

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ В И С ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ

И. Я. Господарский, К. В. Волынец, В. В. Грушко, К. О. Господарская<sup>1</sup>

Изучена связь криоглобулинемии с затяжной реконвалесценцией острых гепатитов В и С. Показано, что у пациентов с длительным сохранением репликации вируса гепатита С криоглобулинемия наблюдается чаще, чем у больных, у которых генетический материал вируса переставал определяться на первом месяце лечения. Проанализированы результаты применения циклоферона, амиксина и изопринозина у таких больных. Изучена связь криоглобулинемии у пациентов с эффективностью индукторов интерферонообразования.

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты; индукторы интерферонообразования; криоглобулинемия; циклоферон

### ВВЕДЕНИЕ

Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи являются одной из важнейших проблем медицинской науки [7]. Это связано как со значительным их распространением, так и с высоким процентом неблагоприятных последствий, среди которых - цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома [2, 5, 9]. В патогенезе вирусных гепатитов значительное внимание уделяют криоглобулинемии [1, 9]. Большинство публикаций, посвященных криоглобулинемии при вирусных гепатитах, носит описательно-статистический характер и не дает ответа на вопрос о связи криопатии с особенностями иммунологических расстройств и эффективностью лечения.

В последнее время в лечении больных хроническими вирусными гепатитами все реже применяют индукторы эндогенного интерферонообразования. У таких пациентов хорошо зарекомендовали себя схемы с пегилированным интерфероном и нуклеотидными противовирусными препаратами. При этом не существует единого мнения о лечении больных с затяжным течением острого гепатита С [8]. По нашему мнению, именно в этой категории пациентов перспективным является применение индукторов эндогенного интерферонообразования. Назначение индукторов интерферонов имеет преимущества перед применением препаратов интерферона в силу ряда причин: значительно меньшая частота побочных эффектов;

не образуются антитела к интерферону; не уменьшается, а наоборот – возрастает продукция собственного интерферона; возможность выбора разных средств, в зависимости от путей индукции ими интерферонообразования; стоимость препаратов индукторов намного ниже, чем препаратов интерферонов [1].

В гепатологической практике индукторы интерферонов являются компонентами этиотропной терапии.

Патогенетическое (иммуностимулирующее) действие этих препаратов несомненно “мягче”, чем у интерферонов, и более контролируемое, учитывая возможность индивидуального выбора препарата.

Недостатком индукторов является менее выраженная, чем у препаратов интерферона, противовирусная активность. Одним из путей уменьшения этого недостатка и оптимизации применения индукторов является подбор препаратов с учетом особенностей течения заболевания и данных иммунограммы. Среди факторов, которые следует учитывать, – этиология гепатита и наличие внепеченочных проявлений (например, криопатий), состояние иммунитета и системы интерферона.

Целью данной работы явился сравнительный анализ влияния индукторов интерферонов у больных острым вирусным гепатитом с затяжной реконвалесценцией, в зависимости от этиологии гепатита и наличия криопатии.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

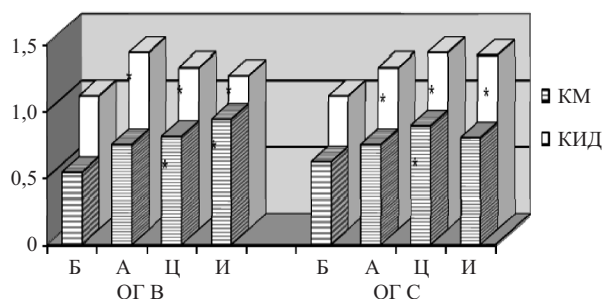
Обследовано 249 больных острыми гепатитами (ОГ) средней тяжести (90 – ОГС, 111 – ОГВ и 48 – ОГВ + С) с затяжной реконвалесценцией от 16 до 72 лет.

Для уточнения диагноза и оценки степени тяжести болезни использовали клинические методы обследования, а также общепринятые биохимические исследования. Состояние иммунитета определяли по содержанию основных популяций и субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, иммуноглобулинов, лизоцима, иммунных комплексов, титра комплемента.

Для определения видов гепатита использовали данные эпидемиологических, клинико-биохимических и серологических обследований, обнаружение в сыворотке крови HBsAg, IgM анти-HBc, HBeAg, IgM анти-HBe и анти-HCV – иммуноферментным методом, HCV-РНК и HBV-ДНК – качественной полимеразной цепной реакции.

Для определения содержания криоглобулинов, использовали методику [1], принцип которой заключает-

<sup>1</sup> Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и общего ухода за больными (зав. – проф. И. Я. Господарский) Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, Украина, 46001, Тернополь, м. Воли, 1.



**Рис. 1.** Особенности иммуотропного влияния амиксина (А), циклоферона (Ц) и изопринозина (И), по сравнению со средствами базисной терапии (Б).

КМ – коэффициент модуляции, КИД – коэффициент иммуностимулирующего действия.

\* – различие достоверно, по сравнению с параметрами пациентов группы, леченных средствами базисной терапии,  $p < 0,05$ .

ся в расчете разницы оптических плотностей раствора сыворотки крови в веронал-мединаловом буфере (рН 8,6) при 4 и 37 °С. Учитывая чрезвычайно низкую частоту моноклональной криоглобулинемии (I тип) при вирусных гепатитах, криоглобулинемию расценивали как поликлональную, или смешанную [1, 5].

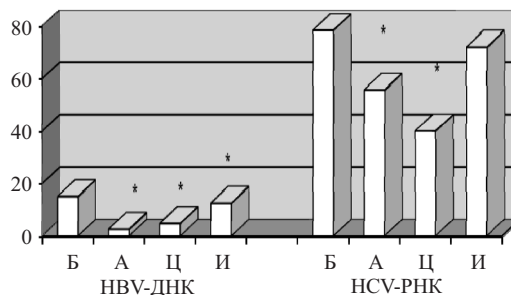
Согласно способу лечения больные (221) были разделены на четыре группы. Пациенты 1-й группы (20 ОГВ и 23 ОГС) получали базисную терапию, 2-й (38 и 27 больных, соответственно) – дополнительно амиксин, 3-й (21 и 35 пациентов) – циклоферон, 4-й (32 и 25 больных) – изопринозин. Наличие криоглобулинемии обнаружили у 213 больных с острыми вирусными гепатитами и у 30 здоровых лиц.

Для оценки иммуотропного влияния перечисленных средств использовали ранее предложенные нами показатели. Коэффициент иммуностимулирующего действия (КИД) – соотношение уровней Т-лимфоцитов после и до лечения иммуотропным средством (по сравнению с динамикой этого показателя под влиянием базисной терапии). Коэффициент модуляции (КМ) – коэффициент корреляции между изменением содержания Т-лимфоцитов, вызванной иммуотропными препаратами, и изменением, необходимым для полной его нормализации.

Результаты исследований обрабатывали методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение амиксина, циклоферона и изопринозина способствовало более быстрой нормализации исследуемых биохимических показателей, чем в группе сравнения. Так, активность АЛТ у реконвалесцентов, получавших амиксин, составляла  $96,7 \pm 22,2$  Ед/л, циклоферон –  $77,1 \pm 32,1$  Ед/л, изопринозин –  $83,8 \pm 18,2$  Ед/л, базисную терапию –  $188,3 \pm 12,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ). Выраженное клинико-биохимическое улучшение при применении изопринозина позволило со-



**Рис. 2.** Частота выявления маркеров вирусов гепатитов В и С у больных с затяжным течением после 1 мес лечения амиксином (А), циклофероном (Ц) или изопринозином (И), по сравнению со средствами базисной терапии (Б).

\* – различие достоверно по сравнению с параметрами пациентов группы, леченных средствами базисной терапии,  $p < 0,05$ .

кратить продолжительность стационарного лечения на  $7,6 \pm 2,3$  сут.

Части больных дополнительно назначали энтеросорбенты (энтеросгель, поли-карая, карбосилан) в течение 10 сут. Влияние индукторов интерферона было более выраженным после сорбционной детоксикации. Циклоферон способствовал более быстрому, по сравнению с амиксином, росту числа Т-лимфоцитов – до  $62,33 \pm 1,74\%$  против  $57,71 \pm 1,65\%$  ( $p < 0,05$ ), и снижению содержания циркулирующих иммунных комплексов – до  $95,0 \pm 38,8$  ед. против  $181,0 \pm 31,3$  ед. ( $p < 0,05$ ), но ни один из этих индукторов не позволил полностью восстановить показатели иммунного ответа к моменту выписки больных из стационара.

В свою очередь назначение изопринозина не только привело к нормализации содержания основных популяций и субпопуляций лимфоцитов, за исключением CD8-клеток, но и способствовало восстановлению CD4/CD8. В целом, применение изопринозина у больных ОГВ средней тяжести обеспечило выраженное иммуностимулирующее действие (КИД = 1,15) с модулирующим компонентом (КМ = 0,94) и практически полным восстановлением иммунного гомеостаза (рис. 1).

При ОГС все 3 индуктора способствовали быстрому восстановлению уровней билирубина и желчных кислот в сыворотке крови, активности печеночных ферментов. При ОГВ – лучшим был результат применения циклоферона.

При сравнении влияния исследуемых способов лечения на иммунитет показано, что полный эффект обеспечили циклоферон и изопринозин. Так например, применение циклоферона благодаря нормализации числа CD8-клеток способствовало восстановлению иммунного индекса, в отличие от амиксина ( $3,39 \pm 0,16$  против  $4,55 \pm 0,21$ ,  $p < 0,05$ ).

Маркеры вирусов гепатитов В и С методом ИФА и ПЦР повторно определяли у всех пациентов через 1 мес лечения, а в случае положительного результата –

**Частота криоглобулинемии у больных вирусными гепатитами различной этиологии**

Группа	Пациенты с ранним исчезновением репликации (до 1 мес), %	Пациенты с поздним исчезновением репликации (до 1 мес), %	<i>p</i>
1-я (HBV), <i>n</i> = 85	6,7	9,3	> 0,05
2-я (HCV), <i>n</i> = 80	18,1	55,5	< 0,05
3-я (HBV+HCV), <i>n</i> = 48	14,5	20,0	> 0,05
Контроль, <i>n</i> = 30	0	–	

ежемесячно с интервалом 1 мес до получения негативного результата (рис. 2).

Всем пациентам с положительными результатами тестирования на маркеры вирусов гепатитов определяли уровень криоглобулинов в сыворотке крови. Криоглобулинемия обусловлена наличием в сыворотке крови иммуноглобулинов, выпадающих в осадок при температуре ниже 37 °С. Клинически она может проявляться наличием холодовой и медикаментозной аллергии, холодовых артралгий, кожных васкулитов, синдромов Рейно и Шегрена. Криоглобулинемия часто обнаруживается при онкологических и ревматических болезнях, вирусных гепатитах. Особенно часто этот синдром наблюдается у больных гепатитом С – от 38 до 62 % [4, 6]. Захват вирионов криопреципитатом иногда может быть причиной искаженных и даже псевдоотрицательных результатов при определении HCV-РНК с помощью полимеразной цепной реакции [1, 3].

Результаты исследований подтверждают значительно меньшую частоту криопатий при гепатите В, чем при гепатите С, что соответствует данным литературы [4, 5]. Привлекает внимание вдвое меньшая частота криоглобулинемии в 3-й группе (микст-инфекция), по сравнению с 2-й (таблица).

Характерно, что среди пациентов с длительным сохранением анти-HCV IgM, криоглобулинемию выявляли почти втрое чаще, чем у тех больных, у которых

противовирусные антитела этого класса исчезали из сыворотки крови после 1 мес лечения с применением индукторов интерферона. У больных гепатитом В и гепатитом В + С такой связи не выявлено (таблица). Полученные данные согласуются с результатами других исследователей [3, 4], которые свидетельствуют о положительной связи риска развития хронического процесса у пациентов с наличием криоглобулинемии.

**ВЫВОДЫ**

1. Риск длительной персистенции вируса гепатита С значительно выше у больных с сопутствующей криоглобулинемией.

2. Применение индукторов интерферона (циклоферон, амиксин, изопринозин) эффективно в комплексной терапии острого гепатита В и С с затяжным течением. Их назначение способствует быстрой нормализации биохимических и иммунологических показателей, прекращению репликации вирусов В и С.

3. Амиксин является оптимальным препаратом терапии больных острым гепатитом В с затяжным течением, циклоферон – больных острым гепатитом С с затяжным течением.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. I. Ya. Господарский, *Vіsn. nauk. dosl.*, № 4, 46 – 48 (2004).
2. G. L. Armstrong, A. Wasley, E. P. Simard, et al., *Ann. Intern. Med.*, **144**(10), 705–714 (2006).
3. S. Beinhardt, B. A. Payer, C. Datz, et al., *J. Hepatol.*, **59**(5), 972 – 977 (2013).
4. M. S. Dag, Z. A. Oztürk, N. Yilmaz, et al., *Wien Klin. Wochenschr.*, 125(17 – 18), 537 – 540 (2013).
5. A. Faustini, P. Colais, E. Fabrizi, et al., *BMC Infect. Dis.*, **10**, 97 (2010) <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/97>
6. Y. C. Hsu, J. T. Lin, H. J. Ho, et al., *Hepatology*, **112**, 10.1002/hep.26892 (2013).
7. D. Lavanchy, *Clin. Microbiol. Infect.*, **17**(2), 107–115 (2011).
8. A. Mangia, R. Santoro, M. Copetti, *J. Hepatol.*, **59**(2), 21 – 28 (2013).
9. C. W. Shepard, L. Finelli, M. J. Alter, *Lancet Infect. Dis.*, **5**(9), 558–567 (2005).

Поступила 06.11.13

**SPECIFIC FEATURES OF THE THERAPY OF PATIENTS WITH HEPATITIS B AND C IN THE PRESENCE OF ACCOMPANYING CRYOGLOBULINEMIA**

I. Ya. Gospodarskii, K. V. Volynets, V. V. Grushko, and K. O. Gospodarskaya

I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University, ul. Voli 1, Ternopil 46001, Ukraine

Correlation between the presence of cryoglobulinemia and delayed convalescence in patients with acute viral hepatitis B and C has been studied. It is established that cryoglobulinaemia is more frequent in patients with long-term hepatitis C virus RNA replication (and anti-HCV IgM in the blood), than in cases where anti-HCV IgM disappeared from blood serum within the first month of antiviral treatment. The results of cycloferon, amixin, and isoprinosin administration in patients with acute viral hepatitis B and C have been analyzed. A correlation between the presence of cryoglobulinemia and the effectiveness of endogenous interferon inducers has been studied.

**Keywords:** viral hepatitis; cryoglobulinemia; interferon inducers; amixin; isoprinosin; cycloferon