

Как видно из таблицы 3, через 3 и 6 месяцев после окончания иммунокоррекции глюкозаминилмураилдипептидом изменений изучаемых параметров иммунограммы, по сравнению с исходными значениями, не выявлялось. К 12 месяцу мониторинга стало значимым наблюдаемое ранее в виде тенденции повышение CD3⁺4⁺25⁺- (p_% = 0,008, p_{абс.} = 0,033), НКТ-лимфоцитов (p_% = 0,008, однако только по относительному количеству). К 24 месяцу наблюдения отмечалось снижение абсолютного НКТ-клеток (p = 0,010), количество активированных CD3⁺4⁺25⁺-клеток вернулось к уровню на начало наблюдения, а абсолютное число CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов стало ниже, хотя и не выходило за пределы референтных значений (p = 0,037).

На основании проведенных исследований можно сделать следующие **выводы**:

1. У пациентов с РГИ в стадии клинической ремиссии в сравнении со здоровыми лицами отклонения в содержании минорных субпопуляций лимфоцитов характеризовались увеличением относительного и абсолютного содержания клеток, экспрессирующих активационные маркеры (CD3⁺4⁺25⁺, CD3⁺HLA-DR⁺) на 106–250 % (p %, абс. < 0,001) и 80–100 % (p %, абс. < 0,001) соответственно, абсолютного числа НКТ (на 29 %, p = 0,011). Наиболее часто обнаруживалось повышение CD3⁺4⁺25⁺- (82 % наблюдений), CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов (59 %), что свидетельствует о сохранении признаков активации клеточных факторов иммунитета в период ремиссии заболевания.

2. Повышенное содержание минорных субпопуляций лимфоцитов CD3⁺4⁺25⁺ и CD3⁺HLA-DR⁺ у пациентов с РГИ сохранялось даже после противовирусной терапии ациклическими нуклеозидами.

3. На фоне иммунокоррекции глюкозаминилмураилдипептидом у пациентов с РГИ наблюдается повышение содержания иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов: относительного и абсолютного количества CD3⁺4⁺25⁺- и относительного числа НКТ-клеток (p_% = 0,008, p_{абс.} = 0,033 и p_% = 0,008 соответственно в сравнении с данными иммунограммы на начало наблюдения), но их появление по времени отстает от клинической динамики и максимальная выраженность развивается через 12 месяцев наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романива, О. А. Клинико-иммунологическая эффективность применения ликопада по пролонгированной схеме у пациентов с герпес-вирусной инфекцией / О. А. Романива, И. А. Новикова // Рецепт. — 2013. — № 5(19). — С. 54–62.
2. Халдин, А. А. Простой герпес: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. А. Халдин, Д. В. Игнатъев, А. Н. Васильева // Consilium medicum (дерматология). — 2009. — № 1. — С. 35–36.
3. Belkaid, Y. Natural regulatory T cells in infectious disease / Y. Belkaid, B. T. Rouse // Nat. Immunol. — 2005. — Vol. 6. — P. 353–360.
4. Piret, J. Resistance of Herpes Simplex Viruses to Nucleoside Analogues: Mechanisms, Prevalence and Management / J. Piret, G. Boivin // Antimicrob. Agents and Chemother. — 2011. — Vol. 55, № 2. — P. 459–472.
5. CD4⁺CD25⁺T Cells Regulate Virus-specific Primary and Memory CD8⁺T Cell Responses / S. Suvas [et al.] // The Journal of Experimental Medicine. — 2003. — Vol. 198, № 6. — P. 889–901.

УДК 616.36-002-08

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НВВ-ИНФЕКЦИИ

Романова Е. И.

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Серологические маркеры перенесенной или текущей НВВ-инфекции определяются примерно у трети человеческой популяции. По приблизительным подсчетам в настоящее время вирусом инфицировано более 2 млрд человек, из них 350–400 млн человек — больные хронической формой инфекции [1]. Спектр проявлений хронической НВВ-инфекции и варианты ее естественного течения чрезвычайно разнообразны: от бессимптомного носительства до прогрессирующего хронического гепатита В (ХГВ), который может привести к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК).

Цель

Оценка эффективности разных схем лечения хронического вирусного гепатита В, выбор предпочтительной терапевтической стратегии в лечении разных форм НВВ-инфекции.

Материал и методы исследования

Проведен анализ эффективности лечения хронических форм НВВ-инфекции препаратами ПегИФН, аналогами нуклеоз(т)идов 32 пациентов.

Оценка тяжести патологического процесса в печени до начала терапии:

— оценка тяжести поражения печени должна включать контроль биохимических показателей, в т. ч. АСТ, АЛТ, гамма-ГТП, ЩФ, уровень билирубина, альбумина, плазмы и глобулинов, общий анализ крови, протромбиновое время и УЗИ печени;

— выявление ДНК HBV и определение ее уровня на основе полимеразной цепной реакции в режиме реального времени;

— исключить другие возможные причины хронического заболевания печени, включая коинфекцию HDV, HCV и ВИЧ. Необходимо также принимать во внимание наличие таких сопутствующих заболеваний, как алкогольные, аутоиммунные и метаболические поражения печени, сопровождающихся стеатозом и стеатогепатитом;

— проведение биопсии печени для определения степени воспаления, некроза и фиброза. Кроме того, растет интерес к использованию неинвазивных методов, позволяющих оценить выраженность фиброза в печени. Эти методы, основанные на определении серологических параметров или проведении непрямо́й эластографии, могут использоваться вместо или как дополнение к биопсии.

Цель терапии. Цель терапии гепатита В — повысить качество и продолжительность жизни путем предотвращения прогрессирования болезни в цирроз, декомпенсации цирроза, развития терминального поражения печени, ГЦК. Эта цель может быть достигнута при стойком подавлении репликации HBV. Параллельное подавлению репликации вируса уменьшение гистологической активности ХГВ снижает риск цирроза печени и ГЦК, особенно у пациентов не имеющих цирроза печени. Однако добиться полной эрадикации вируса невозможно в связи с присутствием ковалентно замкнутой кольцевидной ДНК вируса в ядрах гепатоцитов. Кроме того, ДНК HBV встраивается в геном хозяина и может способствовать онкогенезу и развитию ГЦК [2].

Критерии эффективности терапии. Терапия должна обеспечить такую степень подавления вируса, которая ведет к нормализации биохимических показателей, улучшению гистологической картины и предотвращению осложнений. В идеале лечение должно приводить к исчезновению HBsAg, которое при использовании противовирусных средств, доступных в настоящее время, достигается нечасто.

Среди *ответов на терапию* можно выделить биохимический, серологический, вирусологический и гистологический [3]. Эти варианты ответа на терапию следует оценивать несколько раз во время и после лечения.

Биохимический ответ определяется как снижение значения АЛТ до нормального уровня. В связи с тем, что активность АЛТ часто колеблется, для подтверждения стойкого биохимического ответа требуется наблюдение не менее 1 года после окончания терапии с определением активности АЛТ каждые 3 месяца.

Серологический ответ по HBeAg оценивается только у пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ и определяется как исчезновение HBeAg и сероконверсия с появлением анти-HBe.

Серологический ответ по HBsAg оценивается у всех пациентов с ХГВ и определяется как исчезновение HBsAg и сероконверсия с появлением анти-HBs.

Вирусологический ответ на терапию ИФН/ПЭГ-ИФН: Вирусологическим ответом считается концентрация ДНК HBV < 2000 МЕ/мл. Обычно этот показатель оценивается через 6 месяцев и в конце лечения, а также через 6 и 12 месяцев после окончания лечения;

Стойким вирусологическим ответом после окончания терапии считается уровень ДНК HBV < 2000 МЕ/мл не менее 12 месяцев после прекращения лечения.

Вирусологический ответ на нуклеозидные/нуклеотидные аналоги:

— первичное отсутствие ответа определяется как снижение концентрации ДНК HBV < 1 log 10 МЕ/мл от первоначального через 3 месяца после начала терапии;

— вирусологический ответ определяется как отсутствие ДНК HBV по данным высокочувствительной ПЦР. Этот ответ обычно оценивается каждые 3–6 месяцев.

Гистологический ответ определяется как снижение активности воспалительно-некротического процесса (≥ 2 баллов по шкале NAI или системе Ishak) без усиления выраженности фиброза по сравнению с исходными данными.

Полный ответ определяется как стойкий вирусологический ответ после окончания лечения в сочетании с исчезновением HBsAg.

Показания к терапии

Показания терапии при HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном ХГВ не различаются. Для принятия решения о начале терапии используются главным образом три критерия: уровень ДНК HBV в сыворотке, активность АЛТ, тяжесть поражения печени

Лечение следует начинать при уровне ДНК HBV > 2000 МЕ/мл, активности АЛТ, превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), если наблюдается умеренно либо сильно выраженный воспалитель-

но-некротический процесс и (или) по крайней мере умеренный фиброз, оцениваемые по результатам биопсии (или других неинвазивных методов). При наличии указанных вирусологических и гистологических критериев лечение должно быть начато даже при нормальной активности АЛТ [4].

Эффективность современных схем терапии

В настоящее время для лечения ХГВ могут использоваться ИФН, ПегИФН и шесть АН. Применяются нуклеозидные (ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин, энтекавир) и нуклеотидные аналоги (адефовир и тенофовир).

Результаты исследования и их обсуждение

В группе наблюдаемых пациентов с различными формами HBV-инфекции из 32 человек ПегИФН получали 4 человека, ламивудин — 18 человек, тенофовир — 10 человек. У 8 пациентов определен генотип вируса гепатита В: у троих — генотип D3, у двоих — генотип D2, у троих — генотип A2.

Все пациенты с хроническим вирусным гепатитом В, получавшие ПегИФН (3 женщины и 1 мужчина), были позитивны по HBe Ag, имели умеренную биохимическую активность и высокую вирусную нагрузку. Сроки приема препарата колебались от 12 до 48 недель. Одному пациенту через 12 недель терапия была отменена в связи с отсутствием биохимического и вирусологического ответов, отсутствием сероконверсии. У двух пациентов, получающих ПегИФН в течение 24 недель удалось достичь биохимического ответа и сероконверсии по HBeAg, но не был достигнут вирусологический ответ. У 1 пациента через 12 недель приема препарата достигнут биохимический, вирусологический ответы, достигнута сероконверсия по HBeAg, а через 48 недель достигнута сероконверсия и по HBsAg, которая сохранялась через 6, 12, 18 и 24 месяцев после отмены терапии, что позволило констатировать полный ответ.

В группе пациентов, получающих в качестве противовирусной терапии ламивудин (18 человек): женщин — 5, мужчин — 13 человек. В возрасте до 10 лет наблюдался 1 человек, 10–20 лет — 2, 20–30 лет — 1, 30–40 лет — 5, 40–50 лет — 4, 50–60 лет — 4 и старше 60 лет — 2 человека.

Диагноз хронический гепатит вне биохимической активности — у 3 человек, хронический гепатит с минимальной биохимической активностью — у 6 человек, с умеренной биохимической активностью — у 5 человек, с высокой биохимической активностью — у 2 человек. У 2 пациентов на момент старта ПВТ выставлен диагноз: цирроз печени вирусной этиологии В, класс тяжести А по Чайлд-Пью. Из 18 наблюдаемых пациентов HBe-позитивными были 12 человек, HBe-негативными — 6 человек. В группе HBe-позитивных пациентов диагноз хронический вирусный гепатит В вне биохимической активности выставлен у 2 человек, с минимальной биохимической активностью — у 4 человек, с умеренной биохимической активностью — у 4 человек, с высокой биохимической активностью у 1 пациента. Один HBe-позитивный пациент наблюдался с диагнозом цирроз печени вирусной этиологии В, класс тяжести А по Чайлд-Пью.

У двух пациентов, получающих ПВТ ламивудином, зарегистрирована первичная резистентность к препарату, что проявилось отсутствием биохимического, серологического и вирусологического ответов спустя 12 недель, что послужило поводом для прекращения терапии. У 16 человек отмечен биохимический, серологический и вирусологический ответ на 12, 24 неделе лечения. У 2 пациентов терапия прекращена спустя 48 недель лечения в связи с развитием резистентности, что проявилось т.н. вирусологическим прорывом. Еще у 4 пациентов терапия отменена по той же причине спустя 60 недель и 72 недели. У обоих пациентов, получающих ПВТ с выявленным циррозом через 30 и 48 недель констатирована ГЦК (гепатоцеллюлярная карцинома), что послужило причиной смерти.

Таким образом, из 18 пациентов, получавших ПВТ ламивудином, у 10 она была отменена в связи с неэффективностью и развитием резистентности в те или иные сроки, что подтверждает наличие низкого генетического барьера ламивудина.

Противовирусную терапию тенофовиром на сегодняшний день получают 10 человек. У одного пациента на момент старта установлен диагноз цирроза печени вирусной этиологии В, класс тяжести В по Чайлд-Пью, у одного пациента — диагноз затяжное течение острого вирусного гепатита В. У остальных пациентов установлен диагноз хронического вирусного гепатита В: вне биохимической активности — 2 человека, с минимальной биохимической активностью — 3 человека, с умеренной биохимической активностью — 3 человека. Из 10 пациентов, стартовавших терапию тенофовиром 7 пациентов серопозитивны по HBeAg и 3 серонегативны по HBeAg.

У 6 пациентов через 3 месяца приема терапии достигнут биохимический ответ, через 6 месяцев — у всех пациентов. Из 7 серопозитивных по HBeAg пациентов сероконверсия достигнута через 3 месяца у 5 пациентов, и через 6 месяцев у 7 пациентов. Вирусологический ответ через 3 месяца достигнут у 7 человек из 10 пациентов (отсутствие ДНК по результатам ПЦР), у 3 пациентов — частичный вирусологический ответ. Через 6 месяцев у всех пациентов достигну полный вирусологический ответ. Пациент с циррозом печени умер от осложнений (кровотечение из ВРВП), остальные 9 пациентов продолжают терапию тенофовиром.

Выводы:

1) учитывая опыт применения ламивудина в качестве противовирусной терапии HBV-инфекции следует отметить его малую эффективность в связи с высокой частотой развития резистентности к препарату (в сроки от 6 мес. до 1,5 лет) у 12 человек из 18 (67%).

2) в качестве лекарственных средств первой линии (выбора) для лечения HBV-инфекции необходимо рассматривать тенофовир (нуклеотидный аналог с высоким порогом развития резистентности; наибольшая эффективность с точки зрения достижения авиремии как у HBe-положительных, так и HBe-негативных пациентов (сероконверсия через 6 месяцев у 7 HBe-положительных пациентов из 7 получающих тенофовир).

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданов, К. В. Новые рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита В: прогнозируем эффективность терапии, следуя «дорожной карте» / К. В. Жданов // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. — 2008. — Т. 1, № 1. — С. 49–56.
2. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени: лечение хронического гепатита В // Journal of Hepatology. — 2005. — Т. 57. — С. 167–185.
3. Жданов, К. В. Современные аспекты лечения больных хроническим гепатитом В, положительных по HBeAg и ранее не получавших противовирусную терапию / К. В. Жданов // Фарматека. — 2007. — № 13. — С. 94–101.
4. Данилов, Д. Е. Тактика ведения пациентов с хроническим вирусным гепатитом В / Д. Е. Данилов, И. А. Карпов // Здоровоохранение. — 2012. — № 5.

УДК 614.8:616-001

КОНТРОЛЬ РАВНОВЕСИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Рубахова В. М.

**Государственное научное учреждение
«Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»
г. Минск, Республика Беларусь**

Введение

Реабилитационные тренажеры с биологической обратной связью применяются в настоящее время для восстановления нарушенной функции равновесия при ряде патологических состояний, сопровождающихся дисфункциональными проявлениями вестибулярной системы. Подобные состояния сопряжены с риском развития травм у пациентов. Травмы в результате головокружения и нарушения равновесия наиболее часты в пожилом и старческом возрасте. По данным Всемирной организации здравоохранения, после тяжелых травм 20 % больных в таком возрасте умирает в течение года, 40 % — не могут передвигаться самостоятельно, более 80 % — не способны вернуться к прежней физической активности полностью.

Цель

Разработка методик восстановления нарушенного контроля рефлексов положения у пациентов пожилого возраста после черепно-мозговой травмы различной степени тяжести

Материал и методы исследования

Работа выполнена в клинко-электрофизиологической лаборатории кафедры неврологии и нейрохирургии БелМАПО (заведующий доктор медицинских наук, профессор В. В. Пономарев) на базе неврологических отделений 5-й клинической больницы г. Минска. Исследование проведено на стабیلлографической платформе, сконструированной старшим научным сотрудником Объединенного Института машиностроения НАН Беларуси В. А. Дубовским при участии сотрудников лаборатории нейрофизиологии Института физиологии НАН Беларуси. Устройство запатентовано в Республике Беларусь как «Устройство для самобалансировки», а также в Российской Федерации как «Способ оценки способности человека целенаправленно управлять перемещениями центра тяжести своего тела».

В соответствии с учрежденным протоколом исследований анализировали процесс поддержания пациентом вертикальной позы. Суть стабیلлографических реабилитационных методик сводилась к тренировке двигательных навыков. Вербальный контроль, когда пациент, при изменении положения тела в пространстве, реагирует на характерные звуковые сигналы, позволяет расширить возможности стабیلлографии и успешно использовать метод у людей с ослабленным зрением.

Для унификации исследований нахождение на платформе составляет не менее 60 с и зависит от состояния пациента, его возраста, пола, стадии заболевания, субъективного отношения к исследованию. Устойчивость на платформе выражается в расчетных показателях, которые колеблются от 0 до 1 Единицы. Динамика расчетных показателей позволяет количественно оценить эффективность проводимой терапии и характер развития патологического процесса, влияющего на контроль функции равновесия [1].