

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.36-002.2

© Е.П. Патлусов, В.С. Чернов, Р.К. Юлчури, 2018

Е.П. Патлусов^{1,2}, В.С. Чернов¹, Р.К. Юлчури¹ МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА СТАНДАРТНУЮ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

¹ФГКУЗ «5 Военный клинический госпиталь войск Национальной гвардии
Российской Федерации», г. Екатеринбург

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Екатеринбург

Цель – дать анализ морфологических и биохимических изменений у больных хроническим гепатитом С (ХГС) после курса противовирусного лечения пегилированным интерфероном и рибавирином.

Работа проводилась на базе инфекционного отделения 5 Военного клинического госпиталя войск Национальной гвардии Российской Федерации (5 ВКГ ВНГ РФ) г. Екатеринбурга. Исследование было когортным, проспективным, контролируемым, динамическим с включением 243-х больных ХГС. Удельный вес мужчин составил 67,9% (165 человек), женщин – 32,1% (78 человек), с 1-м генотипом – 43,6% (106 человек), со 2-м генотипом – 11,1% (27 человек) и с 3-м генотипом – 45,3% (110 человек). Все больные ХГС получали стандартную комбинированную терапию – пегилированный интерферон альфа-2а 180 мкг в неделю и рибавирин. Длительность лечения составила 24 недели при 2- и 3-м генотипах и 48 недель при 1-м генотипе вируса. До назначения противовирусного лечения пациентам выполнена пункционная биопсия печени и установлено, что с минимальным фиброзом F0-1 было 51,0% (124 человека), с F2 – 26,7% (65 человек), с F3 – 11,5% (28 человек) и с F4 – 10,8% (26 человек).

Устойчивый вирусологический ответ достигнут более чем у 2/3 больных – 69,5% и, не достигнут у 30,5%. В группе ответивших на лечение преобладали больные с «не 1-м» генотипом HCV-инфекции – 81,2%, при 1 генотипе – 57,7%. При минимальном фиброзе печени (F0-1) УВО у больных ХГС составил 80,6% и на стадии умеренного фиброза (F2) – 73,8%, что достоверно выше, чем на стадии выраженного фиброза и цирроза печени (F3-4), – 38,9%. По результатам повторной биопсии печени и фиброэластометрии уменьшение стадии фиброза и показателей эластичности зарегистрировано у больных ХГС на стадии ≤F2. Нормализация биохимических показателей была у всех больных при устойчивом вирусологическом ответе, а также при отсутствии ответа на стадии умеренного фиброза включительно.

Положительная морфологическая динамика после курса противовирусного лечения у больных ХГС происходит только на стадиях минимального и умеренного фиброза печени, тогда как на стадиях выраженного фиброза и цирроза печени изменения стадии заболевания не выявлено вне зависимости от вирусологического ответа и генотипа вируса.

Ключевые слова: вирусологический ответ, противовирусная терапия, генотип вируса, фиброз печени, хронический гепатит С.

Е.П. Patlusov, V.S. Chernov, R.K. Yulchurin MORPHOLOGICAL AND CLINICAL-BIOCHEMICAL RESPONSE TO STANDARD ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

The objective: to analyze morphological and biochemical changes in patients with chronic hepatitis C (CHC) after a course of antiviral treatment with pegylated interferon and ribavirin.

The work was carried out on the basis of the Infectious Disease Department at 5th Military Clinical Hospital of the Russian Guard of the Russian Federation in Ekaterinburg. The study was cohort, prospective, controlled, dynamic, with the inclusion of 243 patients with CHC. The proportion of men was 67.9% (165 people), women – 32.1% (78 people), with genotype 1 – 43.6% (106 people) with genotype 2 – 11.1% (27 people) and with genotype 3 – 45.3% (110 people). All patients with CHC received standard combination therapy - pegylated interferon alpha-2A 180 µg per week and ribavirin, the duration of treatment was 24 weeks at genotypes 2 and 3 and 48 weeks at 1 genotype of the virus. Prior to the administration of antiviral treatment, all patients underwent puncture liver biopsy and minimal fibrosis F0 was found in 1-51.0% (124 people), F2 – 26.7% (65 people), F3 – 11.5% (28 people) and F4 – 10.8% (26 people).

Sustained viral response (SVR) was achieved in more than 2/3 of patients – 69.5% and not achieved in 30.5%. The group responded to the treatment was dominated by patients with the "not-1" genotype of a HCV infection - 81.2%, with genotype 1 - 57.7 per cent. With minimal liver fibrosis (F0-1), SVR in patients with CHC was 80.6% and at the stage of moderate fibrosis (F2) – 73.8%, which is significantly higher than at the stage of severe liver fibrosis and cirrhosis (F3-4) – 38.9%. According to the results of repeated liver biopsy and fibroelastometry, a decrease in the stage of fibrosis and elasticity parameters was registered in patients with CHC at the stage ≤F2. Normalization of biochemical parameters was in all patients who achieved a SVR, as well as in the absence of a response at the stage of moderate fibrosis inclusive.

Positive morphological dynamics after the course of antiviral treatment in patients with CHC occurs only at the stages of minimal and moderate liver fibrosis, while at the stages of severe liver fibrosis and cirrhosis, changes in the stage of the disease do not occur regardless of the viral response and virus genotype.

Key words: viral response, antiviral therapy, virus genotype, liver fibrosis, chronic hepatitis C.

Медико-социальная значимость для мирового здравоохранения вируса гепатита С (ВГС) на протяжении 30 лет только возрастает, и заболевание давно уже является убийственным. Вакцинопрофилактика отсутствует,

поэтому продолжается эпидемический рост заболевания [6,8]. По данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в Глобальном докладе о гепатитах (2017), число больных хроническим гепатитом С

(ХГС) составляет более 70 миллионов человек и ежегодно умирает от осложнений данной патологии более 350 тысяч человек [14].

В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации (РФ) от 1 декабря 2004 года ХГС включен в перечень социально значимых заболеваний. Количество инфицированных по данным Роспотребнадзора в РФ достигло 4 миллионов человек. Так, на долю ХГС в общей структуре хронических гепатитов приходится 77,5% [7,9,11].

Проблема лечения ХГС по-прежнему сохраняет свою актуальность. В настоящее время существуют разные схемы терапии ХГС как интерферонсодержащие, так и безинтерфероновые. Несмотря на ряд преимуществ доступ к препаратам прямого противовирусного действия (ПППД) существенно ограничен для наших граждан по экономическим причинам. Интерферонсодержащие схемы противовирусной терапии (ПВТ) достаточно изучены практикующими врачами, накопленный опыт подтверждает высокую эффективность и профиль безопасности данных схем лечения [2]. Для оценки прогноза заболевания необходимо помимо устойчивого вирусологического ответа (УВО) знать биохимические и морфологические изменения на фоне ПВТ у больных ХГС.

Цель работы – дать анализ морфологических и биохимических изменений у больных хроническим гепатитом С после курса противовирусного лечения пегилированным интерфероном и рибавирином.

Материал и методы

Работа проводилась в инфекционном отделении 5 ВКГ ВНГ РФ г. Екатеринбурга. Исследование осуществляли в соответствии с биомедицинской этикой согласно требованиям Женевской конвенции о правах человека (1997) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000). По дизайну данное исследование является когортным, проспективным, контролируемым, динамическим с включением 243-х больных ХГС, нуждающихся в противовирусном лечении.

Критерии включения: лица старше 18 лет с диагнозом ХГС, наличие добровольного информированного согласия на проведение пункционной биопсии печени (ПБП) и лечение, отсутствие противовирусной терапии (ПВТ) в анамнезе. Критерии исключения: алкоголизм, наследственные и генетические заболевания печени, аутоиммунные поражения печени, беременность, микст гепатиты и ко-инфекция, отказ больных от проведения исследования и лечения.

Обследование пациентов на первом этапе включало изучение имеющейся первичной медицинской документации, измерение антропометрических данных, эпидемиологического анамнеза, клинико-лабораторных показателей. Проводили инструментальные исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фиброэластометрию (ФЭМ), гастроскопию, а также ПБП.

Мужчин было 67,9% (165 человек), женщин – 32,1% (78 человек), с 1-м генотипом – 43,6% (106 человек), со 2-м генотипом – 11,1% (27 человек) и с 3-м генотипом – 45,3% (110 человек). Индекс массы тела (ИМТ) у мужчин – $28,5 \pm 0,3$ кг/м², данный показатель у женщин – $26,5 \pm 0,5$ кг/м², $p=0,009$, средний возраст женщин составил $39,8 \pm 1,2$ года, у мужчин – $37,5 \pm 0,9$. Срок болезни у мужчин составил $4,9 \pm 0,4$ года и был сопоставим с давностью заболевания у женщин – $4,6 \pm 0,5$ года. Гендерных различий при анализе лабораторных показателей не выявлено.

До назначения ПВТ всем больным ХГС была выполнена ПБП. Установлено, что преобладали пациенты с минимальным фиброзом F0-1 – 51,0% (124 человека), с F2 – 26,7% (65 человек), с F3 – 11,5% (28 человек) и с F4 – 10,8% (26 человек). С целью более достоверной стратификации по признаку принято решение объединить группы с выраженным фиброзом печени (F3) и циррозом (F4) в одну когорту F3-F4.

Все больные ХГС получали стандартную комбинированную ПВТ – пегилированный интерферон альфа-2а (ПИФН) 180 мкг в неделю и рибавирин (Р) от 800 до 1400 мг в сутки, длительность лечения составила 24 недели при 2- и 3-м генотипах и 48 недель при 1-м генотипе ВГС.

Противовирусное лечение завершили все пациенты, профиль безопасности был высоким, побочные симптомы не привели к отмене терапии. Устойчивый вирусологический ответ достигнут у 169 больных ХГС, что составило 69,5%. В нашем исследовании на эффективность ПВТ (ПИФН+Р) достоверно влияли генотип ВГС и стадия фиброза печени ($p<0,001$). Возраст больных ХГС, индекс массы тела (ИМТ), пол, срок заболевания и уровень вирусной нагрузки не оказывали существенного влияния на достижение УВО (табл.1). Однако следует отметить, что в работах Гусева Д.А. (2006 г.) и Козлова К.В. (2015 г.) старший возраст и ожирение значительно снижали результат ПВТ [1,5].

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей, влияющих на вирусологический ответ у больных ХГС при противовирусной терапии (ПИФН+Р) (n=243)

Показатель	Ответ (n=169)	Нет ответа (n=74)	p
Возраст, лет	37,6±0,6	38,0±1,2	0,385
Пол муж/жен, %	67,3/74,4	32,7/25,6	0,109
ИМТ, кг/м ²	28,5±0,5	27,5±0,3	0,118
Срок болезни, лет	4,4±0,3	5,2±0,4	0,645
Виремия (МЕ/мл)	2998595±531265	3805150±1700941	0,067
Генотип 1-й/не 1-й, %	57,5/81,2	42,5/18,8	<0,001*
Фиброз (стадия – баллы)	1,5±0,7	2,3±0,1	<0,001*

Примечание. n – число больных; признаки представлены средней±стандартное отклонение; качественные в виде процентов; использован критерий хи-квадрат Пирсона; *p<0,05 – различие параметров между показателями.

Статистическую обработку результатов осуществляли средствами стандартного статистического пакета SPSS-20, IBM и Microsoft Excel. Проверку гипотез о различиях исследуемых совокупностей осуществляли по статистическому критерию Стьюдента с одновременной проверкой равенства дисперсий. Критический уровень значимости во всем исследовании был принят равным 5%. Частотный анализ номинальных (качественных) признаков определяли с помощью таблиц сопряженности с оценкой значимости по критерию хи-квадрат Пирсона.

Результаты и обсуждение

Лечение (ПИФН+Р) было эффективным более чем у 2/3 (69,5%) больных, и, соответственно, не достигли УВО 30,5%. В группе ответивших на ПВТ преобладали больные с

«не 1-м» генотипом HCV-инфекции (81,2% против 57,7% с 1-м генотипом, p=0,001). При минимальном фиброзе печени (F0-1) УВО у больных ХГС составил 80,6% и на стадии умеренного фиброза (F2) – 73,8%, что достоверно выше, чем на стадии выраженного фиброза и цирроза печени (F3-4) – 38,9% (p<0,01).

Для оценки эффективности лечения и достижения морфологического и биохимического ответов проведен анализ лабораторных и инструментальных показателей до начала лечения и через полгода после завершения ПВТ. По результатам повторной ПБП достоверное улучшение «морфологической картины» происходит на стадии фиброза печени ≤ F2, тогда как значимых изменений на стадии выраженного фиброза и цирроза печени не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

Морфологический ответ на противовирусное лечение (ПИФН+Р) у больных ХГС по данным биопсии печени (n=243)

Фиброз	До лечения		После терапии		p
	абс.	%	абс.	%	
F0-1	124	51,0%	157	64,6%	0,001*
F2	65	26,7%	36	14,8%	<0,001*
F3	28	11,5%	23	9,5%	0,999
F4	26	10,8%	27	11,1%	0,923

Примечание. n – число больных, использован критерий хи-квадрат Пирсона; *p<0,05 – различие параметров между до и после ПВТ.

В дальнейшем проведен анализ изменения биохимических показателей цитологического и холестатического синдромов в зависимости от вирусологического ответа, генотипа и стадии фиброза печени у больных ХГС.

На фоне ПВТ (ПИФН+Р) при минимальном фиброзе и 1-м генотипе вируса УВО достигнут у 72% (36 человек). Не ответили на лечение 28% (14 человек). Статистически значимое улучшение ферментов цитолиза: аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) выявлены в обеих группах больных ХГС как у ответивших на лечение, так и неответивших. Достоверное улучшение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) было только при положительном ответе на терапию (p=0,009). По данным повторной ПБП и ФЭМ индекс гистологической

активности (ИГА) и значение эластичности в килопаскалях (кПа) улучшались при минимальном фиброзе и 1-м генотипе ВГС в обеих группах пациентов (p<0,05). Результаты представлены в табл. 3.

Удельный вес больных ХГС, ответивших на лечение, существенно выше при минимальном фиброзе печени с «не 1-м» генотипом – 86,5% (64 человека), чем при 1-м генотипе ВГС. Однако зарегистрированы аналогичные и значимые улучшения показателей АЛТ и АСТ в обеих когортах больных. Достоверно улучшалась эластичность в кПа и ИГА вне зависимости от вирусологического ответа у больных ХГС. Значение общего билирубина крови статистически не изменялось как в группе ответивших на ПВТ, так и в группе неответивших (табл. 4).

Таблица 3

Сравнительный анализ лабораторной и морфологической эффективности ПВТ (ПИФН+Р)
у больных ХГС с 1-м генотипом на стадии F0-1 (n=50)

Показатели	Ответ (n=36)			Нет ответа (n=14)		
	до ПВТ I	p ¹	после ПВТ II	до ПВТ III	P ²	после ПВТ IV
АЛТ, Е/л	80,5±13,4	<0,001*	29,6±2,4	70,9±9,8	0,012*	41,7±3,1
АСТ, Е/л	54,9±7,6	0,001*	28,3±1,7	58,9±7,0	0,004*	35,2±1,9
ГГТП, Е/л	58,8±8,1	0,009*	40,3±3,7	62,1±12,8	0,376	52,7±6,8
Бил, мкмоль/л	15,3±1,1	0,476	14,4±0,9	15,7±1,4	0,491	16,9±1,1
ИГА, баллы	5,4±0,4	0,001*	2,7±0,3	6,7±0,9	0,001*	3,7±0,6
Эласт., кПа	5,0±0,2	0,002*	4,4±0,2	5,6±0,3	0,007*	5,3±0,3

Примечание. n – число больных, количественные признаки представлены средней±стандартное отклонение; использован t-критерий парных выборок. *p¹<0,05 – достоверность различий между показателями I и II групп; *p²<0,05 – достоверность различий между показателями III и IV групп.

Таблица 4

Сравнительный анализ лабораторной и морфологической эффективности ПВТ (ПИФН+Р)
у больных ХГС с «не 1-м» генотипом на стадии F0-1 (n=74)

Показатели	Ответ (n=64)			Нет ответа (n=10)		
	до ПВТ I	p ¹	после ПВТ II	до ПВТ III	P ²	после ПВТ IV
АЛТ, Е/л	86,4±9,6	<0,001*	31,6±2,0	85,9±29,3	0,036*	38,2±3,7
АСТ, Е/л	63,5±6,5	0,001*	34,0±4,9	69,4±19,7	0,004*	39,4±2,7
ГГТП, Е/л	64,5±8,0	0,001*	39,0±2,1	63,9±17,5	0,321	43,9±4,0
Бил, мкмоль/л	16,9±3,0	0,419	14,6±0,6	15,0±1,8	0,379	17,1±0,9
ИГА, баллы	5,4±0,4	<0,001*	2,2±0,1	3,8±0,5	0,008*	2,4±0,5
Эласт., кПа	5,4±0,1	<0,001*	4,6±0,1	5,3±0,3	0,041*	4,0±0,3

Примечание. n – число больных, количественные признаки представлены средней±стандартное отклонение; использован t-критерий парных выборок. *p¹<0,05 – достоверность различий между показателями I и II групп; *p²<0,05 – достоверность различий между показателями III и IV групп.

У больных ХГС на стадии умеренного фиброза печени с 1-м генотипом вируса УВО достигнут у 57,1% (16 человек), отсутствовал ответ у 42,9% (12 человек). Значимое улучшение показателей АЛТ и АСТ после ПВТ (ПИФН+Р) зарегистрировано как при эффективном лечении, так и при отсутствии ответа (p<0,05), аналогичная динамика уменьшения степени воспаления после лечения выявлена в обеих группах больных ХГС. Следует отме-

тить, что на стадии фиброза F2 улучшение эластичности зафиксировано только при УВО (6,6±0,4 кПа до ПВТ и 5,2±0,4 после, p<0,001), в группе неответивших нет достоверного улучшения показателей на стадии умеренного фиброза. Достоверное улучшение значений ГГТП, как представлено в табл. 5, выявлено только при наличии вирусологического ответа на лечение (74,9±15,0 Е/л до терапии, 46,4±5,8, после терапии, p=0,015).

Таблица 5

Сравнительный анализ лабораторной и морфологической эффективности ПВТ (ПИФН+Р)
у больных ХГС с 1-м генотипом на стадии F2 (n=28)

Показатели	Ответ (n=16)			Нет ответа (n=12)		
	до ПВТ I	p ¹	после ПВТ II	до ПВТ III	P ²	после ПВТ IV
АЛТ, Е/л	97,4±19,5	<0,001*	27,6±2,9	99,0±16,8	0,030*	59,8±6,6
АСТ, Е/л	77,2±16,1	0,006*	28,7±2,8	73,6±13,2	0,038*	44,6±4,7
ГГТП, Е/л	74,9±15,0	0,015*	46,4±5,8	93,4±17,9	0,336	75,4±12,9
Бил, мкмоль/л	15,2±1,3	0,478	14,2±1,3	18,9±2,2	0,643	20,3±2,1
ИГА, баллы	7,9±0,5	<0,001*	3,1±0,3	9,1±0,8	0,006*	5,6±0,6
Эласт., кПа	6,6±0,4	<0,001*	5,2±0,4	7,2±0,5	0,086	6,1±0,4

Примечание. n – число больных, количественные признаки представлены средней±стандартное отклонение; использован t-критерий парных выборок. *p¹<0,05 – достоверность различий между показателями I и II групп; *p²<0,05 – достоверность различий между показателями III и IV групп.

Статистически схожая динамика улучшения АЛТ, АСТ, ГГТП у больных ХГС F2 по METAVIR с «не 1-м» генотипом вируса как и при 1-м генотипе на стадии умеренного фиброза значимо улучшался ИГА у ответивших (8,1±0,5 балла до лечения и 3,4±0,2 балла после лечения, p<0,001) и неответивших на ПВТ (7,2±1,3 балла до и после лечения 4,0±1,3 балла, p=0,040). По данным повторной эластометрии улучшение эластичности зарегистрировано только у больных с УВО на лечение (6,8±0,3 кПа и после ПВТ 5,6±0,2 кПа, p<0,001), результаты представлены в табл. 6.

Следует подчеркнуть, что при умеренном фиброзе с «не 1-м» генотипом УВО достигнут у 86,5% больных ХГС, соответственно, не ответили 14,5%, что значительно эффективнее, чем при 1-м генотипе ВГС с аналогичной стадией фиброза печени.

На стадии выраженного фиброза и цирроза печени с 1-м генотипом вируса на стандартную терапию ответило всего 32,1% больных ХГС, не ответили 67,9%. Нормализация биохимических показателей АЛТ, АСТ, билирубина и ГГТП на стадии фиброза F3-F4 у больных ХГС происходит только при эффек-

тивном противовирусном лечении (ПИФН+Р). У не ответивших на ПВТ зафиксировано достоверное улучшение значений АСТ ($90,8 \pm 9,3$ Е/л до и $46,9 \pm 3,7$ Е/л после лечения $p=0,001$) и, соответственно, снижение степени воспаления (улучшение ИГА). Результаты повторной ФЭМ не выявили достоверных улучшений показателей эластичности ткани печени у больных ХГС на стадии фиброза F3-F4 как при УВО, так и при отсутствии ответа на лечение (табл. 7).

Достаточно скромный результат достижения УВО зарегистрирован у больных ХГС на стадии фиброза F3-F4 с «не 1-м» генотипом вируса – 46,2%, не ответили на ПВТ 53,8%. Достоверное улучшение биохимических показателей зарегистрировано только у пациентов с эффективным лечением ($p<0,05$). Значимого улучшения показателей эластичности в кПа не выявлено как в группе ответивших, так и при отсутствии ответа на лечение. Результаты представлены в табл. 8.

Таблица 6

Сравнительный анализ лабораторной и морфологической эффективности ПВТ (ПИФН+Р) у больных ХГС с «не 1-м» генотипом на стадии F2 (n=37)

Показатели	Ответ (n=32)			Нет ответа (n=5)		
	до ПВТ I	p^1	после ПВТ II	до ПВТ III	P^2	после ПВТ IV
АЛТ, Е/л	$105,2 \pm 13,4$	$<0,001^*$	$32,3 \pm 1,9$	$67,1 \pm 7,1$	0,027*	$31,9 \pm 6,0$
АСТ, Е/л	$77,8 \pm 8,9$	$<0,001^*$	$32,1 \pm 1,5$	$52,3 \pm 6,1$	0,387	$46,6 \pm 8,9$
ГГТП, Е/л	$64,5 \pm 8,1$	0,010*	$40,6 \pm 2,4$	$115,0 \pm 32,2$	0,183	$73,4 \pm 11,0$
Бил., мкмоль/л	$14,9 \pm 1,4$	0,252	$13,1 \pm 0,6$	$22,4 \pm 8,4$	0,465	$16,6 \pm 2,1$
ИГА, баллы	$8,1 \pm 0,5$	$<0,001^*$	$3,4 \pm 0,2$	$7,2 \pm 1,3$	0,040*	$4,0 \pm 1,3$
Эласт., кПа	$6,8 \pm 0,3$	$<0,001^*$	$5,6 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,4$	0,099	$5,0 \pm 0,3$

Примечание. n – число больных, количественные признаки представлены средней $\pm$ стандартное отклонение; использован t-критерий парных выборок. $*p^1<0,05$ – достоверность различий между показателями I и II групп; $*p^2<0,05$ – достоверность различий между показателями III и IV групп.

Таблица 7

Сравнительный анализ лабораторной и морфологической эффективности ПВТ (ПИФН+Р) у больных ХГС с 1-м генотипом на стадии F3-F4 (n=28)

Показатели	Ответ (n=9)			Нет ответа (n=19)		
	до ПВТ I	p^1	после ПВТ II	до ПВТ III	P^2	после ПВТ IV
АЛТ, Е/л	$139,4 \pm 22,0$	$<0,001^*$	$49,8 \pm 8,9$	$107,7 \pm 12,2$	0,084	$57,6 \pm 7,8$
АСТ, Е/л	$116,2 \pm 20,1$	0,002*	$41,1 \pm 5,6$	$90,8 \pm 9,3$	0,001*	$46,9 \pm 3,7$
ГГТП, Е/л	$137,2 \pm 25,2$	0,008*	$64,1 \pm 6,2$	$126,7 \pm 17,7$	0,082	$99,3 \pm 16,7$
Бил., мкмоль/л	$22,8 \pm 2,3$	0,106	$18,2 \pm 1,6$	$23,6 \pm 2,8$	0,861	$24,9 \pm 2,6$
ИГА, баллы	$11,2 \pm 0,8$	$<0,001^*$	$7,8 \pm 1,0$	$10,7 \pm 0,6$	0,036*	$9,5 \pm 0,5$
Эласт., кПа	$13,8 \pm 1,6$	0,168	$13,3 \pm 1,5$	$16,3 \pm 1,6$	0,643	$15,9 \pm 1,7$

Примечание. n – число больных, количественные признаки представлены средней $\pm$ стандартное отклонение; использован t-критерий парных выборок. $*p^1<0,05$ – достоверность различий между показателями I и II групп; $*p^2<0,05$ – достоверность различий между показателями III и IV групп.

Таблица 8

Сравнительный анализ лабораторной и морфологической эффективности ПВТ (ПИФН+Р) у больных ХГС с «не 1-м» генотипом на стадии F3-F4 (n=26)

Показатели	Ответ (n=12)			Нет ответа (n=14)		
	до ПВТ I	p^1	после ПВТ II	до ПВТ III	P^2	после ПВТ IV
АЛТ, Е/л	$158,3 \pm 27,2$	0,007*	$47,2 \pm 6,1$	$108,5 \pm 19,2$	0,172	$83,9 \pm 16,5$
АСТ, Е/л	$120,3 \pm 22,9$	0,004*	$38,4 \pm 2,5$	$79,3 \pm 13,9$	0,279	$66,9 \pm 9,8$
ГГТП, Е/л	$138,7 \pm 19,6$	0,135	$95,4 \pm 22,1$	$125,2 \pm 24,7$	0,280	$96,7 \pm 15,6$
Бил., мкмоль/л	$16,8 \pm 2,3$	0,477	$19,8 \pm 2,8$	$17,4 \pm 1,8$	0,061	$22,6 \pm 1,4$
ИГА, баллы	$9,4 \pm 0,8$	$<0,001^*$	$3,9 \pm 0,6$	$10,0 \pm 1,1$	0,047*	$8,1 \pm 0,7$
Эласт., кПа	$11,9 \pm 1,6$	0,720	$11,8 \pm 1,9$	$16,1 \pm 2,2$	0,571	$15,5 \pm 2,2$

Примечание. n – число больных, количественные признаки представлены средней $\pm$ стандартное отклонение; использован t-критерий парных выборок. $*p^1<0,05$ – достоверность различий между показателями I и II групп; $*p^2<0,05$ – достоверность различий между показателями III и IV групп.

В связи с полученными результатами можно считать, что назначение стандартной ПВТ (ПИФН+Р) на стадии фиброза F3-F4 у больных ХГС нецелесообразно. Показано применять безинтерфероновые схемы лечения. Результаты наших исследований совпадают с трудами зарубежных авторов Sherman M. и Yenice N. (2006 г.) [12,13], а также находят подтверждение в трудах признанных отечественных врачей-инфекционистов Юшук

Н.Д (2009 г.), Знойко О.О (2016 г.) и Жданов К.В (2018 г.) [3,4,10].

Заключение

Значительное морфологическое улучшение после курса противовирусного лечения (ПИФН+Р) у больных ХГС происходит только на стадиях минимального и умеренного фиброза печени, тогда как на стадиях выраженного фиброза и цирроза печени «морфологическая картина» неизменчива вне зависимости от ви-

русологического ответа. Достоверное улучшение биохимических показателей крови, а, соответственно, и ИГА происходит после применения интерферонсодержащих схем лечения у

всех больных ХГС на стадии фиброза $\leq F2$ и только при УВО на стадиях фиброза F3-F4.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Патлузов Евгений Павлович – к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ О УГМУ Минздрава России, полковник медицинской службы, начальник инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНГ России». Адрес: 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 10. Тел. 8(343)231-93-91. E-mail: patl73@mail.ru.

Чернов Вячеслав Сергеевич – подполковник медицинской службы, старший врач-инфекционист инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНГ России». Адрес: 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 10. Тел. 8(343)231-93-28. E-mail: medic.tgma@mail.ru.

Юлчури Равиль Камилевич – врач-инфекционист инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНГ России». Адрес: 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 10. Тел. 8(343)231-93-28.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев, Д.А. Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях: дис.....д-ра. мед. наук: 14.01.10 / Д.А. Гусев // СПб., 2006. – 334 с.
2. Жданов, К.В. Эффективность и безопасность комбинации рибавирина и пегилированного интерферона альфа-2а у пациентов с хроническим гепатитом С: результаты двух мультицентровых, проспективных, открытых, несравнительных клинических исследований / К.В. Жданов, И.Г. Бакулин, Д.А. Гусев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С.59-68. DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-459-68.
3. Жданов, К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, №4. – С.6-13. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13.
4. Знойко, О.О. Оценка эффективности и безопасности применения цеpegинтерферона альфа-2b в комбинации с рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С в рамках пострегистрационного исследования IV фазы/ О.О. Знойко, Е.А. Климова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2016. – Т. 4. – С. 112–118.
5. Козлов, К.В. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в военно-медицинских учреждениях: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.09 / К. В. Козлов // СПб., 2015. – 34 с.
6. Лобзин, Ю.В. Эпидемиология и инфекционные болезни [Текст] / Ю.В. Лобзин, Н.И. Кузнецов, Е.С. Романова // Актуальные вопросы. – 2014. – № 4. – С.52–55.
7. Михайлов, М.И. Эпидемиология вирусных гепатитов [Текст] / М.И. Михайлов, Е.Ю., Малинникова, И.А. Потемкин [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2013. – № 1. – С. 78-85.
8. Пирогова, И.Ю. Дифференцированный подход к выбору схемы противовирусной терапии хронического гепатита С (Опыт реальной клинической практики)/И.Ю. Пирогова [и др.] // РЖГТК [Текст]. – 2018; 28(1):41-49 DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-1-41-49.
9. Чуланов, В.П. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра [Текст] / В.П. Чуланов, Н.Н. Пименов [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – № 11. – С. 5-10.
10. Ющук, Н.Д. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV /Н.Д. Ющук [и др.] // РЖГТК. – 2009. – № 1. – С.35-42.
11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад [Текст]. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 220 с.
12. Sherman, M. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy/ Sherman M. [et al.] //Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 1631-1638.
13. Yenice, N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients/ Yenice N.[et al.] // Turk. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 17. – P. 94-98.
14. WHO. Global hepatitis report 2017 [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>

REFERENCES

1. Gusev, D.A. Hronicheskij gepatit S: techenie, prognoz i lechenie bol'nyh v voenno-medicinskih uchrezhdeniyah: dis.....dokt. med. nauk: 14.01.10 / D.A. Gusev // S–Pb, 2006. – 334 s.
2. Zhdanov, K.V. EH'effektivnost' i bezopasnost' kombinacii ribavirina i pegilirovannogo interferona al'fa -2a u pacientov s hronicheskim gepatitom S: rezul'taty dvuh mult'icentrovnyh, prospektivnyh, otkrytyh, nesravnitel'nyh klinicheskikh issledovaniy / K.V. Zhdanov, I.G. Bakulin, D.A. Gusev [i dr.] // ZHurnal infektologii. – 2017. – T9. – №4. – S.59-68. DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-459-68.
3. Zhdanov, K.V. EHliminaciya HCV-infekcii: istoriya s prodolzheniem / K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev [i dr.] // ZHurnal infektologii. – 2018. – T.10№4. – S.6-13. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13.
4. Znojko, O.O. Ocenka eh'effektivnosti i bezopasnosti primeneniya cepeginterferona al'fa-2b v kombinacii s ribavirinom u pacientov s hronicheskim gepatitom S v ramkah postregistracionnogo issledovaniya IV fazy./ O.O. Znojko, E.A. Klimova [i dr.]// Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. – 2016. – T. 4. – S. 112–118.
5. Kozlov, K.V. Hronicheskie virusnye gepatity: klinika, diagnostika, lechenie, nablyudenie i ehkspertiza v voenno-medicinskih uchrezhdeniyah.: avtoref. dis... dokt. med. nauk: 14.01.09 / K. V. Kozlov // S–Pb., 2015. – 34 s.
6. Lobzin, YU.V. EHpidemiologiya i infekcionnye bolezni [Tekst] / YU.V. Lobzin, N.I. Kuznecov, E.S. Romanova // Aktual'nye voprosy. – 2014. – № 4. – S.52–55.
7. Mihajlov, M.I. EHpidemiologiya virusnyh gepatitov [Tekst] / M.I. Mihajlov, E.YU., Malinnikova, I.A. Potemkin [i dr.] // ZHurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii. – 2013. – № 1. – S. 78-85.
8. Pirogova, I.YU. Differencirovannyj podhod k vyboru skhemy protivovirusnoj terapii hronicheskogo gepatita S (Opyt real'noj klinicheskoy praktiki)/I.YU. Pirogova [i dr.] //RZHGGK [Tekst]. – 2018; 28(1):41-49 DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-1-41-49.
9. CHulanov, V.P. Hronicheskij gepatit S kak problema zdorovoohraneniya Rossii segodnya i zavtra [Tekst] / V.P. CHulanov, N.N. Pimenov [i dr.] // Terapevicheskij arhiv. – 2015. – № 11. – S. 5-10.
10. YUshchuk, N.D. Kombinirovannaya terapiya hronicheskogo gepatita S pegilirovannym interferonom al'fa-2a i ribavirinom u bol'nyh s VICH-infekciej i bol'nyh s monoinfekciej HCV /N.D. YUshchuk [i dr.] // RZHGGK. – 2009. – №1. – S.35-42.
11. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2016 godu: Gosudarstvennyj doklad [Tekst]. – Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, – 2017. – 220 s.
12. Sherman, M. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy/ Sherman M. [et al.] //Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 1631-1638.

13. Yenice, N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients/ Yenice N.[et al.] // Turk. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 17. – P. 94-98.
14. WHO. Global hepatitis report 2017 [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>

УДК 616-053.2:616.2

© Р.М. Файзуллина, Р.Р. Гафурова, З.А. Шангареева, 2018

Р.М. Файзуллина, Р.Р. Гафурова, З.А. Шангареева
**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ
 ТЕРАПИИ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ У ДЕТЕЙ
 С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

На сегодняшний день преимущество купирования бронхообструктивного синдрома в педиатрической практике посредством небулайзерной ингаляционной терапии с бронхолитическим препаратом неоспоримо. В статье приведены результаты оценки эффективности небулайзерной бронхолитической терапии на госпитальном этапе у детей с бронхообструктивным синдромом от 1 года до 18 лет (n=58), проходивших лечение в педиатрических отделениях № 1 и №3 ГБУЗ РБ ГДКБ № 17 г. Уфы с марта по август 2018 года. Полученные результаты исследования показывают высокую эффективность небулайзерной бронхолитической терапии как у группы детей с острым обструктивным бронхитом, так и у детей с бронхиальной астмой. Однако купирование основных клинических симптомов у детей с бронхиальной астмой на фоне проводимой небулайзерной бронхолитической терапии достигалось на 2-3 суток раньше, чем у детей с острым обструктивным бронхитом.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, небулайзерная бронхолитическая терапия, дети, раствор для ингаляции ипратропия бромида + фенотерол (Беродуал®).

R.M. Fayzullina, R.R. Gafurova, Z.A. Shangareeva
**EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF NEBULIZED MEDICAL THERAPY
 DURING HOSPITAL STAY IN CHILDREN WITH BRONCHO-OBSTRUCTIVE
 SYNDROME**

To date, the advantage of relieving broncho-obstructive syndrome in pediatric practice through nebulized inhalation therapy with a bronchodilator drug is indisputable. The article presents the results of evaluating the effectiveness of nebulized bronchodilation therapy during hospital stay in children with broncho-obstructive syndrome from 1 to 18 years old (n = 58) who were treated in pediatric wards No. 1 and No. 3 of the Federal Budget Institution of Health of the City Children's Hospital No. 17 in Ufa from March to August 2018. The results of the study show a high efficacy of nebulized bronchodilation therapy in both a group of children with acute obstructive bronchitis and in children with bronchial asthma. However, the relief of the main clinical symptoms in children with bronchial asthma against the background of ongoing nebulized bronchodilation therapy was achieved 2-3 days earlier than in children with acute obstructive bronchitis.

Key words: broncho-obstructive syndrome, nebulized bronchodilation therapy, children, solution for inhalation of ipratropium bromide + phenoterol (Berodual®).

Бронхообструктивный синдром (БОС) – это симптомокомплекс, который является одной из форм острой дыхательной недостаточности, обусловленной низкой обструкцией бронхиального дерева за счет бронхоспазма, отека слизистой и гиперсекреции слизи, а также характеризуется неспецифической повышенной чувствительностью бронхов к воздействию раздражающих веществ (гиперреактивность бронхов) [1,2].

На сегодняшний день в педиатрической практике в качестве неотложной медицинской помощи для купирования БОС применяется ингаляционная терапия с бронхолитическим препаратом через небулайзер. Преимущество данного способа доставки лекарственного препарата состоит в достижении максимального терапевтического эффекта и снижении риска развития системных и местных побочных эффектов основного действующего вещества.

Цель исследования – оценить эффективность проводимой небулайзерной бронхолитической терапии на госпитальном этапе у детей с заболеваниями органов дыхания, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом.

Материал и методы

Было проведено простое открытое проспективное сравнительное исследование пациентов в период с марта по август 2018 года на базе ГБУЗ РБ ГДКБ № 17 г. Уфы в педиатрических отделениях № 1 и № 3. Под наблюдением находилось 58 детей.

Отбор пациентов был проведен по следующим критериям: пациенты в возрасте от 1 года до 18 лет, госпитализированные на стационарное лечение с верифицированными диагнозами бронхиальная астма (БА) и острый обструктивный бронхит (ООБ) для оказания неотложной медицинской помощи –