УДК: 616.36-004-02:616.98:578.891]-036.12-085.244

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С В КОНТЕКСТІ СУЧАСНИХ МЕДИЧНИХ ДЖЕРЕЛ

В.М. КОЗЬКО, Н.В. АНЦИФЕРОВА, Г.О. СОЛОМЕННИК, О.Є. БОНДАР
Харківський національний медичний університет, м. Харьків

ключові слова:
вірус гепатиту С, HCV-інфекція, цироз, гепатопротектор, урсодезоксіхолева кислота

Згідно даним ВООЗ в різних країнах світу вірусами гепатитів інфіковано або перехворіло до 170-200 млн людей. Серед вірусів, що викликають гепатит, вірус гепатиту С дуже особливий. Він не пов'язаний з іншими вірусами і передається через кров і препарати крові. Кількість хворих на хронічний гепатит С постійно зростає, лікування звичними методами стає неефективне [22]. У статті нами були розглянуті питання лікування хронічного гепатиту С в контексті сучасної ситуації в медицині, проаналізовані запропоновані вченими схеми лікування, перспективи вирішення цієї проблеми.

За останнє десятиріччя у структурі пухлинних захворювань печінки в 1,3 рази зросла частка злоякісних новоутворень на фоні вірусного цирозу [3]. До 2015 року лікарі очікують чотириразове збільшення хворих з хронічним гепатитом С [4].

HCV-інфекція займає перше місце по показанням до трансплантації печінки, приводить до циррозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [13].

Основною особливістю вірусу гепатиту С є висока варіабельність РНК (в одного і того ж пацієнта протягом захворювання можуть виявлятися різні нуклеотидні послідовності РНК). На сьогоднішній день відомо 6 генотипів і більше 100 субтипів вірусу гепатиту С. Для клінічної практики досить розмежовувати п'ять субтипів HCV: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a. Встановлено істотні географічні відмінності в поширеності різних генотипів. На території Україні переважним генотипом є 1в (80%), далі з порядку спадання частотою — 3а, 1а, 2а. У більшості випадків (85%), гепатит С перебігає в хронічній формі і поступово руйнує печінку [24].

За даними Akahane Y. et al. (2001) близько 80% випадків первинного раку печінки етіологічно пов'язані саме з вірусом HCV. HCV відноситься до флавовірусів. Вірус гепатиту С є гетерогенним. Геномний апарат HCV представлений однонитковою РНК. Зараз відкрито 11 підтипів вірусу та десятки сероварів, кожний з яких має специфічні імунологічні властивості [12]. За зовнішніми параметрами вірус HCV-інфекції — це звичайний дрібний сферичний вірус, що має оболонку. Як відомо, властивості живих істот кодуються в генах, сукупність яких складає геном (рис. 1).

У вірусу гепатиту С дуже маленький геном, у ньому всього 1 ген, в якому зашифрована структура 9 білків. Ці білки беруть участь у проникненні вірусу в клітину, у створенні і збірці вірусних часток і в переключенні на себе деяких функцій клітин. Три білка вірусу, що беруть участь у формуванні вірусної частки, називаються структурними, решта 6 білків виконують різні ферментативні функції і називаються неструктурними.

Геном вірусу гепатиту С представлений 1 ниткою рибонуклеїнової кислоти (РНК), яка укладена в капсулу. Цю капсулу називають капсидом, а білок, що утворює її — нуклеокапсидним білком. Для позначення цього білка часто використовують інші назви — кор чи серцевинний білок. Цей білок відіграє дуже важливу функцію в збірці вірусу, регуляції синтезу вірусної РНК і, що найнеприємніше, він може порушувати імунну відповідь інфікованої людини. Капсид з РНК, у свою чергу, укладений в оболонку з ліпідів (жироподібних речовин) і білків. Ці білки мають свою назву — оболончатий білок 1 (Е1) і оболончатий білок 2 (Е2). Білки Е1 і Е2 утворюють комплекс, головними функціями якого є забезпечення зв'язування вірусу з клітиною і проникнення в неї [24].

Одна з особливостей геному вірусу полягає в існуванні в ньому ділянок, де дуже часто відбуваються мутації (заміна компонентів гена), що позначається на властивостях вірусних білків, особливо оболонкових. Через це в білках Е1 і Е2 швидко змінюються поверхневі ділянки. Але саме ці ділянки формують "антигенне обличчя" оболонкових білків, яке розпізнають антитіла.

Швидко змінюче "антигенне обличчя" антитіла не можуть розпізнати і не можуть знищити вірус. В результаті вірус вислизає з-під імунного контролю та поступово руйнує печінку. Іноді він може проникати в інші тканини й органи, розвиваючи серйозні супутні захворювання [24].

В структурі геному HCV існують гіперваріабельні зони, завдяки яким реплікація вірусу відбувається з підвищеним рівнем мутацій. Це призводить до існування квазівидів HCV та уникання вірусом імунологічного нагляду. В свою чергу, гетерогенність HCV обумовлює ступінь важкості перебігу гепатиту С [13].

До сих пір немає можливості детально вивчити зв'язування вірусу з клітиною і проникнення в неї. Вірус, потрапивши в кров, розноситься по всьому організму. В печінці він приєднується до поверхневих структур гепатоцитів і проникає в них. Життєдіяльність гепатоцитів порушується, основні структури клітин тепер працюють на вірус, синтезуючи вірусні білки і РНК. Нові зібрані вірусні частинки виходять з клітини і починають заражати здорові гепатоцити [8].

Одна з яскравих особливостей генома вірусу полягає в існуванні в ньому ділянок, де дуже часто відбуваються мутації (заміна компонентів гену), що позначається на властивостях вірусних білків, особливо оболонкових. З-за цього в білках Е1 і Е2 швидко

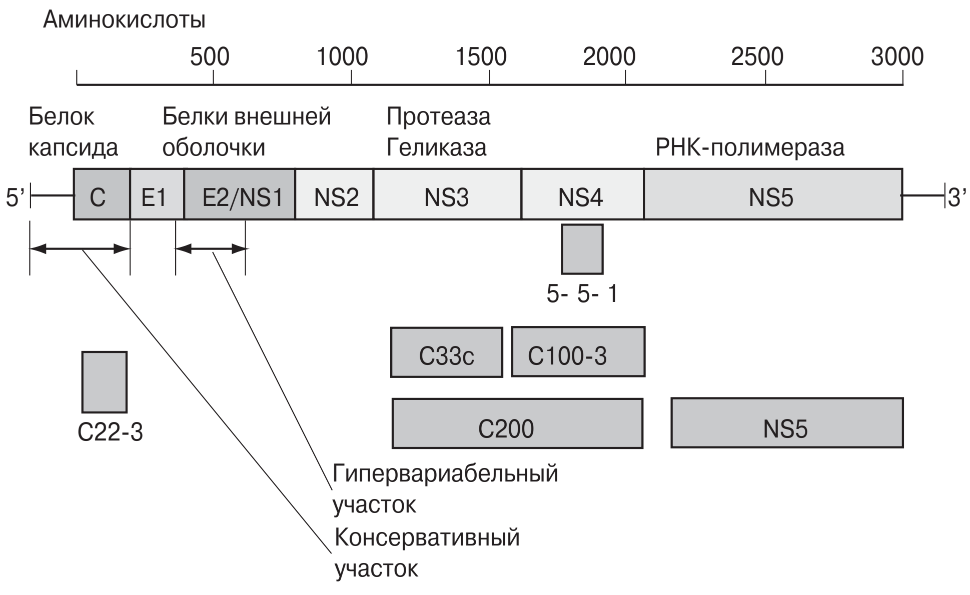

Рис. 1. **Геном вірусу гепатиту С**

змінюються поверхневі ділянки. Але, саме ці ділянки формують антигени оболонкових білків, що розпізнають антитіла [19].

В гепатології до теперішнього часу значною залишається роль гепатопротекторів — препаратів, які захищають печінку від шкідливого впливу екзогенних чи ендогенних факторів і прискорюють її нормальну регенерацію. За думкою Буеверова А.О., група гепатопротекторів дуже гетерогенна і включає речовини різних хімічних груп з різноспрямованим впливом на метаболічні процеси, до них відносяться есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ), силімарин, адеметіонін, урсодезоксихолева кислота [2].

Фізіологічні функції ЕФЛ полягають у підтримці нормальної плинності і репарації мембран, в антиоксидантній дії, в захисті мітохондріальних і мікросомальних ферментів від пошкодження, в уповільненні синтезу колагену і підвищенні активності колагенази, що лежить в основі антіфібротичного ефекту. Особливо важливим є переважна дія ЕФЛ на розвиток фіброзу, продемонстрована в ряді експериментальних досліджень in vivo та in vitro [5].

Силімарин містить суміш алкалоїдів розторопші плямистої, основною діючою речовиною серед яких є силібінін. Силі марин має гепатопротекторний та антитоксичний ефект. Механізм його дії пов`язаний з придушенням перекисного окислення ліпідів, внаслідок чого запобігається пошкодження клітинних мембран. У пошкоджених гепатоцитах препарат стимулює синтез білків і фосфоліпідів, в результаті чого відбувається стабілізація клітинних мембран і зменшується їх проникність. У результаті застосування силі марину запобігається втрата компонентів клітини, в тому числі трансаміназ, що клінічно проявляється зменшенням цитолітичного синдрому.

Вченими придиляється багато уваги шляхам оптимізації терапії хронічного гепатиту С (ХГС). Тому, в гепатології йде постійно пошук нових засобів лікування, аналізуються результати ефективності лікування холестатичних хвороб печінки.

УДХК зменшує сироваткові рівні білірубіну і ендогенних жовчних кислот. На сьогодні це єдиний гепатопротектор, ефективність якого доведена з позицій доказової медицини в численних рандомізованих клінічних дослідженнях [11].

Складовими позитивного ефекту УДХК є: 1) зменшення концентрації гідрофобних жовчних кислот; 2) гепатопротекторна дія; 3) стимулювання жовчовиділення; 4) вплив на сигнальну трансдукцію і транспортери жовчних кислот і 5) імуномодуляторна дія [6].

Ionel Copaci та ін. (2008) вперше показали, що УДХК стимулює активацію внутрішньоклітинного шляху MAPK через активацію епідермального рецептора фактора росту (EGFR). Сигнальний шлях УДХК — EGFR/MAPK, ймовірно, інгібує апоптоз, блокуючи мітохондріальну дисфункцію, грає роль інтегратора і підсилювача в апоптотичних шляхах передачі сигналів [15].

Препарату властивий цілий ряд ефектів: мембраностабілізуючий, гепатопротекторний, жовчогінний, іммуномодулюючий, він здатен розчиняти холестеринові камені. Урсодезоксихолева кислота вбудовується в мембрану гепатоцита, стабілізує її структуру і захищає печінкову клітину від ушкоджуючих факторів. Крім того, вона індукує утворення жовчі, багатої бікарбонатами, що сприяє збільшенню її пасажу і стимулює виведення токсичних жовчних кислот через кишечник [1].

За результатами експериментальних досліджень зарубіжними вченими зроблено висновки про дію УДХК: збагачення сироватки крові, печінки і жовчі — УДХК змінює склад жовчних кислот у цих системах, роблячи їх більше гідрофільними і менш цитотоксичними; стимулюючи процеси гепатобіліарного транспорту, УДХК сприяє екскреції гідрофобних жовчних кислот і інших субстанцій, які підлягають елімінації з жовчю; УДХК має антіапоптотичний ефект, захищаючи гепатоцеллюлярні мембрани, включаючи внутрішньоклітинні мітохондріальні мембрани, від ушкоджуючої дії підвищених концентрацій гідрофобних жовчних кислот [9].

Урсодезоксихолева кислота, як третинна гідрофільна нетоксична жовчна кислота, стимулює екзоцитоз з гепатоцитів токсичних гідрофобних жовчних кислот (холевої, дезоксихолевої, літохолевої), інгібує всмоктування жовчних кислот у кишківнику, індукує холерез, призводячи до збільшення пасажу жовчі і стимуляції виведення токсичних жовчних кислот через кишківник. Крім того, УДХК здатна вбудовуватися у фосфоліпідний біошар клітинної мембрани, стабілізуючи її структуру і захищаючи гепатоцит від ушкоджуючого впливу. УДХК інгібує синтез холестерину в печінці і його всмоктування в кишківнику, зменшує літогенність жовчі, сприяє розчиненню холестеринових конкрементів, а також характерний жовчогінний ефект внаслідок так званого холегепатичного шунта УДХК (повернення з канальців до базолатеральної поверхні гепатоцита через перибіліарні сплетіння) [10].

Було проведено важливе експериментальне дослідження, в якому пацієнти з цирозом лікувалися УДХК протягом 2 років. Дослідження довело ефективність УДХК у поліпшенні біохімічних показників печінки і симптоматики у пацієнтів. Безліч рандомізованих подвійних сліпих контрольованих досліджень показали поліпшення стану пацієнтів, які лікувалися УДХК, меншу кількість смертних випадків та направлень на трансплантацію печінки [16].

Найбільше дослідження — рандомізоване подвійне сліпе контрольоване випробування, виконане Keith D. Lindor та ін., (2009) в якому пацієнти з цирозом лікувалися УДХК в дозах 13-15 мг/кг/день. Показники трансаміназ, лужної фосфатази, загального холестерину та IgM покращилися в порівнянні з групою плацебо, підвищення рівня сироваткового білірубіну було відвернено призначенням УДХК [17].

Подальші дослідження показали, що УДХК значно затримує прогресію фіброзу печінки на ранніх стадіях цирозу. В дослідженні Pares та ін.,(2008) також, показали сприятливі ефекти УДХК при значному зниженні гістологічної стадії і зони некрозу [18].

Corpechot та ін. (2008) ідентифікували 3 незалежних фактора, які передбачають розвиток цирозу у хворих, які лікувалися УДХК (сироватковий білірубін>17 ммоль/л, білок<38 г/л та наявність важкого лімфоцітарного часткового некрозу) [14].

Важливою властивістю УДХК є здатність впливати на імунологічні процеси, що проявляються зниженням концентрації токсичних Т-лімфоцитів, експресією дипептидилпептидази-IV, зменшенням підвищеного утримання еозинофілів і утворенням інтерлейкіну-2 [7].

"Урсохол" — препарат УДХК вітчизняного виробництва являється одним з найбільш ефективних ліків в якості добового прийому та за тривалістю курсів лікування.

Клінічне застосування УДХК виконує цито- і гепатопротективну, антифібротичну, антихолестатичну, корегуючу фізичні властивості жовчі, гіпохолестеринемічну, стимулюючу гепатобіліарну секрецію, імуномоделюючу, антиапоптичну дію.

У дослідженні, проведеному Rautiainen H. (2005) доза УДХК 25-30 мг/кг/день застосовувалася у 30 пацієнтів протягом одного року [20].

Це дослідження також довело біохімічне поліпшення (зменшення лужної фосфатази, АСТ, білка і білірубіну). Прогностична модель по Мейо показала, що у цих пацієнтів очікувана летальність через 4 роки була значно нижче в порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо в дослідженні Lindor та ін.: 11% проти 17% [17].

Таким чином, огляд сучасних медичних джерел показав, що гепатит С — це інфекція з парентеральною передачею збудника, що виявляється усіма відомими формами інфекції — гострими і хронічними з маніфестним або безсимптомним перебігом.

Процес розвивається, в основному, латентно. Проблема гепатиту С за останні роки стала однією з самих вагомих, як через катастрофічне зростання кількості хворих, так і через відсутність швидких та ефективних шляхів її вирішення.

Тому залишаються актуальними питання удосконалення його діагностики і лікування.Окремі провокуючі фактори, клініко-метаболічні прояви, генетичні механізми та деталі патогенезу хронічного гепатиту С (HCV-інфекції) вивчені недостатньо.

Хоча урсодезоксіхолева кислота (УДХК) практично ефективно використовується для лікування холестатичних хвороб печінки протягом більше десяти років, основні механізми її антіхолестатичних та антіфібротичних ефектів продовжують вивчатися. Майбутні зусилля слід зосередити на дослідженнях показань до терапії УДХК, оптимальному режимі дозування, а також на з'ясуванні механізмів її дії.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Барсукова Е. Урсохол: время растворять камни // Еженедельник "Аптека" № 10 (431) от 15.3.2004 г.
2. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Болезни органов пищеварения. — 2001. — № 1. — С. 16-18.
3. Возианова Ж.И., Голубовская О.А, Корчинский Н.Ч. Асцит как осложнение цирроза печени. Консервативное лечение // Мистецтво лікування. — 2005. — № 5 (21). — С. 86-87.
4. Гепатит С: консенсус 2002. Национальный институт здоровья (США). Вирусные гепатиты (достижения и перспективы) // Информ. бюл. — 2002. — № 3 (15). — С. 3-11.
5. Гундерманн К. Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов / Гундерманн К. Й. // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2002. — № 2. — С. 21-24.
6. Дж. Холтмайєр, У. Лейшнер Медикаментозне лікування первинного біліарного цирозу та первинного склерозивного холангіту // Сучасні діагностика і лікування. — 2003. — N 3. — С. 70-77.
7. Маннс М. Диагностика и лечение аутоиммунных заболеваний печени// Рос. журналгастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 4. — С. 49-51.
8. Михайлов М.И. Лабораторная диагностика гепатит С (серологические маркеры и методы их выявления) // Вирусные гепатиты. — 2001. — N2. — С. 44-49.
9. Паумгартнер Г., Бэуэрс У. Урсодеоксихоловая кислота при холестатических заболеваниях печени: новый взгляд на механизмы действия и терапевтическое применение // Украинський медичмий часопис. — 2003. — N 2 (34). — С. 33-41.
10. Потяженко М.М., Невойт А.В. Сервисная гепатопротекторная терапия урсодезоксихолевой кислотой // Здоров'я України. — 2007. — N 18. — С. 69-71.
11. Щербиніна М.Б. Роль функціонального холестазу у формуванні гепатобіліарної патології та можливості його медикаментозної корекції // Гастроэнтерология. — 2008. — N 239. — С. 54-58.
12. Akahane Y, Aikawa T, Sugai Y, et al. Transmission of HCV between spouses. Lancet 2001;339:1059-1060.
13. Bruno S, Facciotto C. The natural course of HCV infection and the need for treatment.// Ann Hepatol. — 2008.- 7(2).- P.- 114- 119.
14. Corpechot C et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2008 ; 48 : 871-7.
15. Ionel Copaci, Laurenpiu Micu, Laura Iliescu, Mihai Voiculescu Новые показания к применению урсодезоксихолевой кислоты // Consili um medicum ukraina. — 2008. — Т.2, № 7. — С. 14-16.
16. Hermann E., Zeuzem S. The kinetics of hepatitis C virus // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — P. 28-35.
17. Lindor Keith D., M. Eric Gershwin, Raoul Poupon, Marshall Kaplan, Nora V. Bergasa, and E. Jenny Heathcote Primary Biliary Cirrhosis // Hepatology, July 2009. P. 291-308.
18. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid // Gastroenterology 2006; 130:715-720.
19. Pilot-Mathias T.J., Muerhoff A.S., Simons J.N. Identification of antigenic regions in the GB hepatitis viruses GBV-A, GBV-B and GBV-C // J. Med.yViroh- 1996,- Vol.48, №2.- P. 329-338.
20. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, Farkkila M. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. Hepatology 2005;41:747-752.
21. Shiffman ML, Hoffman CM, Contos MJ, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia // Gastroenterol-ogy.- 1999.- 117/- P.- 1164-1172.
22. WHO press release. Hepatitis C: 170 Million Infected Worldwide and Still no Vaccine. WHO/36, 1 May 1998.
23. Вирус гепатита С http://www.it-med.ru/library/v/virus_1.htm
24. Гепатит С http://hepatit.org.ua/gepatit-c

***

УДК: 616.36-004-02:616.98:578.891]-036/12-085.244

В.Н. Козько, Н.В. Анцыферова, А.О. Соломенник, А.Е. Бондарь

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В КОНТЕКСТЕ СОВРЕМЕННЫХ ИСТОЧНИКОВ

В статье проведен обзор проблемы лечения хронического гепатита С. Представлен анализ схем лечения, предложенных учеными-медиками на современном этапе. Одним из перспективных направлений фармакологии является использование урсодезоксихолевой кислоты в лечении ХГС. Последующие научные исследования направлены на показания к терапии УДХК, оптимальный режим дозирования, а также на выяснение механизмов действия препарата.

UDC: 616.36-004-02:616.98:578.891]-036.12-085.244

V. Kozko, N. Antsyferova, A. Solomennyk, A. Bondar

CURRENT ISSUES IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN THE CONTEXT OF MODERN MEDICAL SOURCES

The article provides an overview of the problem of treating chronic hepatitis C. At the present stage, there was an analysis of treatment options offered by scientists-doctors. Using of ursodeoxycholic acid is one of the promising directions of pharmacology in the treatment of CHC. Subsequent research focused on the testimony of UDCA therapy, the optimal dosing regimen, as well as to clarify the mechanisms of drug action.