

## **Внимание! Пособие сканировано, возможны ошибки!**

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

А. Г. Рахманова, Т. П. Демиденко, Н. И. Кузнецов, Е. В. Степанова  
**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РЕПЛИКАТИВНЫХ ФОРМ  
ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В и С**  
(пособие для врачей)  
Санкт-Петербург 1998

**А. Г. Рахманова** - главный инфекционист Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, зав. кафедрой инфекционных болезней МАПО, профессор.

**Т. П. Демиденко** - доцент кафедры инфекционных болезней МАПО **Н.И. Кузнецов** - доцент кафедры инфекционных болезней МАПО **Е.В. Степанова** - доцент кафедры инфекционных болезней МАПО

Рецензент:

**Сологуб Тамара Васильевна** - д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом тропической медицины Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова

© А. Г. Рахманова, Т. П. Демиденко, Н. И. Кузнецов, Е. В. Степанова 1998г.

### **Введение**

Вирусные гепатиты В и С представляют собой серьезную проблему здравоохранения ввиду их широкого распространения, преимущественно хронического течения с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Более 1/3 населения мира по данным ВОЗ инфицированы ГВ, из них более 350 млн. в настоящее время являются носителями вируса, а от патологии, связанной с ГВ, ежегодно умирают около 2 млн. человек. Около 500 млн. человек в мире страдают хронической HCV -инфекцией.

В патогенезе различных форм вирусных гепатитов В и С наиболее существенными являются два фактора:

- 1) репликативная активность вируса
- 2) характер и сила иммунного ответа, что приводит к иммунопосредованному цитолизу клеток.

Среди иммунных механизмов, в патогенезе хронических гепатитов важное значение имеет дефицит продукции альфа-интерферона, что приводит к снижению его противовирусного действия и активации вирусной репликации.

В настоящее время в терапии вирусных гепатитов (в основном хронических форм) широко используют препараты интерферонов. Вместе с тем показано, что применение этих препаратов дает временный терапевтический эффект, даже при длительном их применении, а у 50-70% больных отмечается отсутствие эффекта на введение препаратов интерферона.

В единичных публикациях последних лет приводятся данные об использовании противовирусных препаратов, направленных на подавление репликации вирусов

- синтетических аналогов нуклеотидов при гепатите В (ретровир и ламивудин) и С (рибавирин). Перспективным также представляется использование препаратов ингибиторов протеаз.

Работа посвящена актуальной проблеме гепатологии: обоснованию проведения противовирусной и интерферонотерапии; а также использованию новых средств патогенетической терапии в лечении репликативных форм вирусных гепатитов В и С.

Руководство предназначено для специалистов, в работе которых является актуальным лечение больных затяжными и хроническими формами вирусных гепатитов.

### **Глава 1 Патогенез вирусных гепатитов В и С**

Возбудитель гепатита В - крупный ДНК-содержащий вирус семейства гепаднавирусов. Его полный вирион - Частица Дейна - имеет ядро, окруженное оболочкой. Внешняя оболочка состоит из трех белков:

главного, среднего и большого. HBsAg находится на всех трех белках. Частицы HBsAg неоднородны. Они содержат общую детерминанту а и 4 различающихся детерминанты: d, y, w, r. На поверхности HBsAg имеется рецептор, состоящий из полимеризованного человеческого альбумина. Этот рецептор служит для прикрепления HBsAg к аналогичному альбуминовому рецептору на поверхности гепатоцита. Это обеспечивает гепатотропность вируса гепатита В и ограниченный круг хозяев (человек и человекообразные обезьяны). HBsAg синтезируется в цитоплазме гепатоцитов. Часть его используется для сборки вируса, другая часть секретируется в межклеточное пространство и циркулирует в крови. Внутренняя оболочка - капсид - представлена HBeAg - окружает вирусную ДНК, взаимодействуя с ней. В ядрах гепатоцитов HBeAg локализуется в свободной форме. Частицы HBeAg обладают протеинкиназной активностью, необходимой для фосфорилирования белков. В состав HBeAg входит HBeAg. Выделяют два антигенных варианта HBeAg:

HBeAg-1 и HBeAg-2, отличающихся по степени связи с HBsAg. В сыворотке крови выявляют свободный HBeAg, отражающий степень вирусной репликации (6).

Геном HBV представляет собой кольцевую молекулу ДНК, состоящую примерно из 3200 нуклеотидов, наименьшую из всех известных в настоящее время вирусов. ДНК вируса гепатита В является двуцепочной: короткая "плюс"-цепь составляет 50-80 % "минус"-цепи. Кольцевая структура генома поддерживается благодаря спариванию оснований двух цепей на одном из концов. Геном вируса гепатита В состоит из 4-х генов: S, С, Р и Х. В эти кодирующие последовательности включены также регуляторные последовательности, управляющие синтезом вирусных белков и циклом репликации. Ген S кодирует главный белок оболочки и содержит всю информацию о HBs антигене. Пре-S1 и пре-S2 участвуют в синтезе других белков оболочки: средний белок кодируется пре-S2 и геном S, большой белок - пре-S1, пре-S2 и геном S. Эти же области генома несут информацию о рецепторах, способствующих прикреплению вируса гепатита В на поверхности гепатоцитов. Область пре-S1 играет важную роль в проникновении вируса в клетки печени. Ген S экспрессируется на очень высоком уровне только в клетках печени и под влиянием стероидных гормонов. Эти данные объясняют тот факт, что риск развития хронического гепатита, формирования гепатомы для

мужчин больше, чем для женщин, у которых уровень стероидных гормонов ниже (13).

Ген С кодирует белок капсида - НВсАg. Ядро вируса гепатита В построено приблизительно из 180 копий белковых частиц, которые самопроизвольно собираются в 27 нм структуру. Помимо информации о НВсАg в С-гене имеется участок пре-С, отвечающий за синтез белка, который влияет на размножение ДНК вируса. В С-гене заложена информация и об НВеАg. Так, при обработке неионными детергентами очищенных частиц НВсАg удастся определить Е-антигенную активность. Многочисленные факты, полученные при изучении гепатита В, позволили сделать вывод о связи НВеАg с инфекционностью и наличием вируса (7). Оказалось, что инфекционность сывороток крови с НВеАg в миллион раз выше, чем с анти-НВе. Однако эта связь не абсолютна. Выявлены мутантные формы вируса гепатита В, при которых блокируется синтез НВеАg. При этом, несмотря на наличие анти-НВе в сыворотке кров», удастся тестировать ДНК-ВГВ. Исследования последних лет, связанные с изучением мутантных форм вируса гепатита В, позволили по-новому оценить значение НВеАg в патогенезе гепатита В. Предполагают, что у матерей, больных вирусным гепатитом В, НВеАg, проходя через плаценту, вызывает развитие иммунной толерантности, приводящей к развитию хронического гепатита.

Ген Р кодирует ферменты, необходимые для репликативного цикла вируса. ДНК-полимераза - фермент, информация о котором заложена в ДНК-ВГВ. Он обладает ферментативной активностью как РНК-зависимая-ДНК-полимераза и необходим для достройки внутренней короткой цепи ДНК-ВГВ в процессе ее репликации.

Ген Х кодирует белок, активирующий экспрессию всех вирусных генов, взаимодействуя со специфической последовательностью вирусной ДНК (13). Считают, что Х-ген является как регуляторным белком, усиливающим синтез вирусных белков, так и, возможно, белком, включенным в структуру вируса гепатита В. НВхАg играет особую роль в развитии первичной гепатоклеточной карциномы.

В течение жизненного цикла вируса гепатита В синтез вирусных белков жестко регулируется на уровне транскрипции и трансляции. Известны два типа матричных РНК: меньшая, состоящая из 2100 нуклеотидов, кодирует главный и средний белки оболочки, большая (3500 нуклеотидов) - кодирует белок капсида и продукты гена Р, является также интермедиатором репликации вирусной ДНК. Энхансеры (усилители транскрипции) вируса гепатита В активируют экспрессию всех вирусных генов-и действуют преимущественно в клетках печени.

В печени большой белок синтезируется лишь в малом количестве и имеется только на поверхности инфекционной полной вирусной частицы. Главный белок (в "меньшей степени средний) синтезируется в большом количестве и покидает клетку в составе малых (22 нм) частиц, которых в сыворотке крови значительно больше, чем полных вирусных частиц.

Вирус гепатита В имеет сродство к различным тканям: хотя он чаще всего поражает печень, но вирусная ДНК и белки также обнаруживаются в почках, селезенке, поджелудочной железе, коже, костном мозге и мононуклеарах периферической крови. Периферические мононуклеары могут быть первыми мишенями при HBV инфекции. Поражение клеток крови может играть прямую

роль в развитии апластической анемии.

Репродукция гепаднавирусов происходит необычным образом. У большинства ДНК-содержащих вирусов копирование генома осуществляется ферментами (полимеразами) при этом исходные цепи ДНК являются матрицами для синтеза комплементарных цепей. А у гепаднавирусов репликация идет через промежуточное звено - синтез РНК. Этот механизм был обнаружен в 1982 г. Дж. Саммерсом и У.Мейсоном. После того как вирусная частица проникла в клетку, ее геном попадает в ядро. Там клеточная ДНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует РНК, которая называется прегеномом. Далее прегеном и вирусная ревертаза (ДНК-полимераза) упаковываются во вновь сформированный капсид и переносятся в цитоплазму, где происходит обратная транскрипция прегенома - синтезируется новая "минус"-цепь ДНК. После этого прегеном разрушается соответствующими ферментами и начинается синтез "плюс"-цепи ДНК, матрицей которой служит "минус"-цепь. Капсид и вирусная ДНК заключаются в новую внешнюю оболочку, и готовая вирусная частица покидает клетку. Рост "плюс"-цепи ДНК немедленно прекращается, как только вирус выходит из клетки. Механизм репликации гепаднавирусов больше всего напоминает репликацию ретровирусов и, в частности, ВИЧ, у которого геном представлен РНК, а ДНК является промежуточным звеном (13).

Сложная схема репликации ДНК-ВГВ, по сравнению с другими ДНК-содержащими вирусами, определяет повышенную возможность ошибок во вновь синтезированных цепях ДНК. Такие ошибки приводят к возникновению мутантных форм вируса, часть из которых проявляется необычным серологическим профилем в процессе острого или хронического гепатита (7).

В патогенезе инфекции вирусом гепатита В выделяют также интегративную форму течения патологического процесса. Идея о существовании интегративного компонента при гепатите В принадлежит С.Хиршману и М.В.Жданову. В процессе инфекции может произойти встраивание ДНК-ВГВ в клеточные гены, что приводит к синтезу вирусных антигенов. ДНК-ВГВ может быть обнаружена в интегрированном состоянии в геноме гепатоцитов. Может происходить встраивание всего генома вируса или участка, отвечающего за синтез HBsAg, который выявляется в высоких концентрациях.

Наличие этапа обратной транскрипции и некоторые структурные свойства вируса гепатита В позволили обозначить его как "скрытый ретровирус". Гепаднавирусы и ретровирусы имеют и другие общие свойства. И те и другие способны к хронической инфекции: они могут заражать клетки не разрушая их. Структура и функции генов gag, pol и env ретровирусов аналогичны соответственно генам С, Р, S гепаднавирусов (gag - кодирует белок капсида, pol - полимеразу, env - белок оболочки) (13).

В патогенезе поражения органов при HBV-инфекции в качестве главной детерминанты рассматривается взаимоотношение факторов "хозяина" и вируса. Тонкие патогенетические механизмы этого сложного процесса недостаточно изучены, однако считается установленным, что факторы хозяина (вероятно генетические) определяют тот или иной ответ на инфекцию: возможность ее персистенции, репликации, продукцию антигенов и характер иммунного ответа.

HBV-инфекция сопровождается неспецифическим гуморальным, а также

специфическим гуморальным и клеточным ответами. Последние включают иммунную реакцию на антигены вируса - HBsAg, HBcAg, HBeAg и печеночноспецифический липопротеин. Установлено также, что в иммунном ответе участвует входящий в структуру HBV терминальный протеин.

Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) обуславливают появление в печени, других органах и тканях лимфомакрофагальных инфильтратов, гранулематоза. Возможно сочетание реакций ГЗТ и иммунокомплексных реакций. С последними связывают развитие васкулитов.

При инфекции вирусом гепатита В наиболее полно разучено поражение печени. У некоторых пациентов возникает состояние "здорового носительства", когда в печени обнаруживают большое количество HBsAg при отсутствии некроза гепатоцитов. В других случаях развивается острый гепатит, выраженность которого варьирует от безжелтушного до фульминантного. При разрешении острого вирусного гепатита В из сыворотки крови исчезает HBsAg (через 4-6 недель после появления первых симптомов заболевания). Хронизация процесса сопровождается HBs-антигемией. Наличие в анамнезе желтушной формы острого вирусного гепатита В лишь у 30-40% больных хроническим гепатитом В свидетельствует о большой склонности к хронизации легких и субклинических форм гепатита.

Изучение патогенеза поражения печени при инфекции вирусом гепатита В показало, что этот вирус сам по себе не является цитотоксическим. Лизис инфицированных гепатоцитов, элиминация вируса и исход острого вирусного гепатита В зависят от иммунного ответа хозяина, при этом критически важной в детерминировании течения и исходов HBV-инфекции является система эндогенного интерферона (1).

При остром вирусном гепатите В активная репликация вируса приводит к синтезу всех вирусных белков. Основным вирусным антигеном-мишенью является HBcAg. В процессе репликации он концентрируется на поверхности гепатоцитов, стимулирует повышенную продукцию эндогенного интерферона, что ведет к скоплению цитотоксических Т-клеток, ЕК, К-киллеров. При благоприятном течении острого вирусного гепатита В иммунная система обеспечивает элиминацию инфицированных клеток еще до того, как произошла окончательная интеграция вирусного генома в клеточный. Виремия и присутствие в печени вирусных антигенов (HBeAg, пре-S, HBcAg) кратковременны. Немаловажное значение в элиминации вируса имеют провоспалительные цитокины ФНО-α и ИЛ-1β, продуцируемые макрофагами (24).

В патогенезе хронического гепатита В основное значение имеет отсутствие адекватного иммунного ответа на активную репликацию вируса, что может быть связано со снижением продукции интерферона или ингибированием клеточного ответа на интерферон терминальным протеином. Цитотоксические Т-клетки становятся неэффективными, и репликация вируса гепатита В продолжается. Неэффективность иммунного ответа также может быть связана с нарушением иммунологической функции лимфоцитов и моноцитов инфицированных вирусом гепатита В. В то же время, под влиянием "иммунного давления" на вирус возникают мутантные формы его генома, в частности, в области пре-S, которые "избегают" иммунного надзора и не элиминируются.

Хроническая HBV-инфекция разделяется на две фазы: активной вирусной

репликации (HBeAg+) и интеграции (HBeAg-). Предполагалось, что сероконверсия HBeAg в HBeAb отражает прекращение репликации и благоприятный исход. Однако в дальнейшем было установлено, что у 10

% HBeAb+ больных имеют место прогрессирование поражения печени и продолжающаяся репликация вируса (наличие ДНК HBV в сыворотке крови). У этих больных был выделен вирус-мутант, неспособный продуцировать HBeAg из-за дефектов в области пре-C и получивший название HBeAg-отрицательный мутант.

Показано, что у одних и тех же больных могут обнаруживаться смешанные вирусные популяции: дикий тип и мутант HBeAg-. В некоторых случаях мутант полностью и необратимо заменяет дикий тип вируса. Сохраняя репликативную активность, мутант остается патогенным и влияет на интерфероновый ответ, если его содержание превышает 20% общей вирусемии (1).

Необходимо отметить, что пока не получено доказательств зависимости варианта поражения печени от специфического вирусного генотипа, так как один и тот же вирусный геном может обуславливать две разные клинические формы у разных больных. Так, мутант HBeAg-, "избегающий" иммунного надзора, обнаруживается у больных и фульминантным гепатитом и хроническим гепатитом В. При первоначальном инфицировании мутантом у нового хозяина может развиваться фульминантный гепатит, которого не было у старого хозяина. Это является подтверждением ведущей роли иммунного ответа хозяина в возникновении различных вариантов поражения печени при инфицировании одним и тем же вирусным генотипом.

Имеются также сообщения об увеличении частоты мутаций области S генома HBV, кодирующей HBsAg. Эти варианты вирусов нечувствительны к действию анти-HBs, часто являются причиной рецидивов болезни и цирроза печени (36).

Sallie R. (40), описывая инфекцию вирусом гепатита В, протекающую в виде бессимптомной инфекции с высвобождением от вируса, молниеносной печеночной недостаточностью с летальным исходом и хронической инфекции, признавая определяющую роль иммунного ответа и свойств самого вируса, выдвигает концепцию авторегуляции репликации, мутации и обратимого латентного состояния вируса гепатита В. Анализируется возможность угнетения ДНК-полимеразы под действием HBsAg и модулирование ДНК-полимеразы HBe-антигеном вируса.

Именно биологический цикл развития вируса гепатита В определяет характер и силу иммунного ответа макроорганизма и является ответственным за формирование клинических вариантов вирусной инфекции: латентное течение; острый, хронический гепатит; цирроз; гепатоцеллюлярный рак печени (9).

Клинические проявления HBV-инфекции весьма разнообразны. Это касается как поражения печени, так и внепеченочных поражений. Выделяют две группы механизмов поражения органов при инфицировании HBV. Первая группа представлена патологией, обусловленной реакциями ГЗТ, сочетающимися с иммунокомплексными реакциями: острый гепатит, хронический гепатит, патология суставов, поражение скелетных мышц, миокардит, перикардит, поражение легких (фиброзирующий альвеолит, васкулиты, гранулематоз), панкреатит, гастрит,

синдром и болезнь Шегрена, тубулоинтерстициальный нефрит.

Вторая группа - патология преимущественно иммунокомплексного генеза, которая чрезвычайно полиморфна. Она обусловлена главным образом васкулитами, развивающимися вследствие повреждающего воздействия иммунных комплексов, содержащих антигены HBV. В эту категорию входят синдром сывороточной болезни, кожные васкулиты, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, болезнь и синдром Рейно, узелковый периартериит, болезнь Такаясу, полинейропатия, синдром Гийена-Барре, папулезный акродерматит детей, хронический гломерулонефрит.

Особую группу при HBV-инфекции составляет патология системы крови: иммунные цитопении, периферическая панцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, парциальная клеточная аплазия, моноклональная иммуноглобулинопатия, острые и хронические лейкозы, лимфосаркома. Эти заболевания связывают не только с инфицированным HBV органов кроветворения, но и с репликацией этого вируса в клетки костного мозга, лимфатических узлов и селезенки, моноклеарных клетках крови (1).

Длительное течение гепатита В позволяет прогнозировать тяжесть и стадию патологического процесса в печени. В среднем требуется 10 лет для трансформации гепатита В (5-10 % заболевших) в развернутую хроническую форму с морфологически подтвержденной активностью гепатита. В последующие 10 лет примерно у 25 % больных хроническим гепатитом В развивается цирроз печени. Еще через 10 лет в этих случаях чрезвычайно высок риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (2). Таким образом патологические состояния, вызываемые вирусом гепатита В, можно рассматривать как единый процесс - от острого гепатита через хронический гепатит и цирроз печени к гепатоцеллюлярной карциноме (10).

В основе морфологических изменений печеночной ткани при вирусных гепатитах рассматривают два возможных механизма гибели печеночных клеток. Это, прежде всего, некроз, при котором отмечается цитоплазматическая складчатость, набухают органеллы, пикнотизируется

хроматин, клеточные органеллы концентрируются вокруг ядра и, наконец, происходит лизис цитоплазматической оболочки и гибель клеточных органелл. Как правило, вокруг гибнущих клеток возникает воспаление, которое затем трансформируется в фиброзные изменения (39). Вторым механизмом, приводящим клетки к гибели, но без некроза, является апоптоз (42). Апоптоз может индуцироваться интерлейкинами. Наиболее изучен трансформирующий фактор роста (TGF). Под действием TGF клетка вступает на путь апоптоза. Гибель наступает при сохранении целостности плазматической мембраны и внутриклеточных органелл. Клетка сжимается, конденсируя цитоплазму, округляется, теряя микроворсинки, рецепторы и структуры, обеспечивающие межклеточные контакты. Ядерный хроматин подвергается агрегации и расщепляется активированными эндонуклеазами на нуклеосомальные фрагменты. Затем в мембране образуются выпячивания, отпочковывающиеся от клетки в виде апоптозных тел. Последние окружены уплотненной мембраной и могут содержать органеллы и фрагменты ядра. Апоптозные тела поглощаются фагоцитами или

соседними клетками, а также сбрасываются в окружающую среду. Поглощенный материал переваривается лизосомальными ферментами, причем фагоциты уничтожают его, не подвергаясь активации (5). Апоптотические тельца длительное время могут сохранять жизнеспособность, вокруг них, как правило, не бывает воспаления. Примером апоптотических телец являются тельца Каунсилмена (2).

Описаны морфологические изменения, характерные для хронического вирусного гепатита В, которые представлены гидropической, реже баллонной дистрофией гепатоцитов, появлением "матовостекловидных" гепатоцитов (являющихся морфологическим аналогом HBsAg) и "песочных" ядер (являющихся аналогами HBcAg), а также ацидофильными тельцами (Каунсилмена). Часто отмечаются некрозы гепатоцитов. При этом в зависимости от степени активности процесса выраженность перипортальных некрозов различна - от выраженных ступенчатых до мостовидных. В склерозированных портальных трактах отмечается лимфомакрофагальная инфильтрация, распространенность которой также определяет степень активности процесса. Отмечают также склеротические изменения разной степени выраженности (11).

С открытием в 1989 г. вируса гепатита С (HCV) началось интенсивное изучение этой инфекции, являющейся основной причиной развития хронических диффузных заболеваний печени и гепатоклеточной карциномы. Быстрому прогрессированию в цирроз при HCV-инфекции может способствовать ко-инфекция другими гепатотропными вирусами и ВИЧ (4), приводящая как к поражению печени, так и к иммунодефициту.

Вирус гепатита С содержит однонитевую РНК и по структуре своего генома, относится к флавивирусам (31,35). Геном HCV имеет 2 нетранслируемые области и ряд регионов, кодирующих вирусспецифическую протеазу, несколько структурных протеинов, включающих нуклеотиды ядра и 2 оболочечных гликопротеида. Остальные неструктурные протеины также участвуют в репликации вируса (29), при этом включаются две вирусные протеазы, а также геликаза и РНК-полимераза. На основании различий нуклеозидных последовательностей в области ядра вируса выделяют 11 основных генотипов HCV (44). В ряде исследований показано, что генотип 1b сочетается с более высоким уровнем виремии и низким ответом на лечение интерфероном альфа (18).

Основным фактором риска инфицирования HCV является наркомания, составляющая 38-50 % в общей структуре факторов риска. Инфицирование HCV наркоманов достигает 75-83% и нередко наблюдается в сочетании с инфицированным вирусом гепатита В (68-8%), D (64%), ВИЧ (0,75-13%). Трансфузии крови и ее компонентов являются причиной развития 80-90% случаев посттрансфузионного гепатита С и составляют 4-10% в спектре факторов риска. Вертикальный путь заражения играет незначительную роль, однако, у ВИЧ-инфицированных матерей риск передачи HCV плоду значительно возрастает (17,19,43).

Отличительной особенностью вируса гепатита С является способность к длительному персистированию в организме, что обуславливает высокий уровень хронизации инфекции - в 50-80% случаев. Механизмы неэффективной элиминации HCV изучены недостаточно. Устойчивость вируса не связана с его интеграцией в

геном хозяина, поскольку в жизненном цикле вируса отсутствует стадия ДНК-взаимодействий. Репликация HCV, определяемая по наличию взаимодействия "минус"-цепей, продемонстрирована в печени, но предполагаемая возможная внепеченочная" репликация (например, в мононуклеарных клетках периферической крови), не доказана (20,30,33). Устойчивость HCV обусловлена его способностью реплицироваться с высоким уровнем" мутаций, в результате чего возникает несколько иммунологически различающихся вариантов или квази-видов, благодаря которым вирус избегает иммунного надзора (34). Квазиразновидности HCV имеют важное биологическое значение: их гетерогенность может определять тяжесть течения гепатита; формирование интерферонорезистентных квазиразновидностей обуславливает неэффективность интерферонотерапии (21,32). Образующиеся

вирусынейтрализующие антитела являются высокоспецифичными и не способны нейтрализовать вновь появляющиеся вирусные варианты, что также создает условия для "иммунологического ускользания" и не исключает возможности повторного инфицирования (46). Низкий уровень виремии, свойственный HCV инфекции, способствует недостаточной стимуляции иммунного ответа. Генетические факторы хозяина (HLA I класса) могут влиять на презентацию HCV-белков на поверхности инфицированных гепатоцитов и способствовать низкому иммунному ответу на вирус. HCV оказывает прямое цитопатическое действие (15). Такое действие не определяет персистенцию вируса. Но HCV обладает слабой иммуногенностью. Это определяет замедленный неинтенсивный Т-клеточный ответ, появление антител в поздние сроки и в низких титрах. В сочетании со слабой иммуногенностью HCV его прямое цитопатическое действие может в определенной мере способствовать преимущественному развитию хронической патологии печени (12).

Фазность течения инфекционного процесса при гепатите С зависит от изменения репликативной активности HCV, регулируемой соотношением антигенных вариантов с разной скоростью мутаций (45).

При гепатите С разграничивают острую и хроническую стадии болезни, с разделением хронической фазы на латентную и реактивации (28). Острая стадия диагностируется лишь у части больных при наличии указаний в анамнезе, позволяющих установить дату возможного заражения. Сроки появления специфических антител по сравнению со сроками повышения АлАТ, как правило, запаздывают, чаще на 1-2 мес. Сначала появляются анти-HCV к сердцевинным антигенам классов М и G. Обнаружение антител к неструктурным белкам (анти-NS4) для острой фазы не характерно. Наиболее ранним критерием диагностики острого вирусного гепатита С служит обнаружение в крови РНК-HCV методом ПЦР, в большом количестве (8).

Латентная фаза соответствует длительному персистирующему течению HCV-инфекции с низким уровнем репликативной активности вируса. Закономерно регистрируются анти-HCV к сердцевинному и NS4 антигенам класса G. Анти-HCV Ig М в латентную фазу не выявляются. Сохраняющаяся вирусемия подтверждается выявлением в крови РНК-HCV. При возможности количественной оценки вирусная РНК обнаруживается в минимальной концентрации.

Фаза реактивации характеризуется повышением репликативной активности HCV.

Клинически соответствует началу манифестной стадии гепатита С с последовательным развитием хронического гепатита, цирроза печени и печеночно-клеточной карциномы. Течение болезни характеризуется повторными, умеренно выраженными обострениями. В фазу реактивации во время обострения часто обнаруживаются анти-HCV IgM. Закономерно выявляются анти-HCV-NS4. По данным ПЦР - вирусемия с более высокой вирусной нагрузкой. У большей части больных (50-55 %) наблюдаются преимущественно печеночные проявления (небольшое увеличение печени, интермиттирующее 1,5-3-кратное повышение aminотрансфераз сыворотки с периодами нормального их уровня) и выраженный астенический синдром. У 40-45% больных наряду с печеночными наблюдаются разнообразные внепеченочные проявления, нередко выходящие на передний план в клинической картине и в ряде случаев определяющие прогноз заболевания (23,25,27,37,38). Статистический анализ позволяет считать доказанной связь с хронической HCV инфекцией таких внепеченочных проявлений, как смешанная криоглобулинемия, мембранопролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, аутоиммунный тиреоидит (23). Предположительной считается связь HCV-инфекции с идиопатической тромбоцитопенией, красным плоским лишаем, язвами роговицы Mooren, синдромом Шегрена (лимфоцитарным сиалоаденитом) и В-клеточной лимфомой (4). Примерно у 50 % больных хроническим гепатитом С развивается цирроз печени. HCV-цирроз по своей характеристике неактивный, в течение многих лет остается компенсированным и преимущественно первично выявляется морфологически. Длительно отсутствует портальная гипертензия. Ряд факторов коррелирует с частотой прогрессирования в цирроз печени:

возраст в котором, произошло заражение HCV (эволюция хронического гепатита С в цирроз в 18 раз быстрее у лиц старше 50 лет по сравнению с молодыми), длительность инфекции, наличие других заболеваний (наркомания, алкоголизм), степень выраженности гистологических изменений при первой биопсии печени (41).

Патогистологическая картина острого гепатита С мало отличается от таковой при других острых вирусных гепатитах (22), но при хроническом гепатите С имеется ряд специфических гистологических признаков: сочетание жировой и гидропической дистрофии гепатоцитов с преобладанием первой, гетерогенность гепатоцитов, ацидофильные тельца (Каунсилмена), преимущественно ступенчатые некрозы гепатоцитов, лимфоидные фолликулы, портальные и интралобулярные, иногда с реактивными центрами, активация синусоидальных клеток и образование "цепочек" лимфоцитов и макрофагов вдоль синусоидов, поражение желчных протоков в виде их деструкции, пролиферации и склероза дуктулов (11).

Спектр отмечаемых повреждений может быть очень широк, что связано, в частности, с различиями в генотипе и количестве вирусов, с особенностями иммунного ответа хозяина (14). Обнаружение при патогистологическом исследовании лимфоидных фолликулов, наличие криоглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов и аутоантител свидетельствует в пользу иммунного механизма цитотоксичности (16,26,37).

Значительная распространенность вирусных гепатитов В и С, высокая степень

хронизации процесса, особенно обусловленного вирусом гепатита С, большой риск развития гепатоклеточной карциномы обуславливают необходимость проведения противовирусной терапии в максимально ранние сроки (3).

Этиотропную терапию хронических вирусных гепатитов В и С проводят при репликативных формах заболевания, как при наличии поражения печени, так и при внепеченочных поражениях (почек, суставов, легких, системном васкулите и др.).

Показателями репликации HBV являются: HBeAg, IgM анти-HBcor, DNA-HBV, HCV; Ig M анти-HCV, RNA-HCV. Однако трактовка результатов обследования на маркеры репликации может быть затруднена, так как существуют вирусы-мутанты, в частности HBeAg-негативный мутант HBV. DNA и RNA вирусов могут не определяться в сыворотке крови, а обнаруживаются лишь в ткани печени и вне ее (в мононуклеарах периферической крови, лимфатических узлов, селезенки и др.). У больных хроническими вирусными гепатитами до начала противовирусной терапии необходимым является проведение пункционной биопсии печени, с детекцией DNA и RNA вирусов. А также определение характера гистологических изменений ткани печени.

Нет единого мнения относительно целесообразности осуществления противовирусной терапии острого вирусного гепатита В, особенно тяжелых форм, в том числе при угрозе развития или уже развившейся острой печеночной недостаточности. Обсуждается возможность лечения больных с высоким риском хронизации процесса, развития затяжных форм острого ВГВ. Что касается острого гепатита С, то с учетом высокой частоты хронизации, проведение противовирусной терапии является обоснованным.

#### Литература

1. Апросина З.Г. // Русск. мед. журн. - 1996. - Т.4. - N 3. - с. 174-177.
2. Ивашкин В.Т. // Росс. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. - 1997. - N 5. - С.22-26.
3. Крель П.Е. // Росс. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. - 1997. - N 1. - С.84-88.
4. Лопаткина Т.Н. // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Информ. бюллет. - 1997. - N 1 - с.12-16.
5. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Абаджиди М.А., Заславская М.И. // Журн. микробиол. - 1997. - N 2. - с. 88-94.
6. Михайлов М.И. // Вопр. вирусол. - 1990. - N 4. - с.268-279.
7. Михайлов М.И. // Медицина для всех. - 1996. - N 1. - с.5.
8. Михайлов М.И., Попова О.В., Павлова И.П. и др. // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1995. - Т.V. - N 2. - с.21-26.
9. Подымова С.Д. // Клин. мед. - 1991. - N 6. - с. 9-13.
10. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Виноградова Е.Н. // Хронические вирусные гепатиты, - С.Пб. - 1997. - 29 с.
11. Серов В.В., Севергина Л.О., Секамова С.М., и др. // Архив патол., - 1996. - Т.58, - N5. - с.47-52. 12. Соринсон С.Н., Селиванов Н.А., Корочкина О.В. и др. // Клин. мед. - 1997. - N 10. - с.27-30.
13. Тиолле П, Буэндио М.-А. // В мире науки. - 1991. - N 6. - с.42-49.
14. Шарара А., Хант С., Гамильтон Д. // Межд. журн. мед. практики. - 1997. - N2. - с.35.47.

15. Abrignani S. //Gastroenterology.-1995.-vol. 108.- N6. - p. 1957 - 1958.
16. Agnello V., Chung R.T., Kaplan L.M.//N.Engl.J.Med.-1992.- 327.-p. 1490-1495.
17. Alter H.J.//J.Gastroenterol.Hepatol-1990- (Suppl.1).- p.78-94.
18. Ballardini G.,Manzin A.,Giostra F.et al. //J.Hepatology.-1997.-N26.- p 779-789.
19. Esteban J.L., Genesca J., Alter H.J.//Progress in Diseases.-1992.-N 10.- p.253-282.
20. GiL Q. C., Riezu-Boj J.I. et al.// Hepatology.-l 993.-N1 8.- p. 1050-1054.
21. Gonzales-Peralta R.P.,Liu W.Z.,Davis G.L. et al .US. of Viral Hepatitis.-1997.-N4.- p.99-106.
22. Goodman Z.D , Ishak K.G.//Semin.LiverDis.-1995.-N 15.-p. 70-81.
23. Gordon S.C.//Dig.Dis-1996.-N14. -p. 157-168..
24. Guidotti L.G. //Proc .Nat .Acad. Sci. USA. -1996.-v.93.-NIO p.4589-4594.
25. Gumber S. Chopra S. //Ann.Intern.Med.-1995.-v.123.-p.615-620.
26. Haddad J., Deny P., Munz-Gothel C., et al.//Lancet.-1992.- v. 339.-p.321.323.
27. Hadziyannis S.J.//J. of Viral Hepatitis-1997.-N4-p.9-28.
28. Hepatitis C virus/Eds H.V.Reesink, H.Wiliem.- Basel.-1994.-212 p.
29. Houghton M., Wemer A., Han J,et.al//Hepatology-1991.-N14.-p.381-388.
30. Ни К.О, Yu С.Н., Vierling J.M.//J. Clin. Invest- 1992,-v. 89.-p.2040-2045. 31. Iwarson S.//Microbiology Reviews - 1994. -N4. -p. 201 -204.
32. Juki N., Hayashi N., Monbe T. et al //Hepatology.-l 997. -N25. -p. 439-444.
33. Lanford R .E., Chavez D, Chisari F.V, Sureau C.//J.Virol -1995 -v. 69 -p. 8079-8083.
34. Ogata N, Alter H.J., Miller R.H., Purcell R .H //Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1991.- v.88.-p.3392-3396.
35. Pachucki C. T. Lentino J.R.,Schaaft D ., et al /Infect. Dis -1991 -v 164 -p 820-821.
36. Pawlowsky J. M. //Gastro graph.-1996.-N 25.- p.5.
37. Pawlowsky J.M., Roudot-Thoraval, Simmonds P. et. al. //Ann .Intern. Med.-1995,-v. 122. -p. 169-73.
38. Pawlowsky J. M., Yahia M. B., Andre C. et al //Hepatology .-1994 -N19 -p 841-848.
39. Rosser B G., Gores G. Y.//Gastroenterology. -1995.- v.108 .- p.252 - 275. 40. Sallie R.//Med.Hypotheses.- 1997.-v.48.-NI.-p.1-10.
41. Sanchez-Tapias J.M. -Barrera J., Costa J .et al.//Ann.Intern.Med.-1990.-v.-112.-p. 921-924.
42. Sherlock S.//Current Opinion in Gastroenterology . - 1996. -V.12.-N3 - p 217-223.
43. Sherlock S., Dooley J.// Diseases of the Liver and Biliary System.-1997.-p.289-296. 44. Simmonds P.//Hepatology.-1995.- v.21.- N2.- p.570-583.
45. Yoshikura H, .Hijikata M.//J. Viral Hepatit. -1996.-V.3.-N1. - p. 3 -11.
46. Zibert A., Meisel H., Kraas W. et al. //Hepatology.- 1997.- N25 p. 1245-1249.

## **Глава 2 Противовирусные препараты.**

### **Классификация и характеристика противовирусных препаратов.**

Использование противовирусных соединений для химиотерапии и химиопрофилактики вирусных болезней представляет собой относительно новый раздел в учении об инфекционных болезнях. Как известно, для репликации и получения потомства вирус использует метаболический аппарат клетки-хозяина. Определённые стадии процесса репликации, являющиеся уникальными для каждого вируса, можно использовать как специфические мишени для химиотерапии.

При этом противовирусные соединения должны обладать высокой степенью избирательности, что обусловлено биологическими свойствами вирусов, и с высокой степенью различать клеточные и вирусспецифические функции. Препараты должны быть минимально токсичны для незараженных клеток организма (14).

Для получения оптимального результата вирусы должны обладать высокой чувствительностью к используемым препаратам.

Перед началом лечения необходимо иметь информацию о фармакокинетике противовирусных препаратов.

При использовании или изучении эффективности противовирусных препаратов необходимо учитывать состояние защитных механизмов макроорганизма и их взаимодействие с противовирусными соединениями.

При лечении вирусных гепатитов противовирусные препараты должны действовать в нескольких направлениях, предупреждая инфицирование новых клеток организма, блокируя репликацию вируса. Лечение хронических вирусных гепатитов, учитывая широкую распространённость и прогрессирующее течение многих форм этой группы заболеваний, является одной из ключевых проблем современной гепатологии. Применение этиотропной терапии позволило не только остановить прогрессирование заболевания у значительного числа больных, но и в ряде случаев добиться полного излечения (1).

Основным показанием к применению противовирусных химиопрепаратов на любой стадии заболевания является активная репликация вируса, маркерами которой являются при ВГВ-ДНК, HBeAg, HBcorAbIgM, при ВГС-РНК.

Все противовирусные химиопрепараты, применяемые для лечения вирусных гепатитов, относятся к 3 основным группам:

#### **I. Ингибиторы обратной транскриптазы.**

Эти лекарственные вещества, проникая в инфицированную клетку, блокируют синтез ДНК или РНК, замещая натуральные нуклеозиды во время синтеза. Препараты этой группы разделяются на 3 подгруппы:

аналоги нуклеозидов, аналоги нуклеотидов и нуклеозидные аналоги. При лечении больных ВГ преимущественно используют препараты 1 подгруппы.

##### **1. Аналоги нуклеозидов**

Азидотимидин, (Zidovudine, Retrovir), тимозид

Ламивудин (EpiVir, 3TC )

Ацикловир (Zovirax ), Virolex, ациклогуанозин,

Фамцикловир, Famvir, Vectavir, Penciclovir

Ганцикловир, Cymevene, Cytovene

Лобукавир, Cygalovir

Валацикловир, Valtrex

Fiacitabine, FIAС

Fialuridine, FIAU

Vidarabine, Vira A, Ara-A

Ribavirin, Virazid, Virazole

Sorivudine, Usevir

Didanosine ( Videx), ddI

Zacitabine (Dideoxycytidine, HIVID, ddC)

Как показали исследования, при ГВ из применяемых препаратов группы аналогов нуклеозидов, наибольшей эффективностью обладают ламивудин, азидотимидин, фамцикловир (4, 7, 15, 17, 19, 20), при ГС -рибовирин, азидотимидин (2, 4, 12, 17).

## **2. Аналоги нуклеотидов**

Adefovir dipivoxil

## **3. Ненуклеозидные аналоги**

Ловирид (Alpha-Ara Derivatives ) Nevirapine

## **II. Ингибиторы протеазы**

Лекарства этой группы, проникнув в пораженную клетку, блокируют активность вирусного фермента - протеазы, которая используется на стадии воспроизводства вирионов, тем самым предупреждая образование новых вирусных частиц. Протеаза вируса отличается от протеаз клеток человека, поэтому ингибиторы протеаз действуют избирательно.

Положительным свойством ингибиторов протеазы является то, что для активизации, в отличие от ингибиторов обратной транскриптазы, не требуется клеточный метаболизм, и, следовательно, они остаются эффективны и в хронически инфицированных клетках.

Indinavir (Crixivan)

Saquinavir (Invirase)

Ritonavir ( Norvir )

Nelfinavir ( Viracept)

VX-478

## **III. Аналоги пирофосфата**

В клетках под воздействием ферментов фосфорилируются до активной формы. Оказывают ингибирующее действие на вирусспецифические ферменты, тем самым блокируя синтез вирусной ДНК и нарушая реликацию вируса.

Foscamet, Foscavir

### **Азидотимидин**

Нуклеозидный аналог тимидина. СИНРНИМЫ: ретровир, зидовудин, тимозид

Фирмы-производители:

Ретровир, зидовудин - Glaxo Wellcome (Англия) Тимозид - Акрихин (Россия)

Формы выпуска: Капсулы по 100 мг, 250 мг Сироп 200 мл во фл.

Раствор д/инф. (1 мл - 0,02 г активного вещества) в ампулах Механизм действия состоит в ингибировании репликации ДНК И РНК вирусов

Показания: ВГВ, ВГС Дозировка и способ применения:

Рекомендуемая для взрослых доза при ГВ составляет 600-800 мг в сутки, при ГС - 1200 мг в сутки при 3-4-х кратном приёме внутрь. Дозировка для детей 0,15-0,18 г/м<sup>2</sup> площади поверхности тела в сутки. Рекомендуемые курсы лечения:

при остром гепатите 2-3 недели;

при прогрессивном течении 4-6 недель,

при хроническом течении от 2-3 мес. до 1 года с перерывами в 2-3 недели

после каждого 2-х недельного курса.

При лечении азидотимидином рекомендуется исследование показателей крови 1 раз в 2 недели.

Противопоказания: гиперчувствительность к азидотимидину, нейтропения, анемия.

Побочные эффекты: подавление функции костного мозга и развитие анемии, нейтропении, лейкопении, диспептические явления, гриппоподобный синдром,

### **Ламивудин**

Аналог дидеоксинуклеозида (-1-бета-1-2,3-дидеокси-3-тиацитидин Синонимы: эпивир, 3ТС Фирма-производитель: Glaxo Wellcome (Англия) Формы выпуска:

Таблетки по 150 мг

Сироп содержащий 10 мг ламивудина в 1 мл

Показания: ВГВ

Дозировка и способ применения:

Рекомендуемая доза для взрослых и подростков в возрасте 12-16 лет, массой равной или более 50 кг составляет 150 мг 2 раза в сутки внутрь, при массе тела менее 50 кг, разовая доза должна составлять 2 мг/кг массы тела 2 раза в сутки.

Рекомендуемая разовая доза для детей в возрасте от 3 мес. до 12 лет составляет 4 мг/кг массы тела 2 раза в сутки (максимальная доза 150 мг 2 раза в сутки).

При нарушении функции почек рекомендуется уменьшение дозы ламивудина в соответствии с клиренсом креатинина.

Рекомендуемые курсы лечения:

при прогрессивном течении: от 4-6 недель до 3-х мес. при хроническом течении: от 2-3 мес. до 12 мес. Противопоказания: гиперчувствительность к препарату.

Побочные эффекты: ламивудин является хорошо переносимым препаратом.

Наиболее часто встречается гастроинтестинальная дисфункция. У отдельных больных возможны периферическая нейропатия, артралгии, миалгии, кожная сыпь, нейтропения и анемия. Препарат хорошо переносится детьми.

### **Зовиракс (Ацикловир)**

Нуклеозидный аналог гуанина 9-(2-гидроксиэтоксиметил)гуанин Синонимы: ациклогуанозин, виролекс, цикловир Фирма производитель:

Зовиракс, - GlaxoWellcome (Англия), Виролекс- KRKA Словения Ацикловир - «Акрихин» (Россия) Формы выпуска:

Таблетки по 200, 400 и 800 мг Суспензия во фл. 5 мл (200 и 400 мг) Стерильный порошок во фл. 250 мг Показания: ВГВ Дозировка и способ применения:

Рекомендуемая доза для взрослых составляет 2-4 г в сутки внутрь по 400-800 мг 5 раз в сутки через каждые 4 часа, исключая ночную дозу.

Парентерально вводится в/в капельно в течение 1 часа в дозе 10-30 мг/кг каждые 8 часов.

Дозировка для детей в возрасте старше 2-х лет в таблетках та же, что и для взрослых, до 2-х лет - половина дозы для взрослых. Парентерально в возрасте от 3 мес. до 2-х лет - 250-500 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела каждые 8 часов.

Больным с нарушенной функцией почек требуется снижение дозы препарата.

Рекомендуемый курс лечения:

2-5 недель исходя из формы течения:

- при прогрессивном течении 2-3 недели;

- при хроническом течении 4-5 недель.

Больным пожилого возраста при лечении рекомендуется адекватная

гидратация.

Противопоказания: гиперчувствительность к ацикловиру.

Применение во время беременности не рекомендуется.

Побочные эффекты: Препараты имеют малую токсичность. У немногих больных возможны сыпь, диспептические расстройства, обратимые неврологические реакции: головокружение, головная боль, сонливость.

### **Фамвир (Фамцикловир)**

Нуклеозидный аналог гуанина Диацетил-6-деокси-9-(4-гидрокси-3-гидроксиметил-бут-1 -yl) гуанин

Фирма производитель:

SmithKline Beecham Pharmaceuticals Формы выпуска: Таблетки по 250 мг

Показания: ВГВ

Дозировка и способ применения:

Рекомендуемая доза 1,5 мг/сутки по 500 мг 3 раза в день. Рекомендуется уменьшение дозы у больных с нарушениями функции почек. У больных пожилого возраста дозировка не меняется, если не нарушена функция почек.

Рекомендуемый курс лечения: 3-5 недель в зависимости от формы течения.

Противопоказания: гиперчувствительность к фамцикловиру.

Применение препарата во время беременности и лактации не рекомендуется, т.к. не установлена безопасность его применения у человека.

Применение препарата для лечения детей не рекомендуется т.к. в настоящее время не имеется достаточно данных в отношении его безопасности и эффективности.

Побочные эффекты: Обычно больные хорошо переносят фамцикловир. Возможны незначительная головная боль и тошнота.

### **Цимевен (Ганцикловир)**

Нуклеозидный аналог гуанина 9-(1,3-дегидрокси-2-пропоксиметил) гуанин

Фирма производитель: Ф.Хоффман-Ла Рош Лтд. (Швейцария) Формы выпуска:

Стерильный порошок во фл. 10 мл (500 мг) Капсулы по 250 мг Показания: ВГВ .

Дозировка и способ применения:

В/в 10 мг/кг/сутки ( 2 раза в сутки по 5 мг/кг массы тела с постоянной скоростью в течение часа через 12 часов).

Курс 2-3 недели.

Перорально 3 г в сутки (3 раза в сутки по 1 г, либо 6 раз по 500 мг во время еды). Курс 2-3 недели.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к ганцикловиру или ацикловиру, беременность, нейтропения менее 500 в 1 мкл. Меры предосторожности:

Препарат обладает канцерогенным действием и токсическим воздействием на репродуктивную функцию.

Не рекомендуется назначать препарат во время беременности и лактации,

а также детям до 12 лет.

Следует с осторожностью применять препарат у больных с уже имеющимися в анамнезе цитопениями на другие лекарственные препараты, а также в прошлом подвергавшихся облучению или получавших препараты с миелосупрессивным действием. Рекомендуется контроль лейкоцитов. С осторожностью следует назначать препарат больным с нарушениями функции почек. Рекомендуется адекватная гидратация. Побочные эффекты:

Наиболее частыми являются: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, диарея, боли в животе, диспептические явления, астения, кожная сыпь, головная боль, зуд, повышение температуры, изменение функциональных печеночных проб, парестезии, бессонница, сухость во рту.

К более редким относятся реакции общего характера (целлюлит, боли в грудной клетке, озноб), со стороны пищеварительного тракта (язвы в полости рта, дисфагия, запор, эзофагит, гастрит и др.), панцитопения, спленомегалия, со стороны органов дыхания (одышка, кашель), со стороны центральной нервной системы (сонливость, головокружение, эйфория, нейропатия, судороги и др.), - со стороны сердечно-сосудистой системы (тромбофлебит глубоких вен, артериальная гипогипертензия, аритмии), нарушения зрения, глухота и др. Лекарственное взаимодействие:

Не рекомендуется одновременное применение зидовудина, диданозина, имипенема, а также дапсона, пентамидина, винкристина, винбластина, амфотерицина В, котримоксазола.

### **Видарабин**

Ингибитор вирусной ДНК полимеразы 9-бета-D-арабинофуранозиладенин моногидрат Синонимы: Ара-А, Вира-А, аденинарабинозид Фирма производитель: Parke - Davis Формы выпуска:

Ампулы по 40 мг

Показания: ВГВ

Дозировка и способ применения:

В/в 7,5-15 мг/кг массы тела в сутки в больших объемах жидкости от 1,5 до 2,5 л.

Курс 3-4 недели.

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату.

Побочные эффекты:

Наиболее часто диспептические явления (тошнота, рвота, понос), снижение массы тела, нейтромиопатии. Возможны анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

### **Рибавирин**

1-бета-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид Синонимы: виразол, виразид, рибамидил Фирма производитель: ICN Pharmaceuticals (США) Формы выпуска:

Капсулы по 100 мг Показания: ВГВ, ВГС Дозировка и способ применения:

Для взрослых

- при ВГВ 600-800 мг/сутки,

- при ВГС до 1200 мг/сутки 3-4 кратный приём внутрь Курс лечения 2-5 недель;

- при остром течении 2-3 недели,

- при прогрессивном 4-5 недель

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату, беременность. Побочные эффекты: Проходящая нормохромная анемия, которая зависит от дозы препарата.

### **Криксиван**

(Индинавира сульфат) Фирма производитель: Merck and Company, Inc, (США)

Формы выпуска:

Капсулы по 200 и 400 мг Показания: хронические ВГВ, ВГС Дозировка и способ применения:

Для взрослых 400-600 мг каждые 8 часов.

Для оптимальной адсорбции необходимо принимать препарат за 1 час до или через 2 часа после приёма пищи, запивая водой или другими жидкостями в объёме не менее 200 мл.

Для обеспечения адекватной гидратации рекомендуется в течение 24 часов выпивать не менее 1,5 литров жидкости во избежание развития нефролитиаза. Не рекомендуется увеличивать дозу более 1,8 г/сутки у пациентов с печёночной недостаточностью на фоне цирроза.

При развитии симптомов нефролитиаза возможно уменьшение дозы.

Безопасность и эффективность применения у детей не установлена. При беременности и лактации:

адекватных и хорошо контролируемых исследований беременных женщин не проводилось, поэтому использование препарата возможно лишь при условии, что его потенциально благоприятное действие оправдывает риск' для плода. Отсутствует информация о выделении препарата с женским молоком, поэтому при его приёме необходимо прервать кормление грудью.

Противопоказания: клинически значимая гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. Побочные эффекты:

Симптомы нефролитиаза, включающие боль в боку с или без гематурии (включая микрогематурию), асимптоматическое повышение уровня билирубина в крови за счёт непрямого. У немногих больных возможны: боли в животе, диарея, изжога, сухость кожи, головная боль, тошнота, зуд, сыпь, извращение вкуса, метеоризм, головокружение, нарушение сна, астения/утомляемость. Редкое повышение уровня непрямого билирубина сопровождается повышением АлАТ, АсАТ или щелочной фосфатазы. Лекарственное взаимодействие: Не следует назначать одновременный приём антигистаминных препаратов - терфенадина (Seldane), астемизола (Hismanal); антацида - цизаприда (Propulsid) и седативных препаратов - триазолама (Halcion), мидазолама (Versed); рифампина. При одновременном приёме рифабутина рекомендуется снизить его стандартную дозу в два раза. При одновременном приёме кетоконазола не рекомендуется превышать дозу криксивана более 600 мг каждые 8 часов.

### **Фоскарнет**

Тринатриум фосфоноформат гексагидрат Синонимы: фоскавир, фосфоноформовая кислота, ФФК Фирма производитель: Astra Pharmaceuticals Формы выпуска:

Лиофилизированный порошок во фл. по 200 и 500 мг

Показания: ВГВ

Дозировка и способ применения:

Для взрослых в/в 3 раза в день по 60 мг/кг массы тела с возможным переходом на поддерживающую дозу 90-120 мг/кг ежедневно.

Курс лечения 2-3- недели.

Противопоказания: Беременность, болезни почек.

Побочные эффекты: Нефротоксичность, обратимая после отмены препарата.

Литература

1. Буеверов А.О. // Русск. мед. журнал, 1997, т.5, №22, стр. 1442-45.
2. Горбаков В.В., Квасовка В.В. //Росс. журн. гастроэнтерол., гепатологии, колопроктологии, 1996, т 6 , № 1, стр. 29-32.
3. Подымова С.Д. // Медицина для всех, 1996, №1, стр. 20-22.
4. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. и соавт. Стратегия и тактика диагностики и лечения вирусных гепатитов. СПб, 1997.
5. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Виноградова Е.Н. Хронические вирусные гепатиты. СПб, 1997.
6. Шарара А., Хант С., Гамильтон Д. Междунар. журнал мед. практики, 1997, №2, стр. 35-47.
7. Bartholomew M.M., Jansen R.W., Jeffers L.J. et. al. // Lancet, 1997, 349 №9044, p.20-22.
8. Bhattacharya Ishan. Sorting out the viral hepatitis alphabet. Lancet, 1996, № 9039, 1436/
9. Boker K.H., Ringe B., Kruger M., Pichlmayr R. et- al.// Transplantation, 1994, 57, p. 1706-8.
- 10.Brillanti S., Garson J., Foil M. et. al. // Gastroenterology, 1994, 107, p. 812-7.
- 11.Brissot P. // Gastroenterol. Clin. Biol, 1997, v.21, p. 89-95.
- 12.Di Bisceglie A.M., Conjeevaram M.S., Eried M.W. et. al.//. Ann. Intern. Med., 1995, 123, p. 897-903. 13.Dienstag J.L., Perrillo P.P., SchiffE.R. et. al. //New Engl. J. Med., 1995, 333, p. 1657-61.
- 14.Долин Рафаэл Внутренние болезни, кн. 4. М., 1994, стр. 27-37. 15-Haller G.W., Bechstein W.O, Neuhaus R. et. al// Transplant. Int., 1996, v.9 (suppl.1),p.210-2.
- 16.Hooniagle J.H., Lan D. // New Engl. J. Med., 1996, 334 (22), p. 1470-1.
17. International Antiviral News, v. 5, № 5, May 1997. 18.Lay M.J., Kao J.M., Yang P.M. et. al.// Gastroenterology, 1996, v. Ill, p. 1307-12.
- 19.Mary C. //Biofutur, 1996, № 156, p. 17-20, 22-8.
- 20.Terrault N. A., Wright T .L. //Adv. Exp. Med. Biol, 1996, 394, p. 189-205.

### **Глава 3 Интерферонотерапия**

Основным противовирусным препаратом, используемым при лечении вирусных гепатитов В (ГВ) и С (ГС) в течение многих лет является интерферон. Интерфероны представляют собой низкомолекулярные внутриклеточные белки, обладающие противовирусным и иммуномодулирующим эффектом. Международным комитетом по номенклатуре интерферонов в 1980 г. была рекомендована для их обозначения аббревиатура «ИФН», а для основных антигенных типов ИФН -а, р, у. ИФН-а - лейкоцитарный интерферон,

продуцируемый в организме В-лимфоцитами, нулевыми лимфоцитами, макрофагами. ИФН-Р - фибробластный, продуцируется фибробластами, эпителиальными клетками, макрофагами. ИФН-у - иммунный, вырабатывается Т и НК лимфоцитами (5). В настоящее время выделяют два типа ИФН I и II типа. Разделение на типы связано с тем, что в зависимости от условий одни и те же клетки могут вырабатывать как сс-ИФН, так и Р-ИФН и а-ИФН, которые в основном обладают противовирусной активностью и являются ИФН I типа в отличие от у-ИФН II типа, являющимся универсальным эндогенным иммуномодулятором. Противовирусный эффект ИФН осуществляется путем нарушения репликации вируса в клетках за счет подавления процессов трансляции вирусных белков. ИФН активизирует внутриклеточные ферменты, разрушающие вирусные иРНК (28). Кроме этого, ИФН усиливает активность естественных киллеров, цитотоксических Т-клеток и экспрессию антигенов HLA - I класса на поверхности инфицированных клеток, запуская механизм их уничтожения (29,30).

В настоящее время в клинической практике применяются натуральные и рекомбинантные ИФН.

К природным или натуральным ИФН относятся следующие препараты:

Альфаферон - выпускается фирмой Alpha Wassermann Италия. В

настоящее время препарат проходит стадию регистрации

Вэлферон - выпускается фирмой Glaxo Wellcome, лимфобластоидный интерферон п 1, представляющий собой натуральную смесь нескольких подтипов интерферонов альфа. Препарат выпускается в дозах по 3 и 10 млн. МЕ.

Эгиферон - человеческий лейкоцитарный ИФН альфа фирмы EGIS

Венгрия выпускается в дозе по 3 млн МЕ для инъекций и в виде глазной мази.

Рекомбинантные интерфероны:

Реаферон - ИФН альфа 2а производства НПО Вектор Фарм. Форма выпуска лиофилизированный порошок в ампулах по 1 млн МЕ для внутримышечного введения.

Роферон -А -ИФН альфа 2а производства фирмы Ф.Хоффманн - Ля Рош Швейцария. Выпускается во флаконах со стерильным порошком для приготовления раствора по 3,4,5, 9 или 18 млн. МЕ.

Интрон А - -ИФН альфа 2б производства фирмы Schering Plough США. выпускается во флаконах по 3,5,10 млн. МЕ.

Реальдерон - ИФН альфа 2б производства ВЮФА Литва, в ампулах по 1. 3, 6 млн. МЕ.

Виферон- ИФН альфа 2б, выпускается фирмой «БКИ» Россия в форме ректальных свечей по 150 тыс. МЕ и 500 тыс. МЕ.

Рекомбинантные ИФН в отличие от натуральных содержат определенные субтипы, на которые при длительном употреблении этих препаратов вырабатываются нейтрализующие антитела. При лечении ИФН альфа 2а антитела вырабатываются у 20-30%, а при употреблении ИФН альфа 2б у 5 - 10% (9). Считается, что ИФН альфа 2б наиболее близок по своей структуре к природному ИФН и благодаря

этому слабее индуцирует выработку нейтрализующих антител, чем ИФН альфа 2а. Лимфобластоидный ИФН альфа менее иммуногенный, так как каждый из его подтипов представлен в меньшей концентрации, чем в рекомбинантном, который состоит всего из одного подтипа. Учитывая это, лимфобластоидный ИФН альфа назначается пациентам, у которых выработались нейтрализующие антитела на рекомбинантный ИФН. ИФН вводится подкожно или внутримышечно. Абсорбция препарата из места инъекции составляет 100%, а концентрация в плазме достигает своего максимального уровня через несколько часов. ИФН не связывается с белками плазмы и проникает во внесосудистое пространство без изменений (12). В результате проведенных исследований по разработке оптимальных доз ИФН было установлено, что высокие дозы ИФН ведут не к стимуляции, а подавлению активности макрофагов и натуральных киллеров (13). Доказано так же, что увеличение дозы сверх оптимальной может привести к уменьшению экспрессии рецепторов к ИФН и ухудшению результатов терапии (22). При лечении ИФН альфа у пациентов могут отмечаться разнообразные побочные эффекты, зависящие от дозы и длительности ИФН терапии. Ранние осложнения наблюдаются на 1 - 2 недели терапии. К ним относятся: лихорадка, ознобы, мышечные боли, снижение аппетита, тошнота, головная боль и плохой сон. Редкими ранними осложнениями являются: некроз кожи, гипотония, эпилептические припадки и сахарный диабет.

Поздние осложнения, возникающие после 2 - 3 недели терапии: снижение веса, подавление кроветворения в костном мозге, обратимое выпадение волос. Редкие поздние осложнения - эмоциональная лабильность, депрессия, периферическая нейропатия, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, выработка аутоантител, ретинопатия (17,20,32).

Побочные эффекты, по данным Р. Ю. Арипенко с соавт. (1998 г.) полностью отсутствуют при использовании виферона, благодаря наличию в нем антиоксидантов, оказывающих протективное действие.

### **Интерферонотерапия вирусного гепатита В**

Несмотря на 20 летний опыт лечения ИФН вирусного ГВ, до настоящего времени нет единого мнения об использовании ИФН альфа в терапии острой формы ГВ. По мнению многих авторов ИФН альфа целесообразно назначать при угрозе развития хронической формы заболевания. Такая форма острого ГВ характеризуется легким течением и наличием в крови в течение более 45 дней маркеров репликации - HBeIgM, HBeAg, HBV-DNK.

С.Н. Соринсон (1996 г.) предлагает при этой форме заболевания назначать ИФН альфа в дозе 2-3 млн. МЕ в сутки первые три дня ежедневно, а затем через день в течение 3 недель, если же развивается прогрессирующая форма заболевания, то доза должна быть увеличена до 5 млн МЕ в сутки. Терапия проводится в течение 4-6 месяцев.

Однако, основным показанием к ИФН терапии является хроническая форма ГВ с высокой репликативной активностью. Эффективность ИФН терапии зависит от ряда факторов, которые необходимо учитывать при отборе больных.

1. Молодой возраст (до 45-50 лет)
2. Длительность заболевания
3. Отсутствие гистологических признаков переход в цирроз
4. Пол (наибольший эффект наблюдается у женщин) Имеет также значение

исходный уровень биохимических показателей. Считается, что наибольший эффект следует ожидать у лиц с высокими начальными показателями активности АлАТ (более чем в 3 раза выше нормы) и при отсутствии синдрома холестаза. Кроме этого на более успешную терапию позволяют надеяться: отсутствие других вирусов гепатита и ВИЧ у пациента, низкий титр HBV-DNK и наличие анти-HbcIgM(18,27).

Наркоманам и алкоголикам, страдающим хроническим ГВ, ИФН терапия может быть проведена через 6 месяцев после полного отказа от употребления наркотиков и алкоголя. Основными противопоказаниями к проведению терапии ИФН служат: тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, почек, декомпенсированный сахарный диабет. ИФН терапия противопоказана больным с психическими расстройствами и аутоиммунными заболеваниями (20, 31). Больным, страдающим аутоиммунными заболеваниями целесообразно проводить терапию вэлфероном. Относительным противопоказанием является цирроз печени. По данным различных авторов, эффективность от терапии ИФН альфа при хронической форме ГВ не превышает 30-40 % (6). При оценке эффективности проводимой терапии следует руководствоваться следующими показателями: 1. подавление вирусной репликации (исчезновение HBV-DNK и HbcIgM) и сероконверсия от HBeAg и HBsAg к HBeAb и HBsAb 2. транзиторное повышение активности АлАТ (выше исходного в 3-10 раз ) между 4-24 неделями терапии. Рекомендуемые дозы ИФН альфа при лечении хронического ГВ колеблются в широких пределах от 2,5 млн МЕ до 10 млн МЕ. Нет единого мнения и в отношении кратности введения и длительности курса терапии. Так, ряд авторов рекомендует вводить ИФН ежедневно в течение 4 месяцев (25). Другие указывают на необходимость введения ИФН 3 раза в неделю в течение от 6 до 12 месяцев (27,15). Большинство клиницистов считают, что наиболее оптимальной схемой терапии ИФН является введение препарата в дозе 3-5 млн МЕ , 3 раза в неделю в течение 6 месяцев ( 7,8,26). По нашим наблюдениям эта схема терапии ИФН хронического ГВ является наиболее рациональной.

### **Интерферонотерапия вирусного гепатита С**

Необходимость терапии ИФН альфа острой формы вирусного гепатита С (ГС), в отличие от острой формы ГВ, с учетом высокой степени его хронизации и возможности развития гепатокарциномы не вызывает сомнений. Однако, данные литературы по этому вопросу неоднозначны. Рекомендуемые дозы ИФН альфа для лечения острой формы ГС колеблются от 3 млн МЕ до 10 млн МЕ в сутки. Апросина З.Г. (1996 г.) рекомендует назначать ИФН при этой форме заболевания в дозе 3 млн МЕ в сутки 3 раза в неделю в течение 3 месяцев или по 10 млн МЕ до нормализации показателей активности АлАТ. Некоторые авторы также рекомендуют вводить ИФН в больших дозах по 10 млн МЕ в сутки до нормализации активности АлАТ и АсАТ с последующим назначением ИФН альфа по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев (6). Существует схема использования ИФН альфа по 5 млн МЕ 3 раза в • неделю в течение 2 месяцев и далее по 3 млн МЕ 3 раза в неделю 4-10 месяцев. Следует . указать, что процент эффективности проводимой терапии при всех 3 схемах практически одинаков.

Основной формой HCV инфекции при которой используется ИФН альфа является хронический ГС. Отбор больных для проведения терапии ИФН при гепатите С

осуществляется по тем же критериям, что и при гепатите В. Кроме этого, при гепатите С имеет значение геном вируса, которым инфицирован больной. ИФН оказывает положительный эффект при инфицировании 2 или 3 генотипом вируса. При морфологическом исследовании биоптата печени необходимо учитывать содержание железа в ткани печени. При более низком его содержании эффективность ИФН терапии выше. На основании рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в Европе и США, разработана схема терапии ИФН альфа хронического ГС - по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев (14, 19).

П.Е. Крель (1997- г.) ссылаясь на данные Европейской группы по изучению HCV, указывает, что наиболее оптимальной является доза 5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12-18 месяцев. Повышение дозы препарата до 10 млн МЕ в сутки не дает увеличения процента положительных результатов (24). Наибольшее значение имеет удлинение продолжительности курса лечения (21, 23). Положительный эффект от проводимой терапии оценивается по нормализации уровня активности АЛТ и исчезновению HCV-РНК при постановке реакции ПЦР. Гистологический контроль эффективности проводится через 6 месяцев. Больных с нормальной активностью АЛТ и отсутствием признаков активности процесса в печени через 6 и более месяцев лечения можно расценивать как находящихся в полной ремиссии, даже если у них определяются анти HCV, а в крови выявляется реакцией ПЦР циркулирующая HCV-РНК. Если после первого курса ИФН терапии, проведенного с положительным эффектом развивается рецидив заболевания, то повторный курс, как правило дает положительный эффект тоже, но его желательно проводить природным ИФН альфа, учитывая вероятность выработки нейтрализующих антител после первого курса (10).

Рекомендуемые схемы терапии ИФН альфа при хронической форме ГС:

1. ИФН альфа по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев
  2. ИФН альфа по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12-18 месяцев
  3. ИФН альфа по 5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12-18 месяцев
- Эффективность лечения ИФН может быть улучшена в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами. Эти препараты блокируют выработку простагландина E<sub>2</sub> и увеличивают в 2,5 концентрацию олигоаденилатсинтазы, связанной с противовирусным действием ИФН (11).

С этой целью может использоваться индометацин в дозе 100 мг в сутки или кетопрофен в суточной дозе 200 мг в течение месяца. ИФН альфа назначается по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев. Наиболее перспективной комбинацией является сочетание комбинацией ИФН альфа с урсодезоксихолевой кислотой. Кислота назначается в дозе 10-15 мг/кг в сутки в течение 6 месяцев, а ИФН по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев. Такую комбинацию полезно использовать при наличии у больных синдрома холестаза. Урсодезоксихолевая кислота не влияет на уровень HCV-РНК, но способствует снижению активности аминотрансфераз (33).

Большое количество больных, резистентных к монотерапии противовирусными препаратами, и высокая частота рецидивов побудили к поиску наиболее рациональных схем комбинированной терапии. Учитывая, наличие мутантных штамов ГВ и ГС, их чрезвычайную изменчивость (по нашим данным

НВеAg негативный вариант ГВ выявляется у 38 % больных хроническим гепатитом), возможность обнаружения одновременно двух генотипов вируса ГС, а также наличие вирусной микст инфекции, необходимо использовать сразу два или три противовирусных препарата с разной направленностью воздействия на вирус (8).

Перспективной схемой терапии является комбинация ИФН альфа с ингибиторами обратной транскриптазы, относящимся к группе аналогов нуклеозидов (азидотимидин, ламивудин, фамцикловир, рибавирин) и ингибиторами протеазы (криксиван, инвираза) (1,3,16,18). Целесообразно перед началом курса противовирусной терапии провести санацию желчевывделительных путей. С этой целью больным назначается курс антибактериальных средств (трихопол по 0,25 или ,5 г, тиберал по 500 мг течение 5-7 дней) и комбинированные желчегонные препараты (аллохол). Рекомендуемые схемы комбинированной противовирусной терапии.

Вирусный гепатит В прогрессирующее течение ИФН альфа по 3-5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3-4 месяцев в сочетании:

с ламивудином по 150 мг 2 раза в день 2-3 месяца, с азидотимидином по 200 мг 4 раза в день 2-3 месяца.

с фамцикловиром по 500 мг 3 раза в день 2 месяца. Мы использовали комбинацию азидотимидина по 200 мг 4 раза в день 1-1,5 месяца с ИФН альфа в дозе 3 млн МЕ 3 раза в день 1-2 месяца. При диспансерном наблюдении в течение года за группой больных, получавших терапию по данной схеме, рецидивов не наблюдалось. На эффективность такой схемы терапии затяжных форм ГВ указывает также Е.Н. Виноградова (1997).

При лечении хронической формы ГВ противовирусные химиопрепараты рекомендуется назначать прерывистыми курсами продолжительностью по 1-2 месяца с интервалом между ними 1-2 месяца. Весь курс составляет 6-12 месяцев с возможной сменой препарата. ИФН альфа назначается в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение всего курса терапии. Противовирусные препараты, используемые при лечении хронического ГВ:

1. Ламивудин по 150-300 мг 1-2 раза в сутки
2. Фамцикловир по 500 мг 3 раза в сутки
3. Азидотимидин по 200 мг 4 раза в сутки
4. Криксиван по 400-600 мг 3 раза в сутки.

Если у больного преобладают признаки аутоиммунного процесса, то более рационально сочетание двух противовирусных химиопрепаратов с разной направленностью действия без ИФН альфа (криксиван по 1200-1800 мг в сутки или инвираза по 1800 мг в сутки в сочетании с фамцикловиром по 1500 мг в сутки или азидотимидином по 1200 мг в сутки). Возможно использование у этой категории больных виферона по 1 млн МЕ 3-4 раза в неделю в комбинации с каким-либо противовирусным препаратом. При лечении вирусного гепатита С рекомендуется применять рибавирин или азидотимидин. ИФН альфа назначается в дозе по 3 млн МЕ 3 раза в неделю сроком на 6-12 месяцев. Рибавирин по 600-1200 мг в сутки в течение 6 месяцев или азидотимидин по 800 мг в сутки на такой же срок. В последние годы в терапии вирусных гепатитов В и С стали использовать синтетический супериндуктор интерферона - неовир (7). Данный препарат мы

использовали при лечении затяжных форм острого вирусного гепатита В и вирусного гепатита С, начиная с 1996 года.

Наибольший эффект от использования неовира нами был получен при лечении им вирусного гепатита С в комбинации с азидотимидином. Неовир вводился по 250 мг внутримышечно через день. После проведения курса неовира, который равнялся 5-7 инъекциям, больным назначался азидотимидин по 800 мг в сутки в течение месяца. Противовирусная терапия HDV и HGV практически отсутствует. Интерферонотерапия при HDV инфекции менее эффективна, чем при HBV инфекции. Возможно, наиболее оправданным является использование для этих больных комбинации двух противовирусных химиопрепаратов с разной направленностью действия на вирус.

Литература:

1. Апросина З Г. // Рус. мед. журнал 1996, т. 4, № 3, с 174-7.
2. Ариненко Р.Ю., Аникин В.Б., Малиновская В.В. // Terra medica. 1998,' №1, с. 32-5.
3. Бугаев А.О. // Рус. мед. журнал 1997, т. 5, №22, с. 1442-5.
4. Виноградова Е.Н. // Автореф. дис. на соиск. учен. степени д.м.н. СПб 1997.
5. Ершов Ф.И. // Система интерферона в норме и патологии М., Медицина 1996.
6. Крель П.Е. // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 1997, т. 7, №1, с. 84-8.
7. Лобзин Ю.В., Журавлев К.В. // Эпидем. и инфекц. б-ни 1997, №6, с. 42-7.
8. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Виноградова Е.Н. // Хронические вирусные гепатиты. СПб 1997.
9. Соринсон С.Н. // Вирусные гепатиты в клинической практике. СПб 1996.
10. Antonelli G., Dianzani F. // Arch Virol. 1993, s. 8, p. 271-7.
11. Andreone P., Cursaro C., Gramenzi G., et al. // Hepatology 1993, 18, 221A.
12. Bocci V. // Cancer Drug Delivery. 1984, 1, 337.
13. Degre M., Rollag N. // Texas Rep Biol 1992, 41, 338. H. Davis G.L., Balari L.A., Schiff E.R., et al. // New Engl. J. Med. 1989, 321, 22, 1501-6.
15. Di Bisceglie A. M., Martin R., Lisher-Melman M., et al. // J. Hepatology 1989, 11, 1, 151-4.
16. Dienstag J.L., Perri Uo R. P., Schiff E. R., et al. // New Eng. J. Med. 1995, 33, 1657-1.
17. Fried M.W., Hoomagle J.H. // Serum Liver Dis. 1995, 15, 82-1.
18. Hope R.L., Weltman M., Dingley S., et al. // Med. J. Aust. 1995, 162, 8-11.
19. Hoomagle J.H., Lan D. // New Eng. J. Med. 1996, 334, 22, 1470-11
20. Janssen H.L., Berk L., Vennemen M., et al. // Lancet 1990, 336, 1580
21. Kolf R.S. // Amer. J. Gastroenterology 1995, 109, 1, 156-6.
22. Lau A.S., Road S.E., Williams BRG II. // Clin. Invest 1988, 82, 1414.
23. Lay M.J., Kao J.M., Gang P.M // Gastroenterology 1996, 110, 1307-12.
24. Marcello P., Boyer N., Giostra E., et al. // Hepatology 1991, 13, 393-7.
25. McDonald E.M., Mann A.H., Thomas H.C. // Lancet 1987, 2, 1175-8.
26. Niedrau C., Hemtges T., Lange S., et al. // New Engl. J. Med. 1996, 334, 22, 1422-7.
27. Pemllo R.P. // J. Hepatology 1993, 17, 3, 56-3.
28. Peters M. // Serum Liver Dis. 1989, 9, 235-9
29. Pignatelli M., Waters J., Brown D., et al. // Hepatology 1986, 6, 349-3.
30. Samuel C.E. // Virology 1991, 183, 1-11.
31. Silva M., Li X., Chemquer, et al. // Gastroenterology 1992, 102, A889.
32. Shiell A., Briggs A., Fan-ell G. // Med. J. Aust.. 1994, 160, 268-72.
33. Takano S., Ito Y, Yokosuka O, et al. // Hepatology 1994, 20, 558-6.

#### **Глава 4 Некоторые аспекты патогенетической терапии**

В клинической практике в качестве средств патогенетической терапии вирусных гепатитов В и С использовались самые разнообразные лекарственные препараты, многие из которых не оправдали возлагаемых на них надежд. Однако, известные данные о высокой регенераторной способности печени, делают проблему поиска рациональных средств патогенетической терапии весьма актуальной, с учетом появления новых данных о фармакологическом действии тех или иных препаратов.

В основе большинства патологических изменений организма лежат нарушения функционального состояния клеточных мембран, от нормальной деятельности которых зависит информационное обеспечение рецепторных контактов между клеточными системами организма. Рецепторными механизмами регулируется апоптоз и рост клеток, и многие другие формы поддержания постоянства внутренней среды, обеспечивающей гомеостаз клеток в целом, в том числе и гепатоцитов

(1).

В современной фармакологии появились лекарственные средства, в состав которых входят компоненты подобные тем, что находятся в клеточных мембранах или препараты, субстраты которых участвуют в синтезах мембранных белков (2). Роль этих препаратов в качестве средств неспецифической защиты функциональной активности биомембраны стала понятной после открытия процессов молекулярного движения ее структурных элементов (3).

Одним из таких препаратов является Солкосерил - безбелковый гемодиализат и ультрафильтрат крови молочных телят. В эксперименте на предварительно поврежденных эмбрионах крыс, было показано, что добавление 3 % раствора Солкосерила в культуру эмбриона восстанавливает в этих клетках нормальный уровень синтеза ДНК. Такой эффект воздействия Солкосерила был обеспечен комплексом веществ, входящих в ее состав.

Благодаря наличию субстратов пластического и энергетического обмена, как видно из таблицы 1, Солкосерил участвует в регуляции ресинтеза глюкозы, а также в регуляции апоптоза и процессах детоксикации, имеющих большое значение в патогенезе вирусных гепатитов.

Таблица 1

Некоторые физиологически активные ингредиенты, входящие в состав Солкосерила (по В.В. Афанасьеву. 1997 г.)

действительный «Д»

Субстраты	Аланин, Пролин,	Ресинтез	глюкозы,
пластического	и Глютаамат,	процессы	сокращения
энергетического	Лейцин, Орнитин	и	расслабления,
обмена		регуляция	апоптоза,
			детоксикация.

Нейромедиаторы,	Холин, Глютаамат.	Нейротрансмиссия
аутокоиды и их	Аспартат,	
предшественники	Аденозин,	
	Таурин, Глицин	

Пуриновые	и Аденин, Уридин	Синтез	нуклеиновых
пиримидиновые		кислот,	регуляция
основания		обмена	аденозина,
		«ловушка»	для
			свободных радикалов,
			либерализация
			простогландинов

Ферментные комплексы	Гипоксантин-фосфорибозил-трансфераза	Продукция инозитол трифосфата и аденозинмонофосфата
----------------------	--------------------------------------	---

Учитывая это, нами было изучено влияние Солкосерила на течение заболевания при острой и хронических формах вирусного гепатита В.

В процессе исследования было установлено, что Солкосерил вызывает оптимизацию процессов свободно-радикального окисления и повышает устойчивость мембран к перикисному гемолизу. Кроме этого, Солкосерил повышает неспецифическую резистентность организма больных и улучшает метаболические процессы в гепатоцитах.

Все это позволяет нам рекомендовать использование Солкосерила в качестве средства патогенетической терапии у больных вирусными гепатитами любой этиологии. Более рационально использование Солкосерила при тяжелых формах вирусных гепатитов у пациентов с выраженными признаками интоксикации и высокими показателями активности АлАТ и билирубина. Наиболее благоприятный эффект отмечается при использовании инфузионных растворов Солкосерила 10 или 20 % концентрации в дозе 250 мл. Препарат вводится капельно медленно в течение не менее 3 часов один раз в сутки.

Положительная динамика от введения препарата у части больных отмечается уже после 3-4 инфузий. Полное исчезновение симптомов интоксикации наблюдается после 5-6 введений Солкосерила. Использование Солкосерила в качестве средства патогенетической терапии способствует более быстрому процессу нормализации показателей активности АлАТ и билирубина. Мы использовали препарат в комплексе со стандартной базисной терапией (раствор глюкозы, физиологический раствор). У больных с хронической формой заболевания Солкосерил использовался в других лекарственных формах, а именно в виде внутримышечных инъекций в дозе 8,0 мл один раз в сутки в течение 7-10 дней или per os по 100 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Наиболее эффективен Солкосерил при хроническом вирусном гепатите В у больных с жировой дистрофией печени. Следует отметить, что аллергическая реакция в виде кожного зуда отмечается лишь у единичных больных. Большинство больных переносит Солкосерил без каких-либо осложнений.

Другим препаратом, который может быть использован при тяжелых формах вирусного гепатита В, является Гепастерил В. Также, как и Солкосерил этот препарат обладает отчетливым дезинтоксикационным и гепатопротекторным эффектом. Гепастерил В вводится внутривенно со скоростью 120 мл/час в течение 3 часов. При быстром введении препарата у больных может появиться головокружение, тошнота и учащенное сердцебиение.

Как показывает клиническая практика использования этих препаратов в течение нескольких лет у больных с тяжелыми формами вирусного гепатита В, выраженный дезинтоксикационный эффект наблюдается при комплексной терапии этими препаратами. Солкосерил и Гепастерил В в таких случаях вводят, чередуя через сутки, в сочетании со стандартной базисной терапией. Такая интенсивная комплексная терапия является профилактикой развития острой печеночной недостаточности и позволяет сократить сроки нормализации уровня активности

АлАТ и билирубина.

Литература .

1. Афанасьев В.В. //Солкосерил: итоги и преспективы. Сборник науч.-  
практ. статей. СПб 1997, с. 4-9.
2. Базаревич Г.Я., Богданович В.М., Волкова Р.Н. //Нейромедиаторы в  
регуляции внешнего дыхания. М., Медицина 1981, с. 16-36. 3 Самойлов В О. //  
Медицинская биофизика. Сборник научн. статей. Л. 1986,с. 107-25.