

УДК:616.36:616-036.12:616-08-053.2

©Коллектив авторов

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОСФОГЛИВА

Н.Б. Мухамедов, Ф.И. Иноятова, А.Н. Арипов, О.А.Арипов

НИИ педиатрии МЗ Республики Узбекистан. 700179 Узбекистан, Ташкент,
С.Рахимовский р-н, 2-ой Чимбай, проезд Талант д. 3, факс: 29-38-73;
эл. почта: nipediat@uzsci.net

Сравнивали эффективность двух схем лечения детей с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС). Длительность лечения в обоих случаях составила два месяца. Наблюдали 40 детей в возрасте 3-14 лет. 22 больных получали базисную терапию, включающую фосфоглив, 2-5 сеансов ультрафиолетового облучения крови (УФОАК) и роферон, введение которого начинали после второго сеанса УФОАК. 18 больных получали базисную терапию с фосфогливом, УФОАК и Т-активин. После завершения курсов лечения больных наблюдали в течение 9 месяцев. Выявлено превосходство схемы лечения, включающей фосфоглив, УФОАК и роферон, обеспечивающей длительную ремиссию на протяжении 9 месяцев (срок наблюдения) у 36,3% больных.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С (ХВГС), ультрафиолетовое облучение аутокрови (УФОАК), фосфоглив, Т-активин, роферон, ремиссия

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время основным препаратом выбора для лечения вирусных гепатитов является интерферон (ИФН), однако высокая частота резистентности к терапии ИФН и рецидивов заставили искать различные варианты его использования, в том числе и в комбинированной терапии с другими противовирусными препаратами (рибавирином, аденин-арабинозид-монофосфатом), эссенциальными фосфолипидами, урсо-дезоксихолевой кислотой [1-3]. Базисная терапия, по мнению большинства гепатологов, является обязательной при всех формах, фазах и степени активности хронических вирусных гепатитов (ХВГ). Она включает диету, режим, гепатопротекторы, желчегонные средства, нормализующие деятельность желудочно-кишечного тракта, лечение сопутствующих заболеваний. Существенную роль играют гепатопротекторы, среди них препарат "фосфоглив", превосходящий по своей эффективности широко применяемый эссенциале и обладающий к тому же и противовирусной активностью [7].

Узбекистан относится к зоне высокой эндемичности вирусных гепатитов и значительным ростом частоты формирования ХВГ у детей уже в раннем возрасте [2,4]. Поэтому разработка эффективных методов лечения хронического вирусного гепатита С (ХВГС) и, что немаловажно, доступных для широких слоев населения (стоимость препаратов интерферона и других противовирусных препаратов очень высока) имеет важное значение. Имея опыт оптимизации действия Т-активина при его применении после ультрафиолетового облучения крови (УФОАК), снимающего эндотоксемию и ее угнетающее действие на иммунocyты, мы

ТЕРАПИЯ ГЕПАТИТА С С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОСФОГЛИВА

апробировали схему лечения, включающую УФОАК, роферон и фосфоглив.

Методика. Под наблюдением находились 40 детей с ХВГС в возрасте от 3 до 14 лет, из них 24 мальчика и 16 девочек. Контрольную группу составляли 28 здоровых мальчиков и девочек того же возраста.

Диагноз ХВГС устанавливали на основании комплексных эпидемиологических, анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных, включая определение анти-НСV ("Human", Германия) и РНК-НСV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Дифференциальная диагностика включала определение маркеров вирусов гепатита А, В, D методами РИА или ИФА, используя наборы "Pharmacia diagnostic" (Швеция) и "Human" (Германия).

Больные поступали с выраженной симптоматикой, характерной для ХВГС. Объективно отмечали гепато- и спленомегалию (соответственно у 77,5% и 45% больных). На УЗИ - увеличение печени, паренхима уплотнена с повышенной эхогенностью, у больных с явлениями холестаза желчный пузырь увеличен, стенки пузыря отечны, в содержимом пузыря включения.

Биохимический статус определяли по уровню АсАТ, АлАТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы. Об уровне эндотоксемии судили по концентрации среднемoleкулярных пептидов (СМП), β_2 -микроглобулина, мочевины, креатинина, данных парамецийного теста и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ).

Для определения СМП в сыворотке крови использовали высокоактивную жидкостную хроматографию, β_2 -микроглобулин определяли методом РИА, используя наборы фирмы "Pharmacia diagnostic" (Швеция).

Иммунный статус больных изучали в тестах клеточного и гуморального иммунитета согласно методическим рекомендациям Р.В. Петрова с соавт. [5].

Больных лечили, используя различные варианты базисной и комплексной терапии: 22 больных получали базисную терапию, включающую фосфоглив (производства ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, Москва) дважды в день по одной капсуле в течение 2 месяцев, УФОАК, после второго сеанса которого назначали роферон, 2 млн. ед дважды в неделю, детям в возрасте старше 7 лет - 3 млн. ед. 2 раза в неделю, на протяжении 2 месяцев (1-я группа). 18 больных получали базисную терапию с фосфогливом, УФОАК и Т-активином, также назначаемый после второго сеанса УФОАК (2-я группа).

УФОАК осуществляли на аппарате "Изольда" из расчета 1-2 мл на 1 кг массы тела. Количество сеансов - от 2 до 5 в зависимости от тяжести заболевания с интервалом 24-48 часов.

Результаты обработаны статистически.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При поступлении у всех больных определялись анти-НСV и были резко повышены величины параметров, определяющих эндотоксемию. Особенно резко - почти в 10 раз - повышено содержание СМП, традиционно рассматриваемого как показатель интоксикации при различных патологиях. В меньшей степени, но с высокой степенью достоверности прослеживались отклонения и др. показателей (ЛИИ, β_2 -микроглобулин, парамецийный тест, ЦИК) (табл. 1). У всех больных в 5 и более раз повышена активность аминотрансфераз, достоверно увеличены концентрация общего билирубина, активность щелочной фосфатазы и показатель тимоловой пробы. (табл. 2).

Иммунный статус характеризовался достоверным снижением содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и повышением концентрации сывороточных IgM, IgG и IgA (табл. 3).

Об эффективности терапии судили по динамике изучаемых показателей и определению РНК НСV.

Из табл. 1 видно, что оба апробированных метода лечения после завершения курса лечения приводят к достоверным положительным сдвигам в показателях эндотоксемии, включая уровень СМП, β_2 -микроглобулина, ЛИИ. Активность АлАТ и АсАТ достоверно снижалась в обоих случаях, но в группе больных,

Таблица 1. Динамика показателей эндотоксемии в зависимости от различных методов лечения

Показатель	Здоровые дети (28)	Группа больных, получавших фосфоглив + УФОАК + роферон (22)		Группа больных, получавших фосфоглив + УФОАК + Т-активин (18)	
		До лечения/через неделю после лечения	Через 9 месяцев после лечения	До лечения/через неделю после лечения	Через 9 месяцев после лечения
СМП (мг/мл)	0,26±0,03	2,04±0,21/ 0,31±0,02*	0,42±0,03**	2,13±0,21/0,52±0,03*	1,84±0,12**
ЛИИ (ед.)	0,38±0,04	0,80±0,05/ 0,32±0,03*	0,41±0,02	0,82±0,08/0,31±0,02*	0,73±0,05**
β ₂ -микроглобулин (ммоль/л)	0,42±0,01	1,34±0,07/ 0,45±0,03*	0,51±0,03**	1,42±0,11/0,43±0,02*	1,11±0,06**
Парацетимол тест (сек.)	900±10	680±21/ 845±78 *	857±69	678±21/742±61*	682±57**
ЦИК (ед.)	62,0±5,4	165±11/ 86,0±7,9* **	98,0±7,3**	161±15/111,2±11,0*	121,1±9,8**
Креатинин (мг/%)	1,10±0,08	1,52±0,09/ 1,2±0,1	1,1±0,1	1,5±0,1/1,4±0,1	1,3±0,1

Примечание: * - достоверность различий с исходными данными $p < 0,05$. ** - достоверность различий между показателями здоровых лиц и больных после лечения $p < 0,05$. В скобках число обследованных.

Таблица 2. Динамика биохимические показатели у больных ХВГС после лечения

Показатель	Здоровые лица (n=28)	Больные, получившие фосфоглив+УФОАК + роферон (22)		Больные, получившие фосфоглив+УФОАК + Т-активин (18)	
		До лечения/через неделю после лечения	Через 9 месяцев после лечения	До лечения/через неделю после лечения	Через 9 месяцев после лечения
АЛТ (мкмоль/л)	0,35±0,02	1,88±0,12/ 0,45±0,13* **	0,62±0,04 **	1,83±0,15/ 1,1±0,1* **	1,5±0,1 **
АСТ (мкмоль/л)	0,21±0,05	1,01±0,08/ 0,24±0,02*	0,43±0,01	1,0±0,1/ 0,35±0,01* **	0,83±0,07 **
Общий билирубин (мкмоль/л)	11,3±0,7	17,2±1,1/ 11,6±1,1*	12,2±0,8	17,1±1,0/ 12,0±0,9*	15,8±0,8 **
Тимоловая проба	3,63±0,21	5,8±0,3/ 3,5±0,3*	3,8±0,2	5,7±0,4/ 3,5±0,3* **	4,8±0,3 **
Щелочная фосфатаза	177,2±12,1	312±26/ 182±12*	193±14	311±27/ 190±18* **	279,2±14,3 **

Примечание: * - достоверность различий с исходными данными $p < 0,05-0,001$; ** - достоверность различий между показателями здоровых лиц и больных, получивших лечение $p < 0,05-0,001$. В скобках число обследованных.

получавших УФОАК, роферон и фосфоглив, уровень снижения был существенно интенсивнее, чем у леченных фосфогливом, УФОАК + Т-активин ($P < 0,05$). Отмечали нормализацию и других показателей, таких, как тимоловая проба и щелочная фосфатаза (табл. 2) В обеих группах отмечено значительное улучшение иммунологических показателей, причем в группе больных, леченных фосфогливом+УФОАК+роферон, прослеживалась более выраженная тенденция к нормализации ряда показателей (Т-лимфоциты, IgM, IgG, IgA) (табл.3).

ТЕРАПИЯ ГЕПАТИТА С С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОСФОГЛИВА

Таблица 3. Иммунный статус больных ХВГС до и после лечения

Показатель	Здоровые (28)	Больные ХВГС (до лечения) (52)	Больные получившие фосфоглив+УФОАК+ роферон (22)		Больные, получившие фосфоглив+ Т-активин+УФОАК (18)	
			Через неделю после лечения	Через 9 месяцев после лечения	Через неделю после лечения	Через 9 месяцев посл лечения
Лимфоциты (%)	29,0±2,6	33,7±3,0	33,6±3,2	32,7±2,8	31,2±2,8	33,1±3,4
Т-лимфоциты (%)	60,5±4,1	40,2±3,1**	56,1±3,2*	54,9±4,1	52,4±4,8*	42,1±3,7 **
Т-хелперы (%)	44,0±3,1	30,1±2,9**	41,2±2,1*	40,4±3,2	38,2±4,1*	30,3±2,1**
Т-супрессоры (%)	17,9±1,2	9,1±1,0**	15,3±1,1*	14,8±1,3	14,1±3,8	11,3±0,9**
В-лимфоциты, (%)	15,8±1,1	17,4±1,8	16,9±1,2	17,4±1,5	16,2±1,4	16,7±1,3
IgM	95,1±4,5	198,3±11,2* *	138±17* **	127±12**	169±15 * **	149,5±1,3**
IgG	1020,2±31,6	2100±198**	1212±112*	1183±94	1480±132* **	1517±141**
IgA	110,2±4,7	311±27**	148±11* **	148±9**	170±12 * **	188±14 **

Примечание: * - достоверность различий с величинами показателей до лечения, ** - достоверность различий с контрольной группой. В скобках число обследованных.

Мониторинг биохимических и иммунологических показателей осуществляли каждые 3 месяца. Существенные различия в эффективности апробированных схем лечения были выявлены при оценке состояния больных через 9 месяцев после завершения курса лечения. Клинически ремиссия определялась у 8 (36,3%) больных 1-й группы и 1 (5,5%) 2-й. Существенные отличия показателей эндотоксемии от нормальных величин определялись у больных 1-й группы по трем параметрам (СМП, β_2 -микроглобулин, ЦИК), 2-й - по пяти (СМП, ЛИИ, β_2 -микроглобулин, ЦИК, парамецийный тест), причем выраженность сдвигов была сильнее во второй группе ($p < 0,01$ против $< 0,001$) (табл. 1). Динамика биохимических показателей была также лучше у больных 1-й группы: лишь активность АЛТ превышала нормальные значения ($p < 0,01$), в том время как у больных 2-й группы обнаружены выраженные сдвиги всех определяемых показателей, включая более повышенную активность аминотрансфераз ($p < 0,001$) (табл. 2). Показатели клеточного иммунитета у больных 1-й группы были в пределах нормы, наблюдалось лишь повышение концентрации сывороточных IgM и IgA, у больных 2-й группы, помимо существенного повышения концентрации сывороточных Ig, достоверно снижены показатели клеточного иммунитета.

РНК-НСV определяли у 15 больных в каждой группе. ПЦР была отрицательна у 4 больных 1-й группы и 1 - второй.

Таким образом, комбинированная терапия ХВГС, включающая фосфоглив, УФОАК и роферон, привела к стабильной ремиссии у 36,3% больных, что несколько превышает данные некоторых авторов об эффективности препаратов α -интерферона при 6-месячных курсах лечения, в том числе и в сочетании с другими противовирусными препаратами, колеблющейся от 10-12,5% до 45% [8-10]. Стабильная ремиссия, по-видимому, достигнута за счет снижения вирусной нагрузки, достигнутой комбинированным противовирусным действием фосфоглива и роферона. Мембраностабилизирующее действие фосфоглива и детоксицирующий эффект УФОАК, снимая эндотоксемию, приводят к длительному улучшению иммунологических показателей и, возможно, к элиминации вируса у части больных. Отрицательная ПЦР у 4 из 15 больных этой группы поддерживает это предположение.

Более низкая эффективность комбинированной терапии, включающей фосфоглив, УФОАК и Т-активин, все же выше, чем аналогичная схема, но без фосфоглива. В выполненной нами ранее работе через 9 месяцев после окончания

курса Т-активина и УФОАК на фоне базисной терапии с эссенциале, ни у одного больного ремиссии не выявлено. Следовательно, и в схеме без роферона, сказывается позитивное действие фосфоглива за счет его антивирусного и мембранопротективного эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.В Горбаков. (1998) Росс. Журнал гастроэнтерол., гепатол. колопроктол, **5**, 61-66.
2. Т.А. Даминов, Ш.Т Азимов., А.И Камилов., Г.Ю Тилляева., Г.К Худайкулова., К.Ф. Бакирханов (2000) Детский доктор, **5**, 23-24
3. Reichard O., Norkranms G., Fryden A. (1996) Hepatology, **26**, N3, 471-477.
4. Ф.И. Иноятлова (1997), Хронические вирусные гепатиты у детей .- Изд-во мед. литературы имени Абу Али ибн Сино, Ташкент.
5. Р.В Петров., Ю.М Лопухин., А.Н. Чередеев (1984), Оценка иммунного статуса человека. Методические рекомендации.- М.
6. С.Д. Подымова, А.О. Буеверов (1996) Клин. фармакология и терапия, **5**, N1, 28-30.
7. В.Ф. Учайкин, В.И. Лучшев, С.Н. Жаров и др. (2000) Клин. мед, **5**, 39-42.
8. Ф.В Учайкин., О.Б. Ковалев, Т.В Чередниченко., В.В. Малиновская (2001) Педиатрия -спец. выпуск., с.59-62.
9. Alberti A. (1997) In: National Inst. of Health Conference on Hepatitis C, Bethesda Maryland, pp. 138-142
10. Davis G.L. (1998). New Engl. Journ. Med., **339**, 1493-1499.

Поступила 04.09.02.

COMBINED THERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C IN CHILDREN WITH PHOSPHOGLIV.

N.B.Mukhamedov, F.I.Inoyatova, A.N.Aripov, O.A.Aripov

Research Institute of pediatrics, Talant, 3, Street, Chimbay-2, Tashkent, Uzbekistan,
Address: Uzbekistan, 700179
fax:(998-712) 293873; e-mail:nipediat@uzsci.net

Two schemes of the treatment of chronic hepatitis C were compared. Each scheme included 40 medical treatment for 2 months. 22 patients received basic therapy including phosphogliv, 3-5 procedures of ultraviolet irradiation of blood (UVIB) and roferon (the course was begun after the 2-nd procedure of UVIB). 18 patients received basic therapy with phosphogliv, UVIB and T-activin (the course also was begun after the second procedure of UVIB). The patients were observed for 9 months. An advantage of the combination of phosphogliv, UVIB and roferon, providing a stable remission in 36,3% of the patients for 9 months was demonstrated.

Key words: chronic viral hepatitis C, ultraviolet irradiation of blood, phosphogliv, T-activin, remission