

КАЛЬЦИЕВЫЙ ГОМЕОСТАЗ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

В. И. ОБЫДЕНКОВ, И. Н. ТОТРОВ,
З. В. ХЕТАГУРОВА

Изучение кальциевого гомеостаза у 120 больных с первичным ОА показало повышение уровня ПТГ у этих больных.

Определялось достоверно высокое ($p < 0,01$) содержание паратиреоидного гормона в общей группе больных ОА в сравнении с контрольной группой ($53,36 \pm 1,06$ пг/мл и $46,47 \pm 2,36$ пг/мл соответственно).

В группе больных с ОА с проявлениями гонартроза содержание ПТГ было достоверно повышено в сравнении с КГ ($p < 0,01$). У больных с ОА с поражением тазобедренного сустава также обнаружено достоверное повышение ПТГ ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой.

По-видимому, это является причиной кальцификации хряща и изменения его эластичности, что приводит к его разрушению.

У больных с ОА выявлена нормальная концентрация Ca^{2+} в крови при повышенном содержании ПТГ в сыворотке крови.

Нарушение кальциевого гомеостаза у больных с остеоартрозом связано с действием паратиреоидного гормона, который являясь регулятором кальциевого обмена, компенсаторно повышается.

Нарушение кальциевого гомеостаза у больных остеоартрозом приводит к кальцификации хряща, что вызывает нарушение его функции. Микротравматизации хряща усугубляют его состояние и приводят к прогрессированию заболевания.

Ключевые слова: остеоартроз, паратиреоидный гормон, гиперпаратиреозидизм

CALCIUM HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

OBYDENKOV V. I., TOTROV I. N.,
KHETAGUROVA Z. V.

The study of calcium homeostasis in 120 patients with primary OA showed an increase in PTH levels in these patients.

High ($p < 0,01$) content of parathyroid hormone in total group of OA patients compared to the control group ($53,36 \pm 1,06$ pg/ml and $46,47 \pm 2,36$ pg/ml respectively) was determined significantly.

In the group of OA patients with gonarthrosis manifestations PTH content was significantly elevated in comparison with the CG ($p < 0,01$). In OA patients with coxofemoral joint lesions a significant increase of PTH ($p < 0,05$) in comparison with the control group was also found.

Apparently, this is the cause of cartilage calcification and alters its elasticity, which leads to its destruction.

In OA patients normal Ca^{2+} concentration in blood at elevated PTH levels in blood serum was revealed.

Disturbance of calcium homeostasis in patients with osteoarthritis is connected with the action of parathyroid hormone, which, being a regulator of calcium metabolism, increases compensatory.

Disturbance of calcium homeostasis in patients with osteoarthritis leads to calcification of cartilage that causes a disturbance of its functions. Cartilage micro-traumas aggravate its condition and lead to the progression of the disease.

Key words: osteoarthritis, parathyroid hormone, hyperparathyroidism

© Коллектив авторов, 2013

УДК 616.36-002:616.155.14

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2013.08005>

ISSN – 2073-8137

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТОКСИНЕМИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ, ПРИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С И ПУТИ ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Н. И. Гейвандова, А. В. Ягода, Е. М. Бондаренко

Ставропольский государственный медицинский университет

Гейвандова Наталья Иогановна,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
госпитальной терапии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 89624452246; e-mail: ngeyvandova@yandex.ru

Ягода Александр Валентинович,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
госпитальной терапии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 89064907330; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

Бондаренко Екатерина Михайловна,
ассистент кафедры госпитальной терапии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 89188600180; e-mail: katrinbondarenko@yandex.ru

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) представляет собой важную медико-социальную проблему. Заболевание ассоциировано с высокой распространенностью, возможностью развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [8, 21].

«Золотым» стандартом лечения хронического гепатита С является комбинированная противовирусная терапия (ПВТ) препаратами пегилированного интерферона- α (ПегИФН- α) в сочетании с рибавирином. В то же время в ходе ПВТ наблю-

даются многочисленные нежелательные явления (НЯ), создающие значительные трудности для врача и пациента. Гематологические нарушения различной степени выраженности, проявляющиеся анемией, нейтропенией и тромбоцитопенией, занимают одно из лидирующих положений в спектре НЯ, сопровождающих противовирусную терапию [10, 14]. В меньшей степени из этих побочных эффектов изучена нейтропения и, в частности, клиническое значение вызываемых ею негативных последствий. При лечении ПегИФН- α нейтропения развивается в 17–34 % случаев чаще, чем при использовании коротких ИФН- α . Это связывают с более длительным воздействием ПегИФН- α на костный мозг [6, 7, 12]. ИФН- α вызывает нейтропению как за счет прямой миелотоксичности, так и индуцируемыми аутоиммунными реакциями [15].

Следствием развития нейтропении у пациента, получающего ПВТ, может быть повышение сывороточных уровней эндотоксина. В 1952 году O. Westphal и O. Luderitz расшифровали биохимическую формулу эндотоксина и поставили знак равенства между терминами «эндотоксин» и «липополисахарид» [18]. Главными акцептирующими ЛПС клетками крови являются полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, тромбоциты. Гранулоциты человека представляют важную эндотоксин-связывающую систему, участвующую в сложных процессах иммобилизации, транспорта и выведения ЛПС из организма. Связывание эндотоксина гранулоцитами и макрофагами, с одной стороны, индуцирует развитие комплекса защитных реакций, а с другой – продукцию цитокинов и цитокинопосредованную деструкцию различных органов и тканей [2, 19]. Таким образом, повышение уровня эндотоксина на фоне развивающейся нейтропении может приводить к значительному снижению защитных свойств иммунной системы. Однако клиническое значение повышенных показателей эндотоксинемии при проведении ПВТ не определено, а также не выяснены её возможные негативные последствия.

Целью исследования явилось изучение уровня сывороточного эндотоксина на фоне нейтропении у пациентов с ХВГС, получающих противовирусную терапию, и определение путей фармакологической коррекции эндотоксинемии.

Материал и методы. Развитие нейтропении в ходе ПВТ проанализировано у 101 больного хроническим вирусным гепатитом С – 38 женщин и 63 мужчин. Возраст пациентов колебался от 18 до 62 лет ($37,6 \pm 0,7$ лет). 62 пациента (61,4 %) имели 1 генотип HCV, у остальных определялся не-1 (2 и 3 генотип HCV). Средний уровень виремии составил $4,9 \pm 1,2 \log_{10}$. Ни у одного из пациентов не диагностировалась стадия цирроза печени.

Всем пациентам назначалась комбинированная ПВТ препаратами ИФН- α и рибавирином. Из них 83 больных получали ПегИФН- α 2а (Пегасис), а 18 – препараты ИФН- α короткого действия. Длительность терапии зависела от генотипа HCV – 24 недели при 2 и 3 генотипах и 48 недель при генотипе 1.

Содержание эндотоксина в сыворотке крови определяли хромогенным методом Hbt LAL «Nycult Biotech» (Нидерланды). Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев в возрасте от 21 до 42 лет.

Результаты были статистически обработаны с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel», «Biostat», «STATISTICA 6,0». При сравнительном анализе параметров групп с нормальным распределением использовали вычисление критерия Стьюдента, для групп с ненормальным распределением – критерия Манна – Уитни. Для выявления корреляционной зависимости вычисляли коэффициент Спирмена.

Результаты и обсуждение. Общее количество лейкоцитов и число нейтрофилов до начала противовирусной терапии больных ХВГС было нормальным. Имеются данные, что у больных гепатитом С отмечается исходно более низкое количество нейтрофилов, чем в группе контроля [5]. При этом содержание нейтрофилов ниже 2900 кл/мкл на старте терапии рекомендовали использовать как предиктор развития серьезной нейтропении во время лечения [11].

Уже через 2 недели ПВТ количество нейтрофилов начинало снижаться, достигая минимальных значений к 12-й неделе, затем уровень нейтропении стабилизировался до 24-й недели (рис.). Однако у пациентов с 1 генотипом уровень нейтрофилов на 48-й неделе был ниже, чем на 24-й ($p=0,015$).

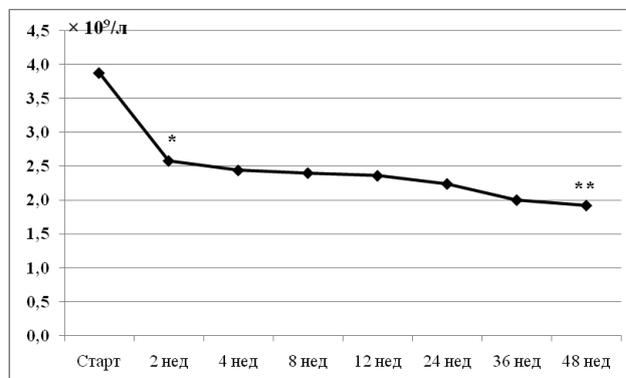


Рис. Снижение абсолютного количества нейтрофилов в динамике противовирусной терапии у больных ХВГС:

* – $p < 0,0001$ по сравнению с исходными показателями;
** $p = 0,015$ по сравнению с показателями на 24-й неделе

В ходе противовирусного лечения нейтропении II степени ($<1,5 \times 10^9 / \text{л}$) развилась у 62 больных (54 пациента, получавших Пегасис, и 8 – ИФН- α короткого действия). Снижение числа нейтрофилов (нейтропения III степени) $<1,0 \times 10^9 / \text{л}$ в ходе ПВТ наблюдалось чаще при терапии пегилированным препаратом (28,5 %), чем при применении коротких ИФН- α (8 %; $p=0,001$). Не было отмечено зависимости развития нейтропении от пола и возраста. Вместе с тем данные литературы свидетельствуют о возрастной склонности к развитию нейтропении в ходе ПВТ, что наблюдалось, в частности, у пациентов старше 60 лет [13].

У больных ХВГС до начала ПВТ уровни в крови эндотоксина не отличались от показателей здоровых. Не было установлено различий между показателями эндотоксина в зависимости от пола и возраста пациентов. В период проведения ПВТ начиная с 8-й недели на фоне развития нейтропении отмечалось увеличение содержания в крови эндотоксина у всех пациентов (табл. 1). Повышенная эндотоксинемия сохранялась до окончания лечения. При этом в случаях с развитием нейтропении (количество клеток $< 1,5 \times 10^9$ /л) уровень эндотоксина был достоверно выше, чем у пациентов без нейтропении (табл. 2). Достоверность данного различия в группах с разным уровнем нейтрофилов появлялась уже на 8-й неделе ПВТ и отмечалась в дальнейшем. Нарастание эндотоксинемии на фоне снижения абсолютного количества нейтрофилов ярко демонстрирует значение эндотоксин-нейтрализующей функции гранулоцитарных клеток. Доказательством данной взаимосвязи может служить выявленная нами обратная зависимость между уровнем эндотоксина и числом нейтрофилов ($R_s = -0,74$).

Таблица 1
Содержание эндотоксина (Ед/мл) в крови больных ХВГС на фоне противовирусной терапии Ме (Q1; Q3)

	До лечения	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	48 недель
Контроль (n=20)	0,15 (0,016; 0,68)					
ХВГС (n=101)	3,8 (0,66; 15,9)	5,2 (0,615; 3,212)	9,9 (3,528; 22,7)	16,6 (1,3; 30,1)	15,65 (1,7; 30,4)	10,5 (0,56; 13,3)
P ₁	0,00031	0,02	0,004	0,006	0,05	0,006
P ₂		0,10	0,006	0,003	0,007	0,02

Примечание: P₁ – по сравнению со здоровыми; P₂ – по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 2
Содержание эндотоксина (Ед/мл) в крови больных ХВГС на фоне противовирусной терапии в зависимости от развития нейтропении Ме (Q1; Q3)

	До лечения	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	48 недель
Больные с нейтропенией (n=62)	5,5 (0,71; 20,45)	6,764 (1,094; 20,2)	20,7 (6,6; 30)	2,25 (0,615; 27,65)	8 (0,59; 30,1)	11,3 (1,735; 15,75)
Больные без нейтропении (n=39)	2,5 (0,7; 7,85)	0,665 (0,04; 13,4)	0,8 (0,34; 3,91)	0,92 (0,3; 8,568)	0,56 (0,065; 1,34)	0,9 (0,515; 3,45)
P	0,27	0,08	0,005	0,04	0,01	0,04

Мнения о необходимости коррекции нейтропении у пациентов с ХВГС, получающих ПВТ, противоречивы. Из онкологической практики известно, что при нейтропении < 500 кл/мкл больным, получающим полихимиотерапию, необходимо назначение антибиотиков. Однако нейтропению, возникающую на фоне ПВТ, в диапазоне 1000–1500 кл/мкл чаще не ассоциируют с бактериальными осложнениями и не считают ее

коррекцию необходимой [6, 12, 17]. Существующие стандарты ПВТ рекомендуют при снижении уровня нейтрофилов < 750 кл/мкл дозу ПегИФН уменьшить на 50 %, а при снижении < 500 кл/мкл лечение прекратить. Вместе с тем отмечается, что именно нейтропения является самой частой причиной сокращения дозы интерферонов и снижения частоты устойчивого вирусологического ответа (УВО) в 10–20 % случаев [6].

Альтернативный снижению дозы интерферона путь – введение гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ), в частности филграстима – рекомбинантного человеческого Г-КСФ, полученного на основе *e.coli*. Г-КСФ индуцирует выработку и дифференцировку нейтрофилов из поздних клеток-предшественников, активизирует их фагоцитарную активность, мобилизует гемопоэтические (CD34+) клетки, часть из которых несет на себе рецептор Г-КСФ (CD114+). Имеются данные о дефекте синтеза эндогенного Г-КСФ у больных ХВГС, получающих ПВТ [1, 5]. Схемы введения филграстима у больных, получающих ПВТ, не разработаны.

28 пациентам с развившейся нейтропенией ($< 1 \times 10^9$ /л – 1000 кл/мкл) филграстим (Нейпомакс) назначали в начальной дозе 300 мкг 1 раз в неделю за 2 дня до или через 2 дня после введения ИФН- α . Филграстим вводили с 4-й по 12-ю неделю – в зависимости от сроков развития нейтропении. Далее доза и режим введения подбирались индивидуально: 2 пациента получали препарат по 300 мкг 2 раза в неделю, 10 больных – 300 мкг 1 раз в неделю, 16 – 300 мкг 1 раз в 2 недели. На фоне назначения филграстима достоверно уменьшался уровень эндотоксинемии ($p < 0,05$) и улучшалось самочувствие пациентов, определяемое по шкале Бека. Инфекционные осложнения у больных, получавших Г-КСФ, не были отмечены ни в одном случае. Введение филграстима позволило сохранять уровень нейтрофилов не ниже $1,0–1,5 \times 10^9$ /л и тем самым предотвращать необходимость снижения дозы интерферонов.

Сведения о подобных исследованиях единичны. В работе J. Koigala и соавт. [9] пациентам, получавшим Пегасис, филграстим назначали при нейтропении ниже 1000 кл/мкл в среднем через 13 (2–40) недель – 300 мкг 1 раз в неделю, продолжая введение препарата в зависимости от достигнутого уровня нейтрофилов. При необходимости дозу филграстима приходилось увеличивать до 480 мкг, а в случаях хорошего ответа – снижать до 150 мкг. При этом ни у одного из больных не развились инфекционные осложнения, связанные с нейтропенией, и ни один пациент в группе получающих Г-КСФ не прекратил досрочно противовирусную терапию. Сделан вывод, что целью терапии должно быть достижение уровня нейтрофилов 1000 кл/мкл, а не стартового уровня [9]. В другом исследовании при развитии нейтропении < 1000 кл/мкл сохранение дозы ПегИФН на фоне введения филграстима 150–300 мкг 2 раза в неделю чаще приводило к

УВО, чем в случаях редуцирования дозы интерферона – 30 % против 21 % [20].

Назначение филграстима повышает стоимость терапии, поэтому целесообразность длительного его назначения некоторыми авторами подвергается сомнению. Однако приверженность к ПВТ и достижение успеха всё же выше у пациентов без гематологических нарушений (58 % против 25 %) [11]. Фармакоэкономическое исследование показало, что применение Г-КСФ в дозе 300 мкг 1 раз в неделю является рентабельным у пациентов с генотипом 1 HCV и нейтропенией, но не у больных с генотипами 2 и 3, особенно при введении в первые 12 недель, так как именно в этот период вынужденное сокращение дозы противовирусных препаратов оказывает наибольшее влияние на частоту формирования УВО [3, 4]. Здесь следует отметить, что именно в эти сроки нами было отмечено снижение количества нейтрофилов и нарастание ассоциированного с нейтропенией уровня эндотоксинемии.

Литература

1. Гейвандова, Н. И. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и развитие нейтропении при противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С (ХВГ С) / Н. И. Гейвандова, А. В. Ягода, Е. М. Бондаренко, С. Ш. Рогова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2010. Приложение № 35. – Т. XX, № 1. – С. 30.
2. Пермяков, Н. К. Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита / Н. К. Пермяков, М. Ю. Яковлев, В. Н. Галанкин // Архив патологии. – 1989. – Т. 51, № 5. – С. 3–11.
3. Chapko, M. K. Cost-effectiveness of growth factors during hepatitis C anti-viral therapy / M. K. Chapko, J. A. Dominitz // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 24 (7). – P. 1067–1077.
4. Davis, G. L. Early virologic response to treatment with peginterferon-alfa plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / G. L. Davis, G. B. Wong, J. G. McHutchinson [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 645–652.
5. Durante-Mangoni, E. Defective synthesis of granulocyte-colony stimulating factor in pegylated interferon-alfa treated chronic hepatitis C patients with declining leukocyte counts / E. Durante-Mangoni, P. Iardino, R. Utili [et al.] // Antivir. Ther. – 2006. – Vol. 11(5). – P. 637–640.
6. Fried, M. W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M. W. Fried., M. L. Schiffman, R. Reddy [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 975–982.
7. Fukuda, A. Effects of interferon-alfa on peripheral neutrophil counts and serum granulocyte colony-stimulating factor levels in chronic hepatitis C patients / A. Fukuda, H. Kobayashi, K. Teramura [et al.] // Cytokines, cellular & molec. Ther. – 2000. – Vol. 6, № 3. – P. 149–154.
8. Ghany, M. G. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update / M. G. Ghany, D. B. Strader, D. L. Thomas, L. B. Seeff // Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P. 1335–1374.
9. Koirala, J. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Dosing in Pegylated Interferon Alpha-Induced Neutropenia and its Impact on Outcome of Anti-HCV Therapy / J. Koirala, S. D. Gandotra, S. Rao [et al.] // J. Viral. Hepat. – 2007. – Vol. 14(11). – P. 782–787.
10. Kowdley, K. V. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy / K. V. Kowdley // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39 (suppl. 1). – P. 3–8.
11. Lebray, P. The impact of haematopoietic growth factors on the management and efficacy of antiviral treatment in patients with hepatitis C virus / P. Lebray, B. Nalpas, A. Vallet-Pichard [et al.] // Antivir. Ther. – 2005. – Vol. 10(6). – P. 769–776.
12. Manns, M. P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial / M. P. Manns, J. G. McHutchison, S. C. Gordon [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.
13. Nudo, C. G. Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C / C. G. Nudo, P. Wong, N. Hilzenrat, M. Deschenes // Can. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 20(9). – P. 589–592.
14. Patel, K. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C / K. Patel, A. J. Muiz, J. G. McHutchison // BMJ. – 2006. – Vol. 332. – P. 1013–1017.
15. Peck-Radosavljevic, M. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha / M. Peck-Radosavljevic, M. Wichlas, M. Homoncik-Kraml [et al.] // Gastroenterol. – 2002. – Vol. 123. – P. 141–151.
16. Sarrazin, C. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection / C. Sarrazin, C. Hézode, S. Zeuzem, J.-M. Pawlotsky // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56, S. 1. – P. 88–100.
17. Soza, A. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C / A. Soza, J. E. Everhart, M. J. Ghany [et al.] // Hepatology. – 2002. – Vol. 36, № 5. – P. 1273–1279.
18. Westphal, O. The story of endotoxin / O. Westphal, O. Luderitz, C. Galanos [et al.] // Proc. 2-rd Internat. Conf. Adv. Immunopharm. – 1975. – P. 13–37.
19. Wheeler, M. D. Glycine-gated chloride channels in neutrophils attenuate calcium influx and superoxide production / M. D. Wheeler, R. F. Stachlewitz, S. Vamachina [et al.] // Faseb J. – 2000. – Vol. 14, № 3. – P. 476–484.
20. Zacharakis, G. G-CSF in safe and improves adherence and SVR in HCV patients with genotype 1 who develop Peg-IFNa-2b related severe neutropenia / G. Zacharakis, J. Koskinas, J. Sidiropoulos [et al.] // Dig. Dis. Week. – 2006. – Abstr. – T. 1828.
21. Zeuzem, S. Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives / S. Zeuzem // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – № 5. – P. 610–622.

References

1. Geyvandova N.I., Yagoda A.V., Bondarenko Ye.M., Rogova S.Sh. *Russ. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* – *Russian journal of gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;20(1):30.
2. Permyakov N.K., Yakovlev M.Yu., Galankin V.N. *Arkhiv patologii.* – *Archives of pathology.* 1989;51(5):3-11.
3. Chapko M.K., Dominitz J.A. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006;24(7):1067-1077.
4. Davis G.L., Wong G.B., McHutchinson J.G. [et al.]. *Hepatology.* 2003;(38):645-652.
5. Durante-Mangoni E., Iardino P., Utili R. [et al.]. *Antivir. Ther.* 2006;11(5):637-640.
6. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy R. [et al.]. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:975-982.
7. Fukuda A., Kobayashi H., Teramura K. [et al.]. *Cytokines, cellular & molec. Therapy.* 2000;6(3):149-154.
8. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. *Hepatology.* 2009;49:1335-1374.
9. Koirala J., Gandotra S.D., Rao S. [et al.]. *J. Viral. Hepat.* 2007;14(11):782-787.
10. Kowdley K.V. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005;39:3-8.
11. Lebray P., Nalpas B., Vallet-Pichard A. [et al.]. *Antivir. Ther.* 2005;10(6):769-776.
12. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. [et al.]. *Lancet.* 2001;358:958-965.
13. Nudo C.G., Wong P., Hilzenrat N., Deschenes M. *Can. J. Gastroenterol.* 2006;20(9):589-592.
14. Patel K., Muiz A.J., McHutchison J.G. *BMJ.* 2006;332:1013-1017.
15. Peck-Radosavljevic M., Wichlas M., Homoncik-Kraml M. [et al.]. *Gastroenterol.* 2002;123:141-151.
16. Sarrazin C., Hézode C., Zeuzem S., Pawlotsky J.-M. *J. Hepatol.* 2012;56(1):88-100.
17. Soza A., Everhart J.E., Ghany M.J. [et al.]. *Hepatology.* 2002;36(5):1273-1279.
18. Westphal O., Luderitz O., Galanos C. [et al.]. *Proc. 2-nd Internat. Conf. Adv. Immunopharm.* 1975;13-37.
19. Wheeler M.D., Stachlewitz R.F., Vamachina S. [et al.]. *Faseb J.* 2000;14(3):476-484.
20. Zacharakis G., Koskinas J., Sidiropoulos J. [et al.]. G-CSF in safe and improves adherence and SVR in HCV patients with genotype 1 who develop Peg-IFN-2b related severe neutropenia. *Dig. Dis. Week;* 2006. P. 1828.
21. Zeuzem S. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;5:610-622.

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ЭНДОТОКСИЕМИИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ,
ПРИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С
И ПУТИ ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**
Н. И. ГЕЙВАНДОВА, А. В. ЯГОДА,
Е. М. БОНДАРЕНКО

У 101 больного с ХВГС определяли содержание эндотоксина в сыворотке крови. Всем пациентам проводилась комбинированная противовирусная терапия (ПВТ): 83 больных получали ПегИФН-2 α (Пегасис) и 18 – препараты ИФН- α короткого действия.

Общее количество лейкоцитов, число нейтрофилов и уровни в крови эндотоксина до начала ПВТ было нормальным. В ходе ПВТ нейтропения II степени развилась у 62 больных (54 пациента, получавших Пегасис и 8 – ИФН- α короткого действия). На фоне развития нейтропении начиная с 8-й недели отмечалось увеличение содержания в крови эндотоксина у всех пациентов, при этом у больных с нейтропенией уровень эндотоксина был выше, чем у пациентов без нейтропении. Выявлена обратная связь между уровнем эндотоксина и числом нейтрофилов.

Филграстим (Нейпомакс) был применен у 28 пациентов с нейтропенией $< 1,0 \times 10^9$ /л. На фоне назначения филграстима уменьшался уровень эндотоксинемии ($p < 0,05$) и улучшалось самочувствие пациентов. Введение филграстима позволило сохранять уровень нейтрофилов не ниже $1,0-1,5 \times 10^9$ /л, предотвращая необходимость снижения дозы интерферонов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, нейтрофилы, эндотоксин, противовирусная терапия, гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор

**THE CLINICAL SIGNIFICANCE
OF ENDOTOXEMIA ASSOCIATED WITH
NEUTROPENIA DURING ANTIVIRAL THERAPY
OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C AND THE WAYS
OF ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION**
GEYVANDOVA N. I., YAGODA A. V.,
BONDARENKO E. M.

The content of endotoxin in serum was determined in 101 patients with HCV. All patients were received the combined antiviral treatment (AVT): pegylated IFN-2 α (Pegasys) was given to 83 patients, whereas 18 patients received short-acting IFN- α .

Before AVT, the total white blood cell count, absolute neutrophil count and the initial content of endotoxin were within normal limit. During AVT grade 2 neutropenia developed in 62 patients (54 Pegasys and 8 short-acting IFN- α). The increase in the endotoxin level in blood was registered in all patients with neutropenia from the 8th week. In patients with neutropenia the level of serum endotoxin was significantly higher than in patients without neutropenia. There was found an inverse correlation between the level of endotoxin and ANC. Filgrastim («Neupomax») was used in 28 patients with neutropenia $< 1.000/\text{mm}^3$. The level of endotoxemia authentically was decreased on the background of the appointment of filgrastim ($p < 0.05$) and also was improved patients' health status on the Beck's depression scale. Filgrastim treatment maintained ANC not below $1.000-1.500/\text{mm}^3$ and, thus, prevented the necessity to reduce the dose of interferon.

Keywords: chronic viral hepatitis C, neutrophils, endotoxin, antiviral therapy, granulocyte colony-stimulating factor