным течением требует диспансерного наблюдения за больными, особенно за теми из них, у кого установлена вирусная этиология заболевания. Необходимо один раз в 3 месяца (первый год), а затем один раз в полгода следить за динамикой клинических симптомов, активностью аланинтрансферазы в сыворотке крови для того, чтобы своевременно обнаружить возможное прогрессирование процесса, требующее активного лечения интерфероном. При хорошем лабораторном обеспечении, у больных хроническим гепатитом вирусной этиологии могут быть проведены дополнительные исследования, позволяющие решить вопрос о целесообразности лечения интерфероном или (и) антивирусными препаратами. Это прижизненное морфологическое исследование печени (пункционная биопсия) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) . С помощью исследования биоптата печени можно установить степень активности процесса значительно более точно, чем по выраженности клинических симптомов и активности аланинтрансферазы. Полимеразная цепная реакция дает возможность судить о степени репликации вируса. Если с помощью исследования биоптата печени удается подтвердить достаточную выраженность активности процесса, а по данным полимеразной цепной реакции существенную репликацию вируса, то антивирусную терапию (интерфероном и антивирусными препаратами) следует проводить, несмотря на отсутствие выраженной клинической симптоматики и наличие невысоких показателей активности аланинтрансферазы.

# **2. АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА**

## **2.1 Использование различных схем при лечении хронического гепатита**

На базе терапевтического отделения городской больницы № 5 г. Подольска в простом открытом проспективном исследовании обследовано 96 больных, страдающих ХВГС, которые были разделены на 3 группы.

Первая группа (1) - 46 пациентов, получавших комбинацию препаратов Панавир и галавит на фоне обычной дезинтоксикационной терапии (раствор глюкозы 5% - 800 мл, в/в, №10, раствор рибоксина 2% - 10 мл, в/в, №10, витамин Е в капсулах, фолиевая кислота).

Вторая группа (2) - 20 больных, получавших препараты - интерферона (Реаферон-ЕС) по стандартной схеме - 3 млн МЕ внутримышечно 3 раза в неделю в течение 6-12 мес (в зависимости от генотипа) и аналогичную 1 группе дезинтоксикационную терапию.

Третья группа (3) - 30 пациентов, которым назначали дезинтоксикационную терапию в комбинации с индуктором интерферонов Неовиром (по 2 мл - 12,5% раствора, в/м, 10 инъекций с интервалом 48 час).

Основная группа (1) и группы сравнения (2, 3) были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-лабораторным данным.

Среди больных первой группы 19 (41,3%) не ответили на предшествующий курс противовирусной терапии препаратами -интерферонов (Реаферон-ЕС, 3 млн МЕ внутримышечно 3 раза в нед в течение 24 нед; Виферон-4, по 2 ректальных суппозитория в сутки трижды в нед в течение 6 мес) и у 3 (6,5%) был клинический рецидив заболевания через 2-12 мес после лечения препаратами -интерферонов. С момента окончания монотерапии до включения больных в настоящее исследование прошло от 4 до 12 мес.

Всем 46 пациентам 1-й группы с первого дня наблюдения назначена комбинированная терапия противовирусным средством Панавир (ООО «Флора и Фауна», Россия) и иммуномодулятором галавит. Панавир применяли по схеме: 3 инъекции по 5 мл внутривенно струйно с интерва- лом 48 ч 0,004% раствора, затем еще 2 инъекции через 4 нед после начала лечения. галавит назначали по 100 мг, внутримышечно, 1 раз в сут, ежедневно в течение 5 дней; затем 10 инъекций через день, всего 15. Комбинированная терапия проводилась в течение 32 дней.

Отечественный противовирусный препарат Панавир обладает уникальным типом противовирусного действия. Как известно, он способен одновременно блокировать синтез вирусных белков и индуцировать таковой эндогенных интерферонов, с чем и связана его способность тормозить репликацию вируса гепатита С в инфицированных клетках и повышать их жизнеспособность.

Фталгидрозидный иммуномодулятор галавит способен регулировать синтез цитокинов макрофагами (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-), лимфоцитами (ИЛ-2), стимулировать фагоцитарную активность нейтрофилов и натуральных киллеров при их недостаточности, проявлять выраженный противовоспалительный эффект.

Можно предположить, что сочетание этих препаратов будет особенно эффективным при ХГВС.

Клинический анализ крови, определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, биохимический анализ крови с оценкой уровня билирубина и активности аминотрансфераз, гамма-глютамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы производились на 1-е, 10-е и 32-е сут от начала лечения. Морфологическое исследование биоптатов печени проведено у 30 (65,2%) больных ХВГС 1-й группы с определением индекса гистологической активности по R.G.Knodell и степени фиброза по V.J.Desmet. Всем больным были выполнены серологические исследования (ИФА) и ПЦР, генотипирование HCV, исследование иммунного статуса. В целом период наблюдения за больными составил 24 нед.

## **2.2 Результаты сравнительного анализа эффективности различных методик лечения хронического гепатита**

Статистическую обработку экономического массива данных проводились с использованием непараметрического критерия Вальда-Вольфовица для независимых выборок.

Результаты исследования и их обсуждение У 45 (97,8%) пациентов 1 группы методом полимеразной цепной реакции обнаружена репликативная фаза инфекционного процесса. Генотипирование HCV-RNA произведено у 43 пациентов этой группы, результаты представлены в табл. 1.

Активная HCV-инфекция рассматривалась у пациентов 1 группы либо как единственный, либо как основной этиологический фактор поражения печени. Кроме того, у 14 (30,4%) больных в сыворотке крови, при проведении ИФА были обнаружены маркеры не только HCV, но и HBV. Виремия HBV выявлялась у 5 (35,7%) больных с HBs-антигенемией и у 9 (64,3%), имеющих антитела к антигенам HBV (HBcAb+) и не обнаружена ни у одного пациента, не имеющего сывороточных маркеров HBV. Ни у одного из обследованных больных маркеров вируса гепатита D выявлено не было.

У 13 (28,3%) больных 1-ой группы в анамнезе была зарегистрирована желтушная форма острого вирусного гепатита, чаще наблюдавшаяся у мужчин и у наркоманов, а также у пациентов, имевших сывороточные маркеры двух вирусов (HCV и HBV).

В анамнезе у 36 (78,3%) пациентов 1 группы пациентов установлены факторы наибольшего риска инфицирования HCV: инъекционная наркомания (19 чел.), гемотрансфузии, особенно проводившиеся до 1989 г. (3 чел.), другие хирургические и парентеральные вмешательства (5 чел.); 4 пациента связывали инфицирование с посещением стоматолога. Еще меньшее тзначение имели донорство и нанесение татуировки.

Инъекционная наркомания чаще была путем инфицирования у мужчин (17 чел.), чем у женщин (2 чел.). В группе больных с микст-инфекцией (HCV +HBV) отмечен больший удельный вес наркомании, чем у пациентов, инфицированных только HCV. По анамнезу больных с желтушной формой ОВГ с известными путями инфицирования, было получено представление о длительности течения заболевания. Инфицирование происходило обычно в молодом возрасте (в среднем 16 ± 1,2 года), редко - в детском.

У больных ХГВС преобладали жалобы на проявления астено-вегетативного синдрома (39 пациентов, 84,8%): общая слабость, повышенная утомляемость, недомогание, снижение внимания и работоспособности. Диспепсический синдром наблюдался у 27 (58,7%) из них в виде тошноты, рвоты, отрыжки, изжоги, горечи во рту, снижения аппетита, запоров или поносов. На чувство тяжести, умеренные ноющие боли в области правого подреберья жаловались 41 (89,1%) пациент. Кроме того, у 2 (4,4%) женщин отмечались нарушения менструального цикла и у 10 (21,7%) пациентов - на боли в суставах, усиливающиеся при физической нагрузке.

Почти у половины больных 1 группы выявлялись сопутствующие соматические заболевания, в основном - желудочно-кишечного тракта (эрозивный эзофагит, дискинезия желчевыводящих путей, хронические гастродуоденит, гастрит, холецистит, панкреатит).

Самым частым проявлением поражения печени было её увеличение. Оно отмечено у 12 (26,1%) больных, а по данным ультразвукового сканирования диффузные изменения печени были выявлены у 30 (65,2%) больных. Увеличение селезенки имело место у 17 (37%) больных ХВГС. При циррозе печени спленомегалия была более выраженной (*S* = 110-140 см2) и отражала, по-видимому, портальную гипертензию, а у больных без цирроза - генерализованную реакцию ретикулоэндотелиальной системы. За период наблюдения у 2 больных циррозом печени развился отечно-асцитический синдром.

Гистологическое исследование биоптатов печени (*n* = 30) выявило морфологическую картину хронического гепатита с минимальной и слабовыраженной активностью воспалительного процесса (1-8 баллов) у 22 больных, с умеренной его активностью (9-12 баллов) - у 8. У 3 больных ХВГС признаки фиброза отсутствовали, у 25 человек - обнаружен слабый и умеренный фиброз (1-2 балла), у 2 - цирроз (4 балла).

Эффективность фармакотерапии оценивали по совокупности вирусологических маркеров репликации (отрицательный результат ПЦР) и лабораторных параметров (нормализация активности аминотрансфераз) сразу после завершения курса противовирусной терапии (табл. 1).

гепатит фармакотерапия аминотрансфераза

Таблица 1. Динамика показателей активности аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ) в разных группах больных до и после лечения (*М* ± *m*)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели и препараты** | **Уровень АлАТ до лечения (ммоль/л)** | **Уровень АлАТ после лечения (ммоль/л)** | **Уровень АсАТ до лечения (ммоль/л)Т** | **Уровень АсАТ после лечения (ммоль/л)** |
| Панавир+ галавит | 1,46 ± 0,17 | 0,84 ± 0,10 | 0,62 ± 0,07 | 0,40 ± 0,03 |
| Неовир | 2,02 ± 0,28 | 1,51 ± 0,24 | 0,70 ± 0,06 | 0,55 ± 0,05 |
| Реаферон-ЕС | 1,93 ± 0,23 | 1,03 ± 0,17\* | 0,71 ± 0,07 | 0,55 ± 0,11 |

При нормализации после проведенного лечения показателей АлАТ регистрировался биохимический ответ, при отсутствии HCV-RNA в ПЦР - вирусологический ответ, при наличии того и другого регистрировался полный ответ; нормализация клинико-биохимических показателей при сохранении HCV-RNA расценивалась, как частичный ответ, отсутствие и биохимического и вирусологического ответа считалось отсутствием его (табл. 2).

Как следует из табл. 2 и рис. 1, сочетание нового противовирусного препарата с иммуномодулятором галавитом позволяет добиться полного ответа на лечение у половины больных с ХВГС. Применение реаферона-ЕС вызывает подобный эффект лишь у четверти больных. При использовании Неовира полного ответа вообще не получено, как и вирусологического. Ответ на лечение отсутствовал у 1/5 больных, получавших комплексную терапию и практически у половины, использовавших противовирусные препараты. Следует отметить, что у половины больных с отрицательными результатами ПЦР HCV-RNA и у большей части с положительным при генотипировании обнаружено инфицирование 1b генотипом.

Таблица 2. Эффективность различных схем лечения больных с ХВГ по критерию первичного биохимического и вирусологического ответа

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараты Тип ответа** | **Панавир в сочетании с галавитом (*n* = 46) абс. (%)** | **Реаферон-ЕС (*n* = 20) абс. (%)** | **Неовир (*n* = 30) абс. (%)** |
| Биохимический | 31 (67,4%) | 11 (55%) | 15 (50%) |
| Вирусологический ответ 28 (60,9%) 5 (25%) 0 | 28 (60,9%) | 5 (25%) | 0 |
| Полный ответ | 23 (50%) | 5 (25%) | 0 |
| Частичный ответ | 13 (28,3%) | 6 (30%) | 15 (50%) |
| Отсутствие ответа | 10 (21,7%) | 9 (45%) | 15 (50%) |



Рис. 2. Эффективность фармакотерапии больных ХВГС разными препаратами

# **ВЫВОДЫ**

Вирус гепатита С медики недаром именуют «ласковым убийцей». Долгое время гепатит С считался неким «доброкачественным» заболеванием - с относительно мягким, зачастую скрытым течением. Но последующие годы практического наблюдения показали, что это заболевание далеко не безобидно. В Европе и в США гепатит C - одна из основных причин трансплантации печени, развития цирроза и рака печени. И в России ситуация не лучше, причем стремительному росту заболеваемости способствуют не только объективные факторы, но и распространение ложной информации о заболевании среди населения. К примеру, подавляющее большинство неспециалистов считают вирусный гепатит С неизлечимым, тогда как на сегодняшний день даже при генотипе 1 при отсутствии отягощающих факторов показатель устойчивого вирусологического ответа приближается к 65%. Более того, продолжающиеся исследования новейших селективных ингибиторов позволяют надеяться на возможную победу над гепатитом.

В ходе работы была проанализирована комбинированная терапия лечения хронических гепатитов, эффективно используемая в клиниках г. Подольска.

Комбинированная терапия с использованием противовирусного препарата панавир и иммуномодулятора галавит по критерию первичного биохимического и вирусологического ответов оказалась более эффективной, чем существующие в клинической практике варианты стандартной моно- и комбинированной фармакотерапии препаратами интерферонов и рибавирина. Сочетание панавира и галавита позволило в короткие сроки подавить у цитолиз, обусловленный перси стенцией вируса у больных ХВГС, а также показало отсутствие нежелательных реакций при высокой комплаентности.

Кроме того, использование препаратов панавир и галавит оказалось экономически значительно более выгодным, чем применение препаратов α-интерферона с рибавирином.

# **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРИ**

1. Апросина З.Г., Игнатова Т.М., Козловская Л.В. и соавт. Хронический вирусный гепатит. - Москва: Медицина, 2006. - 383 с.

2. Богомолов П.О. Предварительные результаты применения комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами (ИНТЕРАЛЬ, РИБАПЕГ) при хроническом гепатите С / П.О. Богомолов, А.О. Буеверов, С.В. Плюснин // Фарматека. 2005. -№ 1.-С. 67-70.

. Галавит в комплексной терапии хронического рецидивирующего фурункулеза : сборник Галавит (клиническое использование и механизмы действия) / Т.В. Латышева, Н.Х. Сетдикова, О.А. Щербакова М., - 2006. - С. 23-29.

. Карпов В.В. Хронический гепатит С// Иммунопатология, аллергология, инфектология.- 2008.- № 2.- С. 55-74.

. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. и соавт. Иммунореабилитация при лечении инфекционных больных - препараты, тактика применения// Аллергология и иммунология, 2007.- Т.1.- № 2.- С. 6-7.

. Никитин И.Г. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения / И.Г. Никитин, Г.И. Сторожаков // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2006. -№ 3. - С. 7-11.

. Радченко В.Г., Стельмах В.В., Козлов В.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С. Пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов. СПб.: СПбГМА, 2005; 168.

. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. М.: Медицина, 2007; 284.

. Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма// Цитокины и воспаление.- 2005.- Т.1.- № 1.- С. 9-16.

. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб., 2006; 280.

. Турьянов М.Х. и др. Гепатиты В,С и Д: Проблемы диагностики, лечения и профилактики. // Тез. докл. - 2006. - С. 36-38.

. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология.-М.: Медицина, 2008.- 432 с.

. Шахгильдян И.В. Гепатиты В,С и Д: Проблемы диагностики, лечения и профилактики. // Тез. докл. - 2006. - С. 28-29. Назад

. Шерлок Ш. Болезни печени. - 2005. - 309с. Назад

. Ярилин А.А. Основы иммунологии.- М.: Медицина,2008.- 608 с.