

ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ И СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В, ВКЛЮЧАЮЩЕМ ЭНТЕКАВИР ИЛИ ЛАМИВУДИН

Вачугова Н.Н.¹, Шишкина Ю.В.¹, Пупырева Л.Г.¹, Задорин А. С.²

¹ ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, ² ГБ №1 г. Каменска-Уральского

Вирусный гепатит В является одной из сложнейших общемедицинских проблем, о чём свидетельствует его широкое распространение и серьезные исходы, такие как цирроз печени, острая печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома [1]. Несмотря на использование современных методов этиотропной и патогенетической терапии после перенесенной острой формы развивается хронический вирусный гепатит В (ХВГВ), а в последствии и цирроз печени.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что до 50% мирового населения перенесли ХВГВ и около 5% хронически инфицированы. В нашей стране заболеваемость острой формой гепатита В с 2000 г. по 2009 г. снизилась в 15, 5 раз, напротив количество больных с хронической формой инфекции и носителей вируса с 2005 г. по 2009 г. возросла в 1,3 раза, что определяет актуальность данной проблемы для России. Передача вируса гепатита В в районах с высокими эндемическими показателями в 60-90% случаев происходит вертикально (от инфицированных матерей – детям), а в регионах с низким эндемическими показателями заражение происходит преимущественно во взрослом возрасте парентеральным и половым путями. При этом следует учесть, что регистрируемая заболеваемость составляет только часть истинной, так как не все случаи острого гепатита В диагностируются, а количество не диагностируемых его без желтушных форм в 5— 6 раз превышает желтушные [2].

На протяжении многих лет вирусный гепатит В привлекает к себе пристальное внимание врачей и исследователей, что связано как с совершенствованием методов лабораторной диагностики, так и с открытием новых противовирусных препаратов. В соответствии с современными принципами комплексного лечения ХВГВ на ряду с этиотропными противовирусными препаратами: интерфероны- α и синтетические нуклеозидные препараты (энтекавир и ламивудин), используются препараты фармакологической коррекции гепатобилиарной системы, стероиды и нестероидные противовоспалительные препараты, иммуномодуляторы, ингибиторы и индукторы микросомальных систем, витамины-антиоксиданты, желчегонные средства, т.е. гепатопротекторы, действие которых направлено на повышение резистентности печени к патогенным воздействиям, ускоряют восстановление её функций и стимулируют репаративно-регенерирующие процессы.

Целью нашего исследования является сравнение эффективности применения Энтекавира и Ламивудина при комплексном лечении ХВГВ.

Материалы и методы исследования

Эффективность данных препаратов была рассмотрена на базе городской больницы №1 города Каменска-Уральского, под руководством заведующего отделением гастроэнтерологии Задорина А. С. Анализировались истории болезни 22 мужчин в возрасте 26 – 35 лет (средний возраст $30 \pm 1,5$) с хроническим вирусным гепатитом В, поступивших в стационар на стадии обострения заболевания. Все пациенты при поступлении жаловались на общую слабость и утомляемость, снижение трудоспособности, боли в правом подреберье, сухость кожи, выпадение волос, диспепсические расстройства. У трёх пациентов, помимо хронического вирусного гепатита В был выявлен цирроз печени, поэтому они были исключены из анализируемой группы.

Во время пребывания пациентов в стационаре в течение 1,5-2,5 недель, все они принимали комплексное лечение.

Пациенты были разделены на две группы:

• первая (9 человек) группа – пациенты, которые получали комплексную терапию с включением в неё Энтекавира в дозировке 0,5 мг 1 раз в сутки;

двоякая (10 человек) группа – пациенты, которые получали комплексную терапию с включением в неё Ламивудина в дозировке 100 мг 1 раз в сутки.

Объектом исследования была сыворотка крови. Трехкратно (при поступлении и через пол года после выписки) пациентам было проведено биохимическое исследование крови общепринятыми биохимическими методами с помощью стандартных наборов реагентов «Ольвекс-диагностикум». В сыворотке крови определяли белок общий, активность ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ), концентрации мочевины, глюкозы, холестерина общего, билирубина общего и его фракций (прямую и непрямую). Серологический анализ крови и ПЦР проводили двукратно (при поступлении и через полгода после выписки).

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении в стационар у всех пациентов было отмечено обострение ХВГВ подтвержденное серологическим анализом и биохимическими исследованиями крови. Основные биохимические показатели крови были достоверно повышены по сравнению с нормой так: АЛТ в 3,3 раза; АСТ в 2,8 раз; Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) составил 0,64; ГГТ в 5,1 раз; БР в 2 раза; остальные показатели такие как: концентрация глюкозы, общий ХС, общий белок, мочевины, ЩФ были в пределах нормы.

Об эффективности комплексного лечения хронического вирусного гепатита В судили по самочувствию и субъективной оценке состояния пациентов, уменьшению размеров печени, нормализации биохимических показателей. Результаты биохимических исследований крови пациентов анализировались при помощи комплексной программы Biostat и представлены на графиках 1 и 2.

Комплексное лечение пациентов с включением в него Энтекавира или Ламивудина привело к сходному снижению биохимических показателей крови в обеих группах: АЛТ в 1,9 раза; АСТ в 1,6 раз; ГГТ в 4,5 раз; билирубин в 1,9 раз (достоверных отличий между группами обнаружено не было).

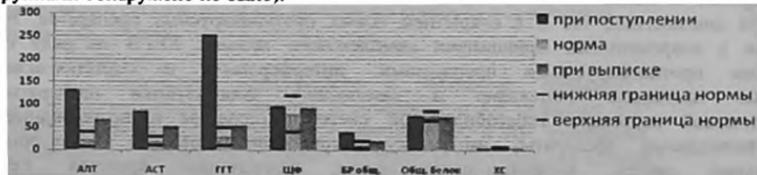


График 1. Динамика биохимических показателей крови в группе пациентов с ХВГВ принимавших Энтекавир при лечении в стационаре (группа 1).

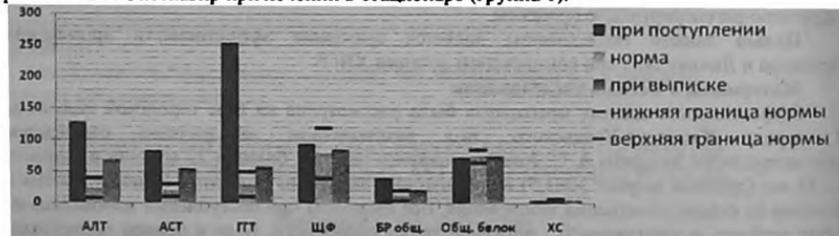


График 2. Динамика биохимических показателей крови в группе пациентов с ХВГВ принимавших Ламивудин при лечении в стационаре (группа 2).

Таким образом, лечение пациентов привело к улучшению их общего состояния и нормализации биохимических показателей вне зависимости от применения того или иного препарата, использованного в комплексной терапии.

Тем не менее использование Энтекавира является, на наш взгляд, более предпочтительным, так как одинаковый эффект с Ламивудином достигается при меньшей дозировке (в 200 раз меньше по сравнению с Ламивудином).

Следует отметить, что при выборе аналогов нуклеозидов, необходимо учитывать не только противовирусную активность лекарственного препарата, но и генетически детерминированный барьер резистентности вируса к препарату. Естественно, предпочтение отдается препаратам с максимальной антивирусной активностью и генетическим барьером. По данным литературы, важнейшим преимуществом препарата Энтекавир является минимальная по сравнению с другими нуклеозидами возможность развития резистентности, а значит и отсутствие рецидивов заболевания. Так, терапия Ламивудином в течение первого года может привести к развитию устойчивых штаммов в 23%, а через 4 года – в 70% случаев, а Энтекавир – в 0,4% и 0,8% случаев соответственно [3].

В связи с этим, пациентам при выписке было рекомендовано продолжить курс лечения данными препаратами в течение 6 месяцев, а по истечению срока они были приглашены на повторное обследование. Так на повторное обследование из первой группы, применявшей комплексное лечение с включением в него Энтекавир, пришло 3 человека, а из второй, применявшей комплексное лечение с включением в него Ламивудина, 5 человек.

При опросе и осмотре пациентов принимавших Энтекавир не было выявлено изменений по сравнению с моментом выписки. Три человек из группы, принимавшей Ламивудин, предъявляли жалобы на вновь появившиеся боль и тяжесть в правом подреберье, слабость и периодически тошноту.

Всем пациентам, пришедшим на повторное обследование, было проведено ПЦР и ИФА, а тем, кто предъявлял жалобы дополнительно биохимическое исследование крови.

У трёх пациентов, предъявивших жалобы, ухудшились биохимические показатели крови по сравнению с показателями при выписке, т.е. уровень АЛТ увеличился в 1,3 раза; АСТ - в 1,2 раза; ГГТ - в 2,4 раза; Билирубин общий - в 1,3 раза, субъективно было отмечено ухудшение их состояния.

На наш взгляд такая разница в показателях ПЦР обусловлена развитием резистентности к Ламивудину, так как именно во второй группе наблюдается большее количество копий вируса, но все-таки определяется снижение его по сравнению с первоначальными показателями при поступлении (табл. 1).

Серологический анализ так же указывает на развитие резистентности, то есть на мутацию в гене вируса, которая приводит к способности мутантного вируса к репликации и к неспособности экспрессировать HBeAg. Таким образом, несмотря на наличие анти-HBe, у трёх пациентов было отмечено обострение ХВГВ. Возможно, что это связано с мутацией вируса и с развитием резистентности к Ламивудину.

Таблица 1. Изменение серологических показателей крови пациентов с ХВГВ.

	HBsAg	HBeAg	Анти-HBc IgM	Анти-HBc IgG	Анти-HBe	Анти-HBz	ДНК HBV
При поступлении	+	+	+	-	-	-	10 ⁶ копий/мл
Принимавших Энтекавир	+	+	-	+	+	-	10 ⁴ копий/мл
Принимавших Ламивудин (без жалоб)	+	+	-	+	+	-	5×10 ⁴ копий/мл
Принимавших Ламивудин (предъявлявших жалобы)	+	-	+	+	+	-	10 ⁶ копий/мл

Выводы

В результате проведенного исследования было показано, что

- применение Энтекавир и Ламивудина в комплексном лечении ХВГВ оказалось эффективным и привело к нормализации биохимических и серологических показателей крови в течение 20 дней. Последующий курс терапии, проводившейся амбулаторно, закрепил положительный эффект лечения в 84,2% случаев.

- использование Энтекавира оказалось эффективнее, по сравнению с Ламивудином, что связано с тем, что его дозировка была в 200 раз меньше, чем Ламивудина и в группе пациентов принимавших Ламивудин в 33,3% случаев развилась резистентность, что привело к ухудшению биохимических и серологических показателей крови через 6 месяцев после стационарного лечения.

CHANGES IN BIOCHEMICAL AND SEROLOGICAL PARAMETERS OF BLOOD IN THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B, WHICH INCLUDES ENTECAVIR OR LAMIVUDINE.

Vanchugova N.N.¹, Shishkina J.V.¹, Pupyreva L.G.¹, Zadorin A. S.²

Using Entecavir in complex treatment of chronic viral hepatitis B was more effective than Lamivudine and normalize the biochemical and serological parameters of blood of 22 patients and did not leads to development of resistance during 6 month.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ УРОВНЯ ТТГ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ У ЖЕНЩИН УРАЛЬСКОГО РЕГИОНА

Ванчугова Н.Н.¹, Нуртдаева А.Р.¹, Забояркина Д.В.¹, Вахитова И.Р.¹, Оводкова Н.К.²

¹ ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, ²ГКБ №1, г. Первоуральска

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) широко распространены и стоят в одном ряду с диабетом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Зачастую они связаны с недостатком потребления йода с пищей и водой, что может привести к снижению функционирования ЩЖ, т.е. к гипотиреозу. По данным ВОЗ 1994 г. более чем 1,5 млрд. жителей Земли испытывают йододефицит, у 665 млн. – диагностируется эндемический зоб, а у 43 млн. недостаток йода привел к выраженной умственной отсталости. Гипотиреоз встречается в 4-7 раз чаще у женщин, чем у мужчин, в ряде регионов достигает 10 случаев на 1000 человек в популяции, и если у молодого населения он выявляется у 1,5-2% женщин и у 0,2% мужчин, то в старших возрастных группах эти цифры увеличиваются до 6% и 2,5% соответственно [1]. Проблема гипотиреоза актуальна как для России в целом, так и для уральского региона, все население которого постоянно испытывает йододефицит. В основе развития гипотиреоза лежит длительный и выраженный дефицит действия тиреоидных гормонов, вызванный различными причинами, который приводит к снижению окислительных процессов и термогенеза. Основной обмен снижается на 15-25%, накапливаются токсичные продукты, вызывающие функциональные расстройства ЦНС, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем, развивается слизистый отек различных органов и тканей [2].

В настоящее время для оценки степени тяжести йододефицитных состояний, согласно рекомендациям ВОЗ, ЮНИСЕФ и МС от сентября 1993 г. определяются такие параметры как частота зоба в популяции (на основании пальпаторных и УЗИ обследований) и уровень ТТГ в сыворотке крови (метод ИФА). Общепризнанны, что измерения уровня ТТГ является наиболее чувствительным показателем при диагностике при заболеваниях ЩЖ. В связи с этим, его определению отдается предпочтение по сравнению с определением тиреоглобулина, самих тиреоидных гормонов и определению содержания йода в моче.

Заместительная гормонотерапия при гипотиреозе в основном проводится с использованием левотироксина (L-тироксина) перорально в разовой дозе из расчета 1,6-1 мкг/кг ИМТ. Рынок гормональных препаратов предлагает довольно большой ассортимент продукции: эутирокс, тиреотом, трийодтиронин, тиреокOMB и др., различающихся по составу. Одни содержат только Т₃ или Т₄, другие комбинацию этих гормонов в различных соотношениях. В последние годы вновь возрос интерес к комбинированной терапии тиреоидными гормонами и препаратами йода [3]. В практической части нашей работы был использован L-тироксин Берлин-Хемн.