

# СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЕПАТИТА С, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ. ВЫБОР АДЕКВАТНОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ ДЛЯ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С.

*Кулеша Геннадий Иванович, Гиндин Семен Юрьевич, Белоченко Сергей Иванович*

**Ключевые слова:** коморбидность, хронический гепатит С, ответ на терапию, сопровождающая терапия, метаболический синдром, сахарный диабет, алкогольная болезнь печени, противовирусная терапия

## **Актуальность**

Ряд международных исследований показал, что на исход хронической инфекции гепатита С (ХГС) большое влияние оказывают различные сопутствующие заболевания. Коморбидность негативно влияет на течение и исход вирусного гепатита, оказывает значительное влияние на иммунологический ответ часто снижая вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа на терапию пегилированным интерфероном (PEG-IFN) / рибавирином (RBV) у пациентов с HCV. Наиболее важные сопутствующие заболевания, влияющие на течение ХГС, включают метаболический синдром и синдром избыточного бактериального роста (СИБР), синдром перегрузки железом, алкогольная болезнь печени, коинфекция вирусом гепатита В (HBV), эндокринные заболевания, нарушения иммунитета, расстройства липидного обмена и сахарный диабет [1,2,5,7,9]. Терапия коморбидных заболеваний перед началом и во время противовирусной терапии на основе ИФН улучшает устойчивый вирусологический ответ (УВО) и замедляет прогрессирование фиброза, цирроза и ГЦК [16,10,12].

## **Цель**

Улучшение результатов терапии у пациентов HVC с коморбидными состояниями, посредством сочетанной терапии с применением препаратов на основе низкомолекулярных сахаров.

## **Введение**

### **ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ (ИР)**

Резистентность к инсулину связана со стеатозом, более тяжелым, прогрессирующим фиброзом и сниженным ответом на терапию ПЭГ-ИФН и РБВ у пациентов с ВГС. У пациентов с ожирением подкожный жир ухудшает всасывание интерферона в месте инъекции. Кроме того, стеатоз печени уменьшает контакт между рецепторами интерферона и гепатоцитов. Стеатоз мешает сигнальному каскаду интерферона (JAK) активирует сигнальную трансдукцию и активатор транскрипции (STAT), которые экспрессируют гены IF. С другой стороны, коровый белок HCV способствует резистентности к инсулину через продукцию TNF, а резистентность к инсулину вызывает стеатоз, фиброгенез и резистентность к IFN. Кроме того, коровый белок HCV и TNF-α активируют супрессор цитокинов, а именно IL-3, который связывается с JAK, ингибирует фосфорилирование STAT1 и в конечном итоге препятствует передаче сигналов IFN. Кроме того, ожирение в целом связано с подавленной иммунной реакцией [6,7, 9,10, 11].

Рекомендации: улучшение метаболических факторов перед началом ПВТ способствуют хорошей реакции на терапию интерфероном. Пациентам ВГС с коморбидным ИР рекомендуется изменения образа жизни (гипокалорийная диета / физические упражнения), применение сенсibilизаторов инсулина для снижения глюконеогенеза в печени, антиоксидантов, препаратов блокирующих провоспалительные цитокины в печени, которые способствуют прогрессированию стеатоза и стеатогепатита [6,9,13].

## АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЧЕЧЕНИ, УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ НА ФОНЕ ПВТ

Злоупотребление алкоголем способствует развитию алкогольного стеатоза, стеатогепатита и цирроза. Этанол играет роль в резистентности к терапии интерфероном, увеличивает нагрузку на печень железом и ингибирует сигналы, активированных IFN- $\alpha$ .

Механизмы взаимодействия алкоголя и HCV:

- этанол индуцирует оксидативный стресс;
- модулирует иммунный ответ на вирус;
- HCV (core, NS5A протеины) способствует персистенции оксидативного стресса;
- Алкоголь подавляет интерфероновый сигнал посредством иммуносупрессии CD4 + и NK-клеток.

В большинстве исследований было обнаружено, что алкоголь снижает реакцию на терапию на основе интерферона, и этот эффект зависит от дозы алкоголя. Среднее ежедневное употребление алкоголя > 30 г / сут связано с неспособностью реагировать на PEG-IFN и RBV в терапии гепатита С. При выборе стратегии лечения гепатита С следует оценивать употребление алкоголя в прошлом. Так же, важным фактором является и то, что маркеры HCV у больных АБП встречаются в 30%-50% случаев, что 2-4 раза выше, чем в общей популяции [17, 18,19].

Рекомендации: общепринятая позиция - начало ПВТ после 6-месячной абстиненции.

## КУРЕНИЕ

Существуют данные, что курение увеличивает тяжесть воспаления и течение фиброза печени, особенно на фоне инфекции гепатита С. Курение индуцирует устойчивость к терапии интерфероном путем подавления активности CD4 + и NK, индуцируя апоптоз Т-клеток и увеличивая печеночную нагрузку железом [15,16].

Рекомендации: прекращение курения в период проведения ПВТ, применение антиоксидантов, венесекция для снижения уровня железа, диета исключая продукты богатые железом.

## АНЕМИЯ

Анемия, связанная с RBV, чаще всего возникает, как дозозависимая гемолитическая анемия, которая обычно развивается в течение первых 4 недель терапии. При более высоких дозах RBV (1000-1200 мг / сут) уровень гемоглобина часто снижается на 2-3 г / дл. Помимо того, что он вызывает гемолиз, RBV также может снижать количество рецепторов эритропоэтина. Интерферон может способствовать развитию анемии, подавляя выработку эритроцитов в костном мозге, но этот процесс обычно медленнее и может объяснять продолжающееся снижение концентрации гемоглобина в течение второго и третьего месяцев лечения. Пациенты, у которых развивается анемия во время лечения ВГС, часто имеют неадекватно слабые ответы эритропоэтина в сыворотке, вероятно, связанные с заболеванием

печени. Часто невозможно определить одно конкретное лекарственное средство в качестве основной причины анемии из-за смешанной природы анемии, связанной с лечением ВГС.

Лечение анемии, связанной с терапией ВГС: общепринятый стандарт лечения анемии во время противовирусной терапии ВГС состоит в снижении дозы RBV вдвое, если уровень гемоглобина снижается до уровня менее 10 г / дл, и полной остановке RBV, если уровень гемоглобина падает ниже 8,5 г / дл. Снижение дозы RBV, особенно в первые несколько месяцев лечения, может значительно снизить частоту иммунологического ответа. Кроме того, стратегия снижения дозы RBV только частично корректирует анемию. В среднем уровень гемоглобина будет увеличиваться на 1 г / дл при снижении дозы RBV. Наконец, некоторые пациенты с сопутствующими патологическими состояниями, такими как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и хронической обструктивной болезнью легких, могут плохо переносить даже легкие уровни анемии [24,25].

Взаимодействие коморбидных заболеваний, факторы возраста, образа жизни и лекарственного патоморфоза значительно изменяют клиническую картину и течение основной нозологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшают результаты противовирусной терапии, ухудшают качество жизни больного, ограничивают или затрудняют лечебно-диагностический процесс, снижают приверженность пациента к терапии. Учитывая все вышеперечисленные факторы применение сопроводительной терапии направленной на фармакологическую коррекцию коморбидных заболеваний до и в период проведения противовирусной терапии препаратами ПЭГ-ИФН и РБВ является необходимым и целесообразным. В настоящем исследовании рассматривается эффективность применения препарат Ноталорон в качестве препарата сопровождения в терапии вирусных гепатитов на основании заявленных фармакотерапевтических свойств. Применение препарата приводит к быстрому купированию болевого абдоминального, диспепсического синдромов, купированию признаков холестаза, интоксикации. Препарат усиливает антитоксическую функцию печени, улучшает функционирование ферментных систем, в короткие сроки уменьшает активность в сыворотке крови маркеров повреждения гепатоцитов – ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП. В ходе лечения наблюдается положительная динамика клинических симптомов, улучшение синтетической функции печени в виде повышения сывороточного альбумина. Ноталорон снижает побочные явления инсулинотерапии. При СД Ноталорон восстанавливает чувствительность клеток к инсулину. При назначении Ноталорон совместно с противовирусными препаратами (рекомбинантными интерферонами, индукторами эндогенного интерферона) потенцирует их лечебный эффект, существенно смягчает побочные эффекты, связанные с применением интерферонов. Достоверно увеличивает частоту ремиссии и уменьшает число рецидивов. Уровень иммунологического ответа при комбинации ПЭГ-ИФН /РБВ + Ноталорон в пять раз превосходит эффект монотерапии. Применение препарата позволяет проводить результативную противовирусную терапию пациентам, употребляющим алкоголь на фоне лечения. Ноталорон останавливает воспаление, стимулирует регенерацию и участвует в делении клеток печени. Препарат препятствует запуску фиброзного каскада, приводит к обратному развитию фиброзных изменений и жировой дегенерации печени, тормозит формирование и развитие цирроза печени.

## **Фармакология**

Ноталорон является лекарственным средством новой категории веществ, которое обладает молекулярным комплексом, содержащим группу сахаров, аффиных к рецепторам гепатоцитов, панкреоцитов (Н-пентоза, ребоза, дезоксирибоза, глюкоза, сахароза, манноза, галактоза, фруктоза, лактоза). Препарат снижает уровень aberrантных антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA), снижает экспрессию антигенов HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах. Последнее сопровождается подавлением агрессии Т-лимфоцитов по отношению к клеткам печени, уменьшением продукции аутоантител и, как следствие, купированием иммунопатологических реакций в печени. Установлено, что Ноталорон подавляет активность вирусов гепатита В, С и повышает активность работы иммунной системы, путем стимуляции интерферонов через изменение выработки IL-2 и изменение активности макрофагов. Препарат гликолизует белок р7 вируса гепатита С. Ноталорон подавляет активность 5-липоксигеназы, что приводит к снижению образования лейкотриена В4, который отвечает за привлечение и миграцию лейкоцитов в область воспаления и индуцирует высвобождение секреторных гранул нейтрофилов, что связано с образованием реактивных форм кислорода. Ноталорон оказывает подавляющее действие на систему мононуклеарных фагоцитов (СМФ), за счет подавления образование провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, оказывает подавляющее действие на рецепторы IL-2. Препарат способствует восстановлению аэробного гликолиза за счет активации NAD-зависимых ферментных дегидрогеназ цикла Кребса (никотинамид), ресинтеза АТФ (Аденозинтрифосфат) и ГТФ (GTP Гуанозинтрифосфат), а также вторичных мессенджеров цАМФ и цГМФ (инозин, рибофлавин). В условиях нормализации энергосинтезирующей функции митохондрий, из АТФ и метионина образуется эндогенный S-аденозил-L-метионин, принимающий участие в реакциях трансметилирования, тем самым, обеспечивающий продукцию глутатиона. Ноталорон усиливает антиоксическую функцию печени вследствие способности пентозных сахаров проникать в клетку гепатоцита и включаться в процесс стимуляции репарации. Ноталорон подавляет синтез тромбоцит-активирующего фактора (PAF), который является сильным фосфолипидным медиатором воспаления. Препарат обеспечивает эффект ингибирования противовоспалительной активности ИЛ-10 в печени, который снижает экспрессию цитокинов Th1, антигенов МНС класса II и ко-стимулирующих молекул на макрофагах. Препарат увеличивает выживаемость В-клеток и их пролиферацию и продукцию антител. Блокирует активность NF-κB и регулирует сигнальный путь JAK-STAT, ингибирует индукцию секреции воспалительных цитокинов ФНО IL-1β, IL-12 и интерферона-гамма.

## **Материалы и методы**

Было проведено двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование эффективности применения препарата Ноталорон в форме инъекционного раствора по сравнению с традиционной метаболической терапией при лечении пациентов с острым и хроническим вирусным гепатитом В, хроническим гепатитом С. Лечение контролировалось традиционной метаболической терапией, которая включала диету (стол №5, 5а), инфузии глюкозы, гемодеза, реополиглюкина, витамины группы В и С, аспаркам, рибоксин, кальция хлорид, растительные желчегонные сборы, очистительные клизмы. Так же, одной из 4-х групп пациентов вместо препарата вводилось эквивалентное количество физиологического раствора (NaCl 0,9%). Продолжительность лечения и наблюдения составляла 14 недель. В исследовании прошли

рандомизацию и участвовали пациенты с репликативной формой острого вирусного гепатита В (ОВГВ), хронического вирусного гепатита В (ХВГВ), хронического вирусного гепатита С (ХВГС), всего 200 человек. Больные были распределены на группы в зависимости от этиологического фактора гепатита. Приём алкоголя, СД, курение, МС, алкогольная болезнь печени не были факторами для исключения из исследования. Основной конечной точкой являлось достижение клинико-биохимической ремиссии в течение 3 недель лечения, причем ремиссия определялась следующим образом: купирование болевого абдоминального, диспепсического синдромов, признаков холестаза, интоксикации, нормализация АЛТ, АСТ, ЩФ, общего билирубина, тимоловой пробы, уменьшение активности воспаления по данным пункционной биопсии печени. В качестве возможных дополнительных результатов рассматривались: более короткие сроки сероконверсии PCR HBV(-) при ОВГВ, сероконверсия при ХВГВ (PCR HBV(-)) и ХВГС (PCR HCV(-)).

## **Обсуждение**

### Группа пациентов с ХВГС

Оценка клинических симптомов у больных с ХВГС выявила отсутствие выраженных клинических синдромов гепатита в опытной группе к концу лечения. У пациентов контрольной группы даже на момент выписки из стационара сохранялись явления желтухи, диспепсии, астеновегетативного синдрома, гепатомегалия и спленомегалия. Несмотря на исходное преобладание среднего значения АЛТ в опытной группе величина ее активности к 21 суткам была ниже чем в контроле. На момент выписки пациентов из стационара средняя активность АЛТ в опытной группе была на 25% меньше значений в контроле. Нормальные показатели АЛТ на 21 сутки лечения регистрировались примерно в одинаковом числе случаев (около 30%) в опытной и контрольной группах больных ХВГС. При этом, на момент выписки из стационара доля пациентов с нормальными цифрами АЛТ в опытной группе приближалась к 60%, а в контрольной не превышала 25%. На 21 сутки снижение АЛТ до 2 норм отмечалось только у пациентов опытной группы более чем в 30% случаев. К моменту выписки снижение АЛТ до 2 норм прогрессивно увеличивалось у пациентов опытной группы до 38% против 25% в контроле. Снижение АЛТ до 3 норм, свидетельствующее о невысокой эффективности терапии, на 21 сутки лечения реже регистрировалось в опытной группе, чем в контрольной, а к моменту выписки из стационара, регистрировалось только у пациентов контрольной группы (в 42%). Отсутствие достоверной динамики изменения АЛТ и сохранение ее величины более 3 норм было зарегистрировано только у одного пациента (4,2%) в контрольной группе. На 21 сутки у 5 (20%) пациентов в опытной группе и у 7 (30%) в контроле регистрировалось возрастание активности АЛТ, свидетельствующее о сохранении активности воспалительного процесса и невысокой эффективности терапии. Однако, число этих пациентов к моменту выписки уменьшилось до 1 (4,2%) в опытной группе и до 2 (8,3%) в контроле. Анализ тимоловой пробы у больных ХВГС к 21 дню терапии выявил нормализацию у 2 (8%) пациентов в опытной группе и у 1 (4%) в контроле. При выписке из стационара у 30% пациентов опытной группы величина тимоловой пробы нормализовалась, что почти в 2 раза превосходило данные в контрольной группе. К 21 дню лечения у больных ХВГС уровень билирубина нормализовался у 38% пациентов опытной группы, что более чем в 4 раза превосходило частоту его нормализации в контрольной группе. Данная динамика сохранялась и на момент выписки, так билирубин был нормальным у 67% пациентов опытной группы, что почти в 3 раза превосходило удельный вес больных с нормальными показателями в контроле.

К 21 дню лечения больных ХВГС значение ЩФ нормализовалось у всех пациентов в опытной группе и только у 54% в контроле. Даже на момент выписки у 8% пациентов контрольной группы активность ЩФ сохранялась высокой. Еще более значимой, чем при ХВГВ, оказалась противовирусная эффективность опытного лечения у больных с ХВГС. Так по окончании терапии у 40% пациентов данной группы, получающих опытную терапию, было зарегистрировано отсутствие HCV RNA крови. При этом, ни у одного из пациентов контрольной группы ее исчезновения из крови не произошло. При оценке изменения морфологической активности воспалительных изменений в печени у больных ХВГС на фоне проводимой терапии в опытной группе после проведенного лечения пациентов с умеренной активностью выявлено не было. Количество пациентов со слабой активностью уменьшилось до 27% человек, а с минимальной активностью возросло до 73% человек. В контрольной группе динамика морфологической активности воспалительных изменений в печени отсутствовала. Таким образом, у больных с ХВГС опытная терапия, включающая использование препарата Ноталорон, оказалась более эффективной по влиянию на клинические (желтуха, диспепсия, астеновегетативный синдром, гепато- и спленомегалия), биохимические (АЛТ, тимоловая проба, билирубин, ЩФ), морфологические (активность) и, особенно, вирусологические (PCR) показатели по сравнению с контрольной группой.

**Таблица 1**

Сохранение клинических симптомов у больных вирусным гепатитом к 21 дню исследования (окончание лечения), n (%)

	Острый вирусный гепатит В		Хронический вирусный гепатит В		Хронический вирусный гепатит С	
	Опыт (n=26)	Контроль (n=26)	Опыт (n=38)	Контроль (n=38)	Опыт (n=24)	Контроль (n=24)
Желтуха	3 (11,2)	5 (19,2)	4 (10,5)*	11 (28,9)	-	1 (4,2)
Иктеричность склер	3 (11,2)	5 (19,2)	4 (10,5)*	9 (23,7)	1 (4,2)*	4 (16,7)
Потемнение мочи	3 (11,2)	4 (15,4)	3 (7,9)	4 (10,5)	-	2 (8,3)
Гепато-мегалия	-	4 (15,4)	2 (5,3)*	12 (31,6)	-	4 (16,7)
Сплено-мегалия	-	4 (15,4)	3 (7,9)*	8 (21,1)	3 (12,5)*	6 (25,0)
Снижение аппетита	3 (11,2)	5 (19,2)	4 (10,5)	4 (10,5)	-	3 (12,5)
Отрыжка	-	2 (7,7)	3 (7,9)*	7 (18,4)	3 (12,5)	3 (12,5)
Гриппопод. синдром	3 (11,2)	4 (15,4)	4 (10,5)	5 (13,2)	1(4,2)	2 (8,3)
Астеновег. синдром	1 (3,8)*	12 (46,2)	3 (7,9)*	21 (55,3)	-	13 (54,2)

\* - различия с контрольной группой статистически достоверны (p < 0,05)

Таблица 2

Средняя активность АЛТ у больных вирусным гепатитом в ходе лечения,  $n \pm m$ 

	Острый вирусный гепатит В		Хронический вирусный гепатит В		Хронический вирусный гепатит С	
	Опыт (n=26)	Контроль (n=26)	Опыт (n=38)	Контроль (n=38)	Опыт (n=24)	Контроль (n=24)
1сут	4,9±0,8	4,6±1,0	2,3±0,7	2,1±0,6	2,1±0,6	1,7±0,6
21сут	2,4±0,8	2,7±0,9	1,4±0,5	1,7±0,6	1,4±0,5	1,7±0,6
Выписка	1,0±0,3	1,5±0,5	1,1±0,4	1,2±0,4	0,9±0,3	1,2±0,4

Таблица 3

Динамика средней активности АСТ у больных вирусным гепатитом в ходе лечения,  $n \pm m$ 

	Острый вирусный гепатит В		Хронический вирусный гепатит В		Хронический вирусный гепатит С	
	Опыт (n=26)	Контроль (n=26)	Опыт (n=38)	Контроль (n=38)	Опыт (n=24)	Контроль (n=24)
1сутки	2,4±0,7	2,1±0,5	2,0±0,6	1,0±0,3	1,7±0,4	1,1±0,3
21сутки	1,2±0,6	1,6±0,5	0,7±0,4	1,4±0,4	0,6±0,3	1,0±0,7
Выписка	0,7±0,4	1,1±0,4	0,6±0,3	1,2±0,4	0,5±0,2	0,9±0,5

Таблица 4

Динамика полимеразной цепной реакции у больных вирусным гепатитом в ходе лечения, n (%)

	Острый вирусный гепатит В		Хронический вирусный гепатит В		Хронический вирусный гепатит С	
	Опыт (n=26)	Контроль (n=26)	Опыт (n=38)	Контроль (n=38)	Опыт (n=24)	Контроль (n=24)
До лечения	24 (92,3)	23 (88,5)	38 (100,0)	37 (97,4)	24 (100,0)	24 (100,0)
После лечения	2 (7,7)*	7 (26,9)	32 (84,2)	36 (94,7)	15 (60)	24 (100,0)

\* - различия с контрольной группой статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

**Таблица 5**

Динамика активности патологического процесса у больных хроническим вирусным гепатитом С по данным морфологического исследования, n (%)

	Опытная группа		Контрольная группа	
	до лечения (n=11)	после лечения (n=11)	до лечения (n=11)	после лечения (n=11)
Минимальная	6 (54,5)	8 (72,7)	7 (63,6)	7 (63,6)
Слабая	4 (36,4)	3 (27,3)	3 (27,3)	3 (27,3)
Умеренная	1 (9,1)	-	1 (9,1)	1 (9,1)
Выраженная	-	-	-	-

## Результаты

К моменту окончания лечения на фоне опытной терапии в большем числе наблюдений отсутствовали клинические проявления диспептического, холестатического и астеновегетативного синдромов, практически полностью купировались гепато- и спленомегалия, при отсутствии проявлений гриппоподобного синдрома. При оценке уровня билирубина и активности ЩФ во всех группах больных вирусным гепатитом отмечалась более быстрая и значимая динамика нормализации показателей холестаза на фоне опытного лечения. Дополнение терапии больных ХВГВ и ХВГС препаратом Ноталорон позволило значительно уменьшить выраженность воспалительных изменений в печени, что снижало активность деструктивного процесса и способствовало более благоприятному течению заболевания. Морфологическая картина характеризовалась уменьшением степени воспалительной инфильтрации, исчезновением из инфильтратов плазматических клеток с преобладанием лимфоцитарно-гистиоцитарных элементов, резорбцией мелкоочаговых ступенчатых некрозов и восстановлением целостности пограничной пластинки. В процентном отношении снижалась степень выраженности зернистой дистрофии и некробиоза в гепатоцитах. Еще более значимой оказалась противовирусная эффективность опытного лечения у больных с ХВГС. Так по окончании терапии у (40%) пациентов, получающих опытную терапию, было зарегистрировано отсутствие HCV RNA в крови. При этом, ни у одного из пациентов контрольной группы ее исчезновения из крови не происходило. Таким образом, при проведении опытного лечения у больных вирусным гепатитом С было отмечено уменьшение процента хронизации при остром процессе и достижение сероконверсии у 20% больных ХВГВ и 40% ХВГС.

## Выводы

При лечении хронического гепатита С (ХГС) многие клиницисты не принимают во внимание наличие коморбидных состояний, которые приводят к более тяжелому течению заболевания, таким как, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). В большом числе международных исследований было доказано, что такие сопутствующие заболевания, как алкогольная болезнь печени, СД, метаболический синдром могут снижать частоту ответа на терапию пегилированным интерфероном (PEG-IFN) / рибавирином (RBV) у пациентов с HCV. Как показано в настоящем исследовании, фармакологическое сопровождение препаратом низкомолекулярных сахаров Ноталорон перед началом и во время терапии на основе ИФН значительно улучшает устойчивый вирусологический ответ (УВО), в короткие сроки улучшает биохимические показатели крови в ходе лечения, замедляет прогрессирование



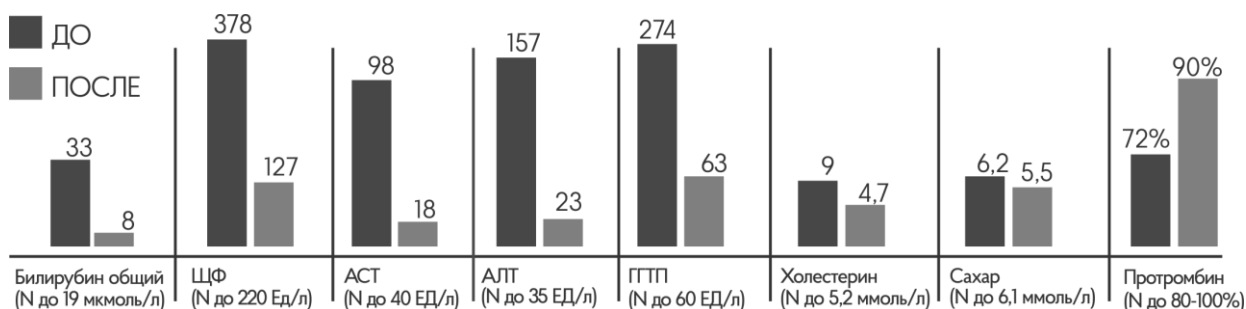
цирроза. У больных с ХВГС комбинированная терапия с применением препарата Ноталорон более эффективна по влиянию на клинические проявления: желтуха, диспепсия, астеновегетативный синдром, гепатомегалия и спленомегалия, биохимические - АЛТ, тимоловая проба, билирубин, ЩФ, морфологические (активность), особенно, вирусологические (PCR) показатели.

Динамика клинических симптомов в ходе лечения гепатитов (10-й день терапии)



Ноталорон уменьшает воспалительные изменения в печени, что ведет к снижению в ней активности деструктивного процесса, снижает хронизацию при острых и способствует достижению сероконверсии при хронических вирусных гепатитах. Противовоспалительное действие препарата Ноталорон при ОВГ проявляется в более быстром купировании диспепсических явлений и нормализации активности трансаминаз.

Биохимические показатели крови в ходе терапии гепатитов (10-й день терапии)



Уровень иммунологического ответа при комбинации Интерферон + Ноталорон в пять раз превосходит эффект монотерапии. В отличие от монотерапии Интерфероном, полностью отсутствуют побочные эффекты. Ноталорон – это возможность проведения терапии даже для особых групп пациентов, плохо переносящих монотерапию Интерфероном. В 98% случаев диагноза - гепатит С, в сочетательной схеме Интерферон + Ноталорон наблюдается снижение вирусной нагрузки и значительное улучшение гистологической картины печени уже на 7 день комплексной терапии с применением препарата. У 76% пациентов на 21 день зафиксировано суммарное полная нормализация показателей АСТ/АЛТ, что свидетельствует о высоком терапевтическом эффекте препарата при лечении вирусных гепатитов.

## Литература

1. Лауэр Г.М., Уокер Б.Д. Вирус гепатита С *N Engl J Med.* 2001; 345 : 41–52
2. Бенвегну Л., Фаттович Г., Новента Ф., Тремолада Ф., Чемелло Л., Чеккетто А., Альберти А. Сопутствующие вирусные инфекции гепатита В и С и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы при циррозе печени. Проспективное исследование. *Рак.* 1994; 74 : 2442–2448
3. Contos MJ, Sanyal AJ. Клинико-патологический спектр и лечение неалкогольной жировой болезни печени. *Adv Anat Анатолий Патол.* 2002; 9 : 37–51.
4. Weltman MD, Brotodihardjo A, Crewe EB, Farrell GC, Bilous M, Grierson JM, Liddle C. Коинфекция гепатитами В и С или В, С и дельта-вирусами приводит к тяжелым хроническим заболеваниям печени и плохо реагирует на лечение интерфероном-альфа, *J Вирусный гепат.* 1995; 2 : 39–45
5. Kaserer K, Fiedler R, Steindl P, Müller CH, Wrba F, Ferenci P. Биопсия печени является полезным предиктором ответа на терапию интерфероном при хроническом гепатите С. *Гистопатология.* 1998; 32 : 454-461
6. Шейх М.Ю., Чой Дж., Кадри I, Фридман Дж., Саньял А.Дж. Инфекция вирусом гепатита С: молекулярные пути к метаболическому синдрому. *Гепатологии.* 2008; 47 : 2127–2133.
7. Альберти А. Каковы сопутствующие заболевания, влияющие на ведение пациентов и ответ на терапию при хроническом гепатите С *Liver Int.* 2009; 29 Приложение 1 : 15–18
8. Чу С.Дж., Ли С.Д., Хунг Т.Х., Лин Х.К., Хванг С.Дж., Ли Ф.Ю., Лу Р.Х., Ю М.И., Чанг С.И., Ян П.Л. и др. Резистентность к инсулину является основной детерминантой устойчивого вирусологического ответа у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1, получающих пегинтерферон альфа-2b плюс рибавирин. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29 : 46–54.
9. Эль-Заяди А., Агтия М., Э. Баракат, Залата К., Саид А., Хамди Н., Эль-Накееб А. Стеатоз печени у пациентов, инфицированных генотипом 4 гепатита С. *Arab J Gastroenterol.* 2007; 8 : 5–9.
10. Ромеро-Гомес М., Дель Мар Вилория М., Андраде Р.Дж., Салмерон Дж., Диаго М., Фернандес-Родригес К.М., Корпас Р., Круз М., Гранде Л., Васкес Л. и др. Резистентность к инсулину ухудшает устойчивый ответ на пегинтерферон плюс рибавирин у пациентов с хроническим гепатитом С. *Гастроэнтерологии.* 2005; 128 : 636–641.
11. Cavallo-Perin P, Cassader M, Bozzo C, Bruno A, Nuccio P, Dall'Omo AM, Marucci M, Pagano G. Механизм резистентности к инсулину при циррозе печени человека. Свидетельство комбинированного дефекта рецептора и пострецептора. *J Clin Invest.* 1985; 75 : 1659–1665.
12. Кавалло-Перин П., Бруно А., Нуччо П., Гория М., Пагано Г., Ленти Г. Ингибирование обратной связи секреции инсулина изменяется при циррозе. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63 : 1023–1027.
13. Маккалоу А.Дж. Ожирение и его питательный эффект при гепатите С. *Гепатология.* 2003; 38 : 557–559.
14. Ромеро-Гомес М. Инсулинорезистентность и гепатит С. *Мир Дж. Гастроэнтерол.* 2006; 12 : 7075–7080
15. Бонковский Г.Л., Баннер Б.Ф., Ротман А.Л. Железо и хронический вирусный гепатит. *Гепатологии.* 1997; 25
16. Зейдель А., Бейлин Б., Ярдени И., Майбурд Е., Смирнов Г., Бесслер Г. Иммуный ответ у бессимптомных курильщиков. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46 : 959–964.

17. Чанг А, Сколе К, Гаутам М, Шмутц Дж, Блэк М, Томас Р, Хорвиц Б, Фриденберг Ф.К. Влияние употребления алкоголя в прошлом на показатели ответа на лечение у пациентов с хроническим гепатитом С. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 : 701–706
18. Табоне М., Сидоли Л., Лауди С., Пеллегрини С., Рокка Г., Делла Моника П., Фраккия М., Галатола Г., Молинаро Г. С., Арико С. и др. Воздержание от алкоголя не компенсирует сильное негативное влияние потребления алкоголя на протяжении всей жизни на результаты терапии интерфероном. *Ж Вирусный гепатит.* 2002; 9 : 288–294.
19. "Отчет о проведении кафедральных клинических испытаний у больных с циррозом печени". 1994г., Академия Мечникова, СПб, - кафедра терапии, профессор Б. И. Шулуток.
20. "Иммуногенность, эмбриотропность и тератогенность препарата Гептронг". Институт прикладной микробиологии, Москва, профессор Федюкин В.С. 2000 г
21. "Антимутагенные свойства препарата Гептронг". Институт медико-биологических проблем центра ядерной физики РАН, Профессор Королев В.Г. 2004г.
22. "Неалкогольные поражения печени - коррекция препаратом Гептронг". ВМА Кирова, кафедра терапии №2 , профессор Гриневиц В.Б., профессор Мехтиев С.Н. 2004
23. Сводный отчет, фаза III, о проведении двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, проведенного в стационарных условиях учреждений системы здравоохранения "Оценка эффективности и безопасности применения препарата Гептронг в форме инъекционного раствора по сравнению с традиционной метаболической терапией при лечении пациентов с острым вирусным гепатитом А, острым и хроническим вирусным гепатитом В, хроническим гепатитом С". Директор научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней М.Д.Ахмедова. Заведующий кафедрой инфекционных болезней Ташкентского Педиатрического Мед.института И.А.Касымов. Заведующий кафедрой инфекционных и тропических болезней Ташкентского Государственного второго медицинского института М.Т.Каримова. Заведующий кафедрой инфекционных болезней Ташкентского Государственного Института Усовершенствования Врачей И.И.Мусабаев. 2002 г.
24. Bräu N. Eроetin alfa лечение острой анемии при комбинированной терапии интерфероном и рибавирином при хроническом гепатите С. *Ж Вирусный гепатит .* 2004.
25. Коудли К.В. Гематологические побочные эффекты терапии интерфероном и рибавирином. *Ж Clin Gastroenterol.* 2005; 39 : S3-S8.