

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХГ С ПЕГИНФ- $\alpha$ -2А И РИБАВИРИНОМ

### DYNAMICS OF CYTOKINE INDICES IN THE TREATMENT OF HCG PATIENTS WITH PEGINF-A-2A AND RIBAVIRIN

**Z. Nadirova  
A. Dalgatova  
V. Gorelova  
E. Ibragimova  
G. Dalgatova**

*Summary.* The article discusses the use of PegINF- $\alpha$ -2a in combination with ribavirin contributes to a significant decrease in the concentrations of the studied cytokines, which serves as a prognostic sign of a good response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. Serum indicators of TGF- $\beta$ 1 and TIMP-1 have a reliable relationship with the main clinical parameters characterizing the activity of HCG. An increase in the content of TGF- $\beta$ 1 and TIMP-1 in blood serum is probably an unfavorable factor involved in the mechanisms of damage and progression of liver fibrosis in HCG.

*Keywords:* chronic hepatitis, cytokines, liver fibrosis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, fibroelastometry, liver tissue.

**Надирова Зайнаб Абулмуслимовна**

К.м.н., доцент, ФБГОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ  
zaynab\_nadirova@mail.ru

**Далгатова Асера Арабхановна**

К.м.н., ассистент, ФБГОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ  
d.asera.a@mail.ru

**Горелова Виктория Геннадьевна**

К.м.н., доцент, ФБГОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ  
dgma@list.ru

**Ибрагимова Эльмира Ибрагимовна**

К.м.н., ассистент, ФБГОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ  
ibragim85@mail.ru

**Далгатова Гюзель Арабхановна**

К.м.н., ассистент, ФБГОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ  
d.guzel.a@mail.ru

*Аннотация.* В статье рассматривается применение ПегИНФ- $\alpha$ -2а в сочетании с рибавирином способствует значительному снижению концентраций исследованных цитокинов, что служит прогностическим признаком хорошего ответа на противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С. Сывороточные показатели TGF- $\beta$ 1 и ТИМП-1 имеют достоверную связь с основными клиническими параметрами, характеризующими активность ХГ С. Повышение содержания TGF- $\beta$ 1 и ТИМП-1 в сыворотке крови, вероятно, является неблагоприятным фактором, принимающим участие в механизмах повреждения и прогрессирования фиброза печени при ХГ С.

*Ключевые слова:* хронический гепатит, цитокины, фиброз печени, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома, фиброэластометрия, печеночная ткань.

**В**ирус гепатита С (HCV) — это ведущая причина заболеваний печени во всем мире. По данным ВОЗ, в мире HCV инфицированы 123 млн. человек, или 2% населения [241].

Механизмы прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени вирусной этиологии до цирроза печени продолжают привлекать внимание исследователей. На сегодняшний день, часть исследователей связывают развитие фиброза с нарушением репарации стромы и гепатоцитов в участках повреждения портальных трактов и паренхимы печени, другие

авторы считают, что связано это с развитием иммунного воспаления [8].

На современном этапе проводятся многочисленные работы, в которых изучаются отдельные аспекты процессов фиброза печени, где нарушению соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, баланса ММП и активности ТИМП отводится пристальное внимание [2].

Однако, полученные результаты зачастую противоречивы [4].

Таблица 1. Параметры цитокинов у больных ХГ С до и после противовирусного лечения, (M±SD)

Группа обследованных	TGF-β1 (пг/мл)	ТИМП-1 (нг/мл)
ХГ С до лечения (n=80)	672,2±	754,8±
ХГ С спустя 12 недель (n=71)	482,2±	720,5±
ХГ С спустя 24 недель (n=71)	318,8±	540,8±
Контроль (n=35)	257,3±	458,6±
Значение p	p1-2<0,05 p1-3<0,01 p1-4<0,01 p2-4<0,05 p3-4>0,05	p1-2>0,05 p1-3<0,05 p1-4<0,01 p2-4<0,05 p3-4>0,05

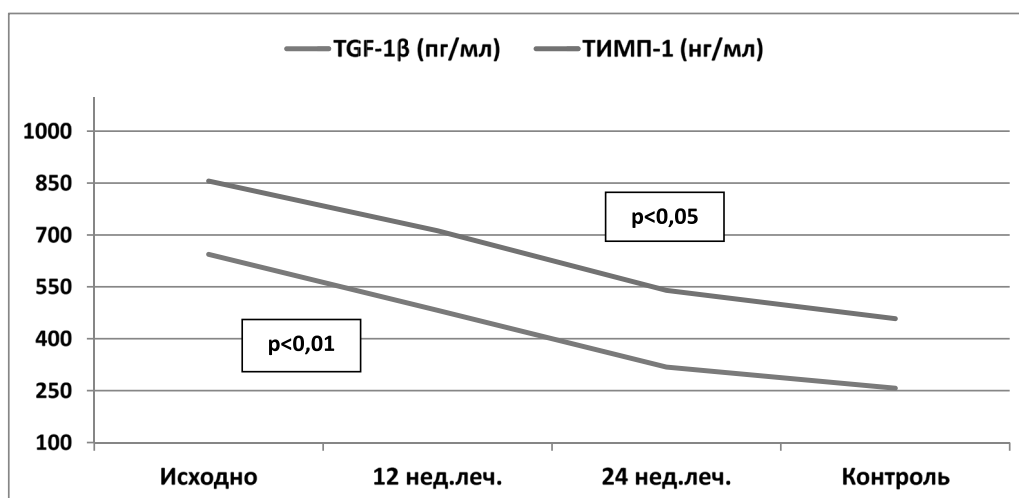


Рис. 1. Динамика показателей исследуемых цитокинов на фоне эффективного противовирусного лечения больных ХГ С (p<0,05 по сравнению с больными до начала и спустя 12–24 недель лечения)

Отсутствие единых взглядов на патогенез ХГ С приводит к невозможности создания высокоэффективных методов терапии, что отрицательно влияет на продолжительность жизни больных и определяет высокий уровень смертности. В результате прогрессирования ХГ С у значительного числа инфицированных HCV, обычно в возрасте 20–40 лет, развивается прогрессирующий фиброз с исходом в цирроз печени, на последних стадиях сопровождающийся развитием осложнений цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Комплексного изучения морфологических особенностей и механизмов регуляции процессов клеточной дифференцировки, пролиферации, апоптоза и фиброза при ХГ С не проводилось. Однако, по результатам исследований, в которых изучались отдельные аспекты патогенеза ХГ С, увеличение продукции профибротических цитокинов — мощного стимулятора роста, вырабатываемого макрофагами, TGF-β1 [1], продуцирующийся в избыточном количестве и регулирующий синтез внеклеточного матрикса (ВКМ), а также нарушение баланса

ММП, являются одними из ключевых звеньев развития фиброза печени.

В отдельных исследованиях также имеются упоминания о том, что данный цитокин, блокируя воспалительную реакцию, одновременно стимулирует синтез коллагена и обеспечивает ремоделирование внеклеточного матрикса.

Специфические тканевые ингибиторы ММП (ТИМП), среди которых наибольшее значение имеет ТИМП 1, непосредственно регулируют активность ММП. Содержание уровня TGF-β1 и ТИМП-1 у больных ХГ С на фоне противовирусной терапии показано в таблице 1.

Как видно из *таблицы 1*, показатели TGF-β1 и ТИМП-1 у больных ХГ С до начала противовирусного лечения были значимо (p<0,01) повышены по сравнению с соответствующими показателями у здоровых лиц. На фоне эффективного противовирусного лечения спустя 12 недель уровень содержания TGF-β1

Таблица 2. Параметры цитокинов у больных ХГ С, не получавших противовирусного лечения спустя 24 недели (M±SD)

Группа обследованных	TGF-β1 (пг/мл)	ТИМП-1 (нг/мл)
ХГ С (n=45)	627,3±	774,2±
ХГ С спустя 24 недели (n=45)	612,8±138,2	742,6±184,1
Контроль (n=35)	257,3±	458,6±
Значение p	p1-2>0,05 p1-3<0,01 p2-3<0,01	p1-2>0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей эластичности (ПЭ) печеночной ткани у больных группы лечения и сравнения ХГ С в динамике противовирусной терапии (M±SD)

Индекс фиброза	До лечения, кПа	После 24 недель лечения, кПа	p
Группа лечения (n=80):	8,3±0,78	7,8±0,62	>0,05
стадия F0(n=32)	5,3±0,37	5,1±0,44	>0,05
стадия F1 (n=25)	7,0±0,74	6,5±0,64	>0,05
стадия F2(n=14)	9,8±0,92	9,2±0,78	>0,05
стадия F3(n=7)	12,5±1,72	11,7±1,45	>0,05
стадия F4(n=2)	24,8±1,7	23,7±1,4	>0,05
Группа сравнения (n=45)	8,2±0,95	8,8±1,45	>0,05

и ТИМП-1 значительно снизился по сравнению с соответствующими показателями до начала терапии ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ , соответственно). Уровень TGF-β1 и ТИМП-1 через 24 недели лечения достоверно ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ , соответственно) снизился по сравнению с их значениями до начала лечения и не отличался от контрольных показателей (рис. 1).

Содержание показателей TGF-β1 и ТИМП-1 у больных в группе сравнения представлено в *таблице 2*. Как видно, средние значения TGF-β1 и ТИМП-1 у больных ХГ С, получавшие дезинтоксикационную терапию без проведения противовирусного лечения существенно не изменялись в процессе наблюдения. Показатели TGF-β1 и ТИМП-1 в сыворотке крови спустя 24 недели сохранялись значительно ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ , соответственно) повышенными по сравнению с таковыми в группе контроля.

Таким образом, эффективная противовирусная терапия ПегИНФ-α-2а в сочетании с рибавирином больных ХГ С сопровождается снижением показателей цитокинового профиля, а именно, достоверным уменьшением TGF-β1 и ТИМП-1 в сыворотке крови. Полученные ре-

зультаты указывают на противофиброгенные свойства ИНФ-α-2а и рибавирина [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Оценка результатов фиброэластометрии при лечении больных ХГ С ПегИНФ-α-2а и рибавирином

Анализ показателей эластичности печеночной ткани до и после противовирусной терапии указано в *таблице 3*. Спустя 24 недели эффективного комбинированного лечения средние ПЭ печеночной ткани в группе лечения незначительно снизились и достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ) от соответствующих показателей до начала лечения.

При анализе данных фиброэластометрии в группе сравнения, получившей дезинтоксикационную терапию, отмечалась несколько иная картина, т.е. незначительное нарастание показателей фиброза ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, комбинированная терапия ПегИНФ-α-2а и рибавирином больных ХГ С, сопровождалась незначительным снижением повышенных показателей эластичности печеночной ткани в группе лечения по данным фиброэластометрии в сравнении

Таблица 4. Сравнительный анализ исследованных показателей у больного ХГ С в динамике противовирусной терапии

	АлАТ ед/л	АсАТ ед/л	Об.билир. мкмоль/л	TGF-β1 (пг/мл)	ТИМП-1 (нг/мл)	Индекс ПЭ (кПа)
До лечения	104	72	23,7	638,7	841,9	10,4
Через 24 нед.	31	28	15,2	338,4	528,2	9,9

с показателями до начала лечения, однако, достоверной связи не установлено. Динамическое наблюдение за пациентами ХГ С без противовирусного лечения, за период наблюдения (24 недели), характеризовалось недостоверным увеличением среднего показателя фиброэластометрии группы сравнения.

### Клинический случай № 1

Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

**Больной А.**, 51 лет, амбулаторная карта № 87, находился под наблюдением в Медицинском центре «Здоровье» с 09.09.19 г. по 02.03.20 г.

*Клинический диагноз:* Хронический гепатит С (HCV RNA положит., 1b генотип) с умеренной биохимической активностью, стадия фиброза F1 по METAVIR.

Обратился с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, тяжесть в правом подреберье, повышение температуры до 37,3°C. Из анамнеза: больным себя считает с 2015 года, когда стал отмечать вышеперечисленные жалобы. Связывал это с переутомлением, однако, через 6 месяцев обследовался, в крови были обнаружены антитела к ВГ С и повышение ферментов печени. До момента обращения этиопатогенетическое лечение не проводил. Соблюдал диету, принимал редкими курсами карсил, эссенциале.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски. На коже туловища телеангиэктазии. Склеры субиктеричные. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС — 86 в мин., АД — 120/80 мм.рт.ст. Язык обложен белесоватым налетом. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2,0–3,0 см, край плотной консистенции. По Курлову размеры: 14x11x9 см. Селезенка не увеличена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

Данные дополнительных исследований: общий анализ крови: эр —  $4,4 \times 10^{12}/л$ , Hb — 122 г/л, лейкоциты —  $5,8 \times 10^9/л$ , тромбоциты —  $243 \times 10^9/л$ , э — 2, п/я — 3, с/я — 65, л — 27, м — 3, СОЭ — 10 мм/ч. Общий анализ мочи — без патологии. Общий белок — 72 г/л, альбумины — 44,2 г/л, общ. билирубин — 23,7 мкмоль/л, прямой — 7,2 мкмоль/л, АсАТ — 72 Ед/л, АлАТ — 104 Ед/л, ГГТ — 53 Ед/л, ЩФ — 94 Ед/л, ПТИ — 92%, глюкоза крови — 4,8 ммоль/л.

Маркеры гепатитов: anti-HCV IgM(+), IgG(+), HBsAg(-), anti-HBs(-), HCV RNA (+), 1b генотип, вирусная нагрузка 1.200.000 МЕ/мл.

УЗИ органов брюшной полости: Печень: правая доля — 152 мм, левая — 95 мм, эхогенность повышена. Внутривеночные протоки не расширены. Воротная вена — 11 мм, селезеночная — 6,0 мм. Холедох — 6,7 мм. Желчный пузырь: 52x30 мм, стенки несколько уплотнены. Поджелудочная железа: 28x16x17 мм, эхогенность обычная. Селезенка: 112x46 мм, обычная.

Данные фиброэластометрии: показатель эластичности печеночной ткани 7,8 кПа. *Заключение:* соответствуют F1 стадии по шкале METAVIR.

*Заключение:* хронический гепатит С. Индекс фиброза F1 (по шкале METAVIR).

Информированное согласие на проведение противовирусной терапии получено. Была начата терапия ПегИНФ-2а в дозе 180 мкг. 1 раз в неделю п/к. в сочетании с рибавирином в суточной дозе 1200 мг. (рост 176 см., вес 82 кг). Спустя 12 недель лечения активность АлАТ и АсАТ нормализовалась, вирусная нагрузка снизилась до  $<1000$  МЕ/мл. После 24 недель терапии HCV RNA в сыворотке крови не определялась. Лечение противовирусными препаратами было продолжено до 48 недель и, в последующем, завершено.

За время проводимой терапии у пациента на 2-й неделе лечения отмечался гриппоподобный синдром, симптоматика которого исчезла через 3 недели. На 7-й неделе лечения незначительная лейкопения, однако, доза ПегИНФ-2а не снижалась. За время проводимой

терапии пациент похудел на 5 кг. Остальных вышеописанных побочных эффектов интерферонотерапии не отмечалось.

Содержание цитокинов в сыворотке крови и показателя эластичности печеночной ткани по результатам фиброэластометрии до начала лечения и спустя 24 недели после лечения указано в *таблице 4*.

Таким образом, исчезновение репликации ВГ С и нормализация ферментов печени на 24 неделе лечения больной ХГ С с генотипом 1b ПегИНФ- $\alpha$ -2а и рибавирином, сопровождалось значительным снижением показателей TGF- $\beta$ 1 и ТИМП-1 в сыворотке крови и незначительным уменьшением индекса эластичности печеночной ткани (по шкале METAVIR) по результатам повторной фиброэластометрии печени.

---

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Маевская, М.В. Лечение больных хроническим гепатитом С с исходно нормальным уровнем активности аланинаминотрансферазы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005. Т. XV, № 2. С. 21–25.
2. Маммаев, С.Н. Функциональная активность системы мононуклеарных фагоцитов у больных хроническими вирусными гепатитами: дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 243 с.
3. Павлов, Ч.С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 252 с.
4. Рамазанов Ш.Р. Показатели метаболизма железа и системы цитокинов у больных хроническим гепатитом С: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Махачкала, 2009. 20 с.
5. Dreier R. [et al.] Paracrine interactions of chondrocytes and macrophages in cartilage degradation: articular chondrocytes provide factors that activate macrophage-derived pro-gelatinase B (pro-MMP-9) // J. Cell Science. 2001. V. 114. P. 3813–3822.
6. Dinarello C. Inflammatory Cytokine Antagonist. Philadelphia, 1994. P. 1–20.
7. David R. Nelson, Constantine G.M., Tomoyoshi O. [et al.] Intrahepatic hepatitis C virus-specific cytotoxic T-lymphocyte activity and response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C // Hepatology. 1998. V. 28, N 1. P. 225–230.
8. Cacciarelli T.V., Martinez O.M., Gish R.G. [et al.] Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and post-treatment with interferon — alfa // Hepatology. 1996. V. 24, N1. P. 6–9.

---

© Надирова Зайнаб Абулмуслимовна ( zaunab\_nadirova@mail.ru ), Далгатова Асера Арабхановна ( d.asera.a@mail.ru ), Горелова Виктория Геннадьевна ( dgma@list.ru ), Ибрагимова Эльмира Ибрагимовна ( ibragim85@mail.ru ), Далгатова Гюзель Арабхановна ( d.guzel.a@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»