

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.36–002.17–022.6–036.12–07–085.244–085.281

*В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник,  
Я.І. Копійченко, А.В. Сохань*

*Харківський національний медичний університет*

**ДОСВІД КОРЕКЦІЇ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ  
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

У роботі показано вплив препаратів УДХК, СГП та ІНФ- $\alpha 2b$  + РВ на фіброз печінки хворих на ХГС. Для оцінки фіброзу печінки використовували неінвазивний спосіб діагностики стадії фіброзу, що включає дослідження вмісту ММП-1, ТФР- $\beta 1$  та гаптоглобіну у сироватці крові. Лікарські засоби, що були призначені хворим, по-різному вплинули на стан фіброзу печінки. Найбільший позитивний лікувальний ефект був виявлений у групі хворих, які були проліковані ІНФ- $\alpha 2b$  + РВ. Також ефективні результати були отримані у групі хворих, до схеми терапії яких було включено препарати УДХК. Лікування СГП не виявило вираженої антифібротичної дії.

*Ключові слова:* хронічний гепатит С, стадія фіброзу, спосіб оцінки стадії фіброзу, урсодезоксихолева кислота, силімаринові гепатопротектори, інтерферон- $\alpha 2b$ , рибавірин.

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної гепатології. Кожного року приблизно 150 млн. осіб у світі піддаються ризику розвитку цирозу та/чи раку печінки [1]. Зокрема, у 80 % хворих на гостру HCV-інфекцію формуються хронічні форми гепатитів, у 40 % – цироз та у 30 % – гепатоцелюлярна карцинома [2–4]. За неофіційними даними, в Україні за останні 10 років захворюваність на ХГС зросла щонайменше у 8 разів. За невтішними прогнозами, до 2015 р. очікується щонайменше 4-кратне збільшення кількості хворих на цю інфекцію [5, 6]. Триває пошук нових ефективних та економічно доступних способів діагностики початкових стадій цирозу та варіанти корекції або утримання його подальшого розвитку. Безліч наукових досліджень присвячені розробці біохімічних діагностичних тестів для визначення ступеня вираженості фіброзу. За останні роки в літературі накопичено

достатньо інформації щодо ефективності всіляких етіологічних та патогенетичних засобів лікування, зокрема їх впливу на процеси фіброгенезу печінки. Найголовнішим способом лікування ХГС й досі вважається комбінована протівірусна терапія, що заснована на застосуванні пегільованих інтерферонів у поєднанні з рибавірином. Проте існують певні недоліки, що обмежують їхнє широке застосування у повсякденній клінічній практиці [7–13]. Вченими невпинно ведеться пошук нових підходів до лікування з урахуванням терапевтичної та економічної доцільності. Все частіше критерієм включення адекватного гепатопротектора до комплексної терапії хворих на ХГС є його потенційний антифібротичний ефект. Останнім часом у наукових публікаціях з'явилися повідомлення про численні позитивні ефекти препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [14, 15], але багато питань потребують уточнення та доповнення.

© В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник та ін., 2013



Мета дослідження – вдосконалення лікування фіброзу печінки у хворих на ХГС шляхом застосування препаратів УДХК.

**Матеріал і методи дослідження.** Об'єктом спостереження були 79 хворих на ХГС з помірним ступенем активності процесу, які перебували на лікуванні у гепатологічному відділенні Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова. Залежно від лікування хворих було розподілено на три групи. У 1-шу групу ввійшло 26 пацієнтів, які отримували препарати УДХК, одноразово перед сном у дозі 10 мг/кг/добу. Пацієнти 2-ї групи у складі 25 осіб отримували силімаринові гепатопротектори (СГП) по 1 таблетці 3 рази на день. У 3-тю групу ввійшло 28 пацієнтів, яким призначалася подвійна терапія, що включала підшкірне введення інтерферону- $\alpha 2b$  (ІФН- $\alpha 2b$ ) по 3 мл через день, а також прийом рибавіріну (РВ) у щоденному режимі в дозі 15 мг/кг/добу. Ефективність призначеної терапії оцінювали через 3 місяці лікування за спроможністю лікарських препаратів впливати на стан фіброзу печінки обстежених хворих. Для верифікації діагнозу всім хворим було проведено загальноклінічне, лабораторно-інструментальне обстеження. Етіологію вірусного гепатиту підтверджували результатами ІФА та ПЛР. Усім хворим до початку та під час терапії було визначено вміст матричної металопротеїнази-1 (ММП-1), трансформуючого фактора росту- $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ) та гаптоглобіну (ГГ) у сироватці крові. Кількісний вміст ММП-1 та ТФР- $\beta 1$  був досліджений з використанням імуоферментних наборів TGF- $\beta 1$  ELISA (США) і Human MMP-1 ELISA Kit (США) відповідно. Вміст ГГ визначали фотометричним методом у реакції з риванолом із застосуванням діагностикуму «Реагент» (Україна). У дослідженнях, проведених нами раніше, виявили кореляційні зв'язки між зазначеними показниками та стадіями фіброзу (SF) печінки, що діагностували за системою FibroMax, а саме: між рівнем ММП-1 і SF – прямий, ТФР- $\beta 1$  і SF – сильний прямий, ГГ і SF – помірний зворотний зв'язок. Це стало підставою для розробки неінвазивного способу оцінки SF печінки з розрахунком прогностичного показника фіброзу (ППФ), який обчислюється за запропонованою нами формулою:  $ППФ = ММП-1 / ТФР-β1 \times ГГ$ . Для SF0:  $10 < ППФ$ , SF1:  $4 < ППФ < 9$ , SF2:  $3 < ППФ < 4$ ,

SF3:  $1 < ППФ < 3$ , SF4:  $ППФ < 1$ . Статистичний аналіз отриманих даних проводили методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента (t), коефіцієнтної кореляції (r) для малих вибірок. До контрольної групи ввійшло 24 практично здорових особи.

**Результати та їх обговорення.** У групі хворих, які приймали препарати УДХК, до лікування SF1 було діагностовано у 9 (34,61 %), SF2 – у 10 (38,46 %), SF3 – у 7 (26,93 %) обстежених. Після лікування SF0 виявлено у 5 (19,24 %), SF1 – у 11 (42,3 %), SF2 – у 7 (26,93 %), SF3 – у 3 (11,53 %) пацієнтів. Так, у хворих із генотипом HCV 3a позитивна відповідь була отримана у 5 (71,42 %) осіб. У 5 (83,33 %) хворих із генотипами 1b/3a, 2, 1a, 1b/2, 1a/3a SF також знизилися. У 6 хворих, інфікованих генотипом 1b, була низькою ефективність лікування і становила 46,15 %. Загалом, у більшості обстежених хворих, що одержували препарати УДХК, активність фіброзу була знижена, а саме: у 16 (61,53 %) осіб відбувся перехід на стадію нижче.

У групі хворих, які отримували СГП, SF під час терапії не змінилися, що говорить про негативну відповідь на лікування. Отже, СГП не справляли антифібротичний ефект, що стосувалося всіх досліджених генотипів.

У групі хворих, які одержували подвійну терапію ІФН- $\alpha 2b$  + РВ, отримані такі результати. До лікування SF1 було діагностовано у 9 (32,15 %), SF2 – у 10 (35,71 %), SF3 – у 7 (25,0 %), SF4 – у 2 (7,14 %) хворих на ХГС. Після лікування SF0 виявлено у 7 (25,0 %), SF1 – у 10 (35,71 %), SF2 – у 5 (17,86 %), SF3 – у 6 (21,43 %) пацієнтів. Хворих із SF4 не залишилося. Так, у хворих із генотипом HCV 3a позитивна відповідь була отримана у 5 (62,5 %) осіб. У 8 (88,9 %) хворих із генотипами 1b/3a, 2, 1a, 1b/2, 1a/3a SF також знизилися. У 7 осіб, інфікованих генотипом 1b, ефективність лікування більше, ніж у 1-й групі хворих, і дорівнює 63,63 %. Тобто у 20 (71,42 %) осіб активність фіброзу знизилася на одну стадію.

Препарати УДХК, СГП та ІФН- $\alpha 2b$  + РВ, що були включені до терапії хворих на ХГС, по-різному вплинули на стан фіброзу печінки. Найбільш виражений антифібротичний ефект терапії відмічений у 3-й групі, менш виражений – у 1-й, тоді як у 2-й групі хворих на ХГС зазначений ефект не спостерігався зовсім.



**Висновки**

Включення препаратів УДХК до комплексної терапії хворих на ХГС у дозі 10 мг/кг/добу протягом 3 місяців дає можливість стримати прогресування фіброзу печінки або зни-

зити стадію його активності. Отримані результати дослідження переконливо свідчать про доцільність застосування зазначених препаратів хворими на ХГС, які не отримують комбінованої противірусної терапії.

**Список літератури**

1. ВООЗ. Гепатит С // Информационный бюллетень. – 2012. – № 164.
2. Ярошенко Е. Б. Роль вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы / Е. Б. Ярошенко, Э. З. Бурневич, Я. Г. Мойсюк // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 189–193.
3. Jeong S. Low dose intermittent interferon alpha therapy for HCV-related liver cirrhosis after curative treatment of hepatocellular carcinoma / S. Jeong, H. Aikata, Y. Katamura [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2007. – V. 13. – P. 5188–5195.
4. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция / С. В. Федорченко. – К. : Медицина, 2010. – 271 с.
5. Характеристика і особливості епідемічного процесу гепатиту С в Україні / А. Л. Гураль, В. Ф. Марієвський, Т. А. Сергеева [та ін.] // Профілактична медицина. – 2011. – № 1. – С. 9–17.
6. Інфекційні хвороби / [Голубовська О. А., Андрейчин М. А., Шкурба А. В. та ін.]. – К. : Медицина, 2012. – 727 с.
7. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection / J. G. VcHutchison, E. J. Lawitz, M. L. Shiffman et al.] // New Engl. J. Med. – 2009. – P. 580–593.
8. Руководство Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени : лечение инфекции вирусного гепатита С // Сучасна гастроентерологія. – Ч. 1. – 2011. – № 6. – С. 7–17.
9. Ч. 2. – 2012. – № 1. – С. 7–18.
10. Ч. 3. – 2012. – № 2. – С. 7–16.
11. Sherman K. Применение теллапревира для комбинированной противовирусной терапии в зависимости от ответа у пациентов с HCV-инфекцией / K. Sherman // Клиническая гематология. – 2011. – № 7 (3). – С. 24–30.
12. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in cirrhotic non responders / C. Hezode, C. Dorival, F. Zoulim [et al.] // Hepatology, Abstract. – 2012. – V. 56, № 2. – S. 4.
13. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection / C. Sarrazin, C. Hedose, S. Zeuzem [et al.] // Hepatology. – 2012. – V. 56 (1). – S. 88–100.
14. Виноград Н. О. Интерферонотерапія вірусних гепатитів: за і проти / Н. О. Виноград // Гепатология. – 2009. – № 3 (5). – С. 51–55.
15. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis / K. D. Lindor, K. V. Kowdley, V. A. Luketic [et al.] // Hepatology. – 2009. – V. 50 (3). – P. 808–814.
16. Применение высоких доз урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном стеатогепатите. Рандомизированное контролируемое исследование / В. Райзиц, В. де Лединген, Ф. Оберти [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 3 (59). – С. 97–105.
17. Федосьина Е. А. Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите / Е. А. Федосьина, М. В. Маевская // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 29.

**В.Н. Козько, Н.В. Анцыферова, А.О. Соломенник, Я.И. Копейченко, А.В. Сохань**  
**ОПЫТ КОРРЕКЦИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

В работе показано влияние препаратов УДХК, СГП и ИНФ-α2b + РВ на фиброз печени больных ХГС. Для оценки фиброза печени применяли неинвазивный способ диагностики стадии фиброза, включающий исследование содержания ММП-1, ТФР-β1, гаптоглобина в сыворотке крови. Назначенные лекарственные препараты по-разному повлияли на состояние фиброза печени. Обнаружено, что наибольший положительный лечебный эффект был в группе больных, которые были пролечены ИНФ-α2b + РВ. Также эффективные результаты были получены в группе больных, в схему терапии которых были включены препараты УДХК. Лечение СГП не оказало выраженного антифибротического действия.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, стадия фиброза, способ оценки стадии фиброза, урсодезоксихолевая кислота, силимариновые гепатопротекторы, интерферон-α2b, рибавирин.

*V.N. Kozko, N.V. Antsyferova, A.O. Solomennyk, Ya.I. Kopychenko, A.V. Sokhan*

**EXPERIENCE OF LIVER FIBROSIS CORRECTION OF PEOPLE WITH CHRONIC HEPATITIS C**

The influence of the UDCA, SHP and INF- $\alpha$ 2b + RV on the liver fibrosis of the patients with HCV. The non-invasive method of diagnostics of the stage of fibrosis was used, and it included the research of MMP-1, TGF- $\beta$ 1 and HG in the blood serum. The prescribed medications influenced the liver fibrosis in different ways. It is shown, that the strongest positive effect was in the group of the patients who were treated with INF- $\alpha$ 2b + RV. The efficient results were also achieved in the group of the patients whose treatment schedule included the UDCA preparations. The SHP did not show a pronounced anti-fibrosis effect.

*Key words: chronic hepatitis C, stage of fibrosis, methods of evaluation of stages of fibrosis, ursodeoxycholic acid, silymarin hepatoprotectors, interferon- $\alpha$ 2b, ribavirin.*

*Поступила 22.05.13*