

УДК 616.98:579.891]-036.1-085:616.36-006.327-072.5

**ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ  
ГЕПАТИТ С ЗА РОЗРОБЛЕНИМ МЕТОДОМ НЕІНВАЗИВНОЇ  
ДІАГНОСТИКИ СТАДІЇ ФІБРОЗУ**

В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник, Я.І. Копійченко, О.Е. Бондар

Харківський національний медичний університет

**Ключові слова:** HCV-інфекція, урсохол, гепабене, еберон, рибарин, метод неінвазивної оцінки ступеня фіброзу, тест FibroMax.

**ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
ГЕПАТИТОМ С ПО РАЗРАБОТАННОМУ МЕТОДУ НЕИНВАЗИВНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ СТАДИИ ФИБРОЗА**

В.Н. Козько, Н.В. Анцыферова, А.О. Соломенник, Я.И. Копейченко, А.Е. Бондарь

В работе показана эффективность лечения хронического гепатита С урсохолом, гепабене, эбероном в сочетании с рибарином. В качестве оценки предлагается метод неинвазивной оценки стадии фиброза, включающий ММП-1, ТФР бета-1, гаптоглобин. Разработанный тест позволил выявить маркеры фиброза при заболеваемости ХГС. Недостаточность функции печени до лечения определялась нарушением работы липидного спектра. Назначенные лечебные мероприятия благоприятно повлияли на состояние печени и липидный спектр. Необходимо указать, что наиболее положительный лечебный эффект был обнаружен в третьей группе больных, которая была пролечена эбероном в сочетании с рибарином. Также эффективные результаты были получены в группе больных, в схему терапии которых был включен урхосол. Оценка лечения гепабене показала тенденцию к снижению эндогенной интоксикации болезни и не дала выраженного антифибротического эффекта.

**Ключевые слова:** HCV-инфекция, урсохол, гепабене, эберон, рибарин, метод неинвазивной оценки стадии фиброза, тест FibroMax.

**ASSESSMENT OF TREATMENT RESULTS IN PATIENTS WITH  
CHRONIC HEPATITIS C VIA ENGINEERED METHOD OF NONINVASIVE  
DIAGNOSTICS OF FIBROSIS STAGE**

V.N. Kozko, N.V. Antsyferova, A.O. Solmennyk, Ya.I. Kopychenko, A.E. Bondar

The article shows the effect of the treatment of chronic hepatitis C by Ursochol, Hepabene, the Eberon with the Ribarin. We recommend a method for noninvasive determination of the level of fibrosis: MMP-1, TGF  $\beta$ -1, haptoglobin. The developed test will detect markers of fibrosis in latent disease. Lack of liver function before

treatment determined by the violation of lipid spectrum. Prescribed therapeutic treatment highly affected on disease and liver function, lipid range. It is necessary to point out that the most positive medical effect was found in patients of 3-d group, which were treated by Eberon with Ribarin. Also, the effective results were obtained in group of patients in the scheme of therapy were included Ursohol. The effect of Hepabene treatment showed a tendency for decreased endogenous intoxication in disease and didn't give the pronounced antifibrotic effect.

**Key words:** HCV-infection, Ursochol, Hepabene, Eberon, Ribarin, noninvasive method determination of the level fibrosis, test FibroMax.

**Вступ.** Проблема вірусних гепатитів залишається однією з центральних для охорони здоров'я України [1]. Хоча число нових заражень зменшується, принаймні, в промислово розвинених країнах, де вони в основному зумовлені ін'єкціями наркотиків, захворюваність та смертність, пов'язана з HCV-інфекцією, збільшиться протягом наступного десятиліття; також, існує загроза ризику прогресування фіброзу до цирозу або гепатоцелюлярної карциноми [2].

Основним фактором передачі вірусу гепатиту С є HCV-інфікована кров або продукти крові [3]. Татуювання і пірсинг є другою причиною, особливо серед молоді, якщо вони були проведені не в професійних салонах [4].

Виявлення і подальше спостереження за розвитком фіброзу при хронічному гепатиті С (ХГС) є обов'язковою умовою для лікування на ранній стадії і стратифікації ризику [5].

Пошук нових маркерів діагностики та лікування ХГС є актуальною проблемою в гепатології [6, 7, 8]. В Україні зараз гостро стоїть проблема виробництва спеціальних

діагностичних наборів для визначення гепатиту С [9]. В даний час арсенал лікарських засобів базується на гепатопротекторах, дія яких не є етіотропною, ряд з них має побічні ефекти і досить високу вартість [10].

**Матеріали і методи дослідження.** Було визначено стан печінки у хворих на ХГС після лікування різними медикаментозними засобами за розробленим методом неінвазивної оцінки стадії фіброзу. Проведено оцінку антифібротичного та ліпідостабілізуючого ефектів урсохола, гепабене та еберона у єдності з рибарином.

У роботі взяли участь три групи хворих з хронічним гепатитом С, для кожної з яких була призначена спеціальна схема терапії. В 1-й групі хворих, в кількості 26 пацієнтів, був призначений урсохол, який приймався хворими одноразово перед сном в дозі 10 мг/кг/добу, безперервно протягом трьох місяців. У 2-й групі (25 хворих) схема лікування включала безперервний прийом гепабене у дозі по 1 капсулі 3 рази на добу протягом трьох місяців в щоденному режимі. 3-й групі хворих (28 обстежених) була назначена подвійна терапія, що включала підшкірне введення

еберона по 3 млн. МО через день, а також прийом рибарину у щоденному режимі в дозі залежно від маси тіла (виходячи з розрахунку 15 мг на 1 кг маси тіла). Спостереження велося протягом року.

Оцінка антифібротичного ефекту печінки була проведена за розробленим тестом, який проводили хворим до та після лікування. Розроблений прогностичний тест включав дослідження ММП-1, ТФР бета-1 та гаптоглобіну. Також проводилось вивчення ліпідостабілізуючого впливу вищезгаданих лікарських препаратів. Дослідження рівня ММП-1 та ТФР бета-1 у сироватці крові проводилося з використанням наборів для імуноферментного аналізу (Human MMP-1 Elisa, TGB 1 Elisa) на біохімічному ІФА-аналізаторі; рівня гаптоглобіну у сироватці крові – фотометричним методом у реакції з риванолом за допомогою діагностикума фірми "Реагент" (Україна); рівня ліпідів у сироватці крові – колориметричним методом на біохімічному аналізаторі з використанням діагностичних наборів фірми "Реагент" (Україна).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дослідження ліпідів у 1-й групі до лікування виявило збій у роботі всіх показників ліпідного спектра, що виражалося у підвищенні ТГ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, зниженні ЛПНЩ. Виявлені дані свідчили про наявність в організмі хворих інфекційного процесу, що впливав на функціональний стан гепатоцитів. За отриманими даними у патогенетичних механізмах розвитку фіброзу важливу роль відігравало порушення балансу матриксних металопротеїназ, що виражалося у зменшенні виробництва ММП-1 фібробластами. Дослідження ТФР бета-1 показало, що його рівень був підвищений, що можна пояснити протективною функцією даного біомаркера щодо паренхіми печінки. За отриманими даними рівня гаптоглобіну нами отримані показники, які були достовірно знижені у порівнянні з показниками контрольної групи (табл. 1)

Результати оцінки ММП-1 у сироватці крові показали, що сироватковий маркер достовірно підвищився ( $p < 0,01$ ), що вказувало на припинення

Таблиця 1.

**Оцінка лікування урсохолом за розробленим прогностичним тестом у 1 групі**

| Показник, контрольне значення         | До лікування    | Після лікування  | p         |
|---------------------------------------|-----------------|------------------|-----------|
| ММП-1, нг/мл ( $24,16 \pm 1,38$ )     | $18,24 \pm 0,4$ | $20,01 \pm 0,45$ | $< 0,01$  |
| ТФР бета-1, нг/мл ( $1,14 \pm 0,21$ ) | $5,65 \pm 0,36$ | $4,45 \pm 0,35$  | $< 0,05$  |
| Гаптоглобін, г/л ( $1,37 \pm 0,13$ )  | $1,1 \pm 0,02$  | $1,17 \pm 0,02$  | $< 0,05$  |
| ЗХС, ммоль/л ( $4,41 \pm 0,79$ )      | $3,72 \pm 0,12$ | $4,37 \pm 0,08$  | $< 0,01$  |
| ТГ, ммоль/л ( $0,68 \pm 0,12$ )       | $2,1 \pm 0,09$  | $0,73 \pm 0,03$  | $< 0,001$ |
| ЛПВЩ, ммоль/л ( $1,47 \pm 0,26$ )     | $2,69 \pm 0,09$ | $1,84 \pm 0,14$  | $< 0,01$  |
| ЛПНЩ, ммоль/л ( $1,18 \pm 0,21$ )     | $0,59 \pm 0,04$ | $1,12 \pm 0,05$  | $< 0,001$ |
| ЛПДНЩ, ммоль/л ( $0,64 \pm 0,11$ )    | $2,1 \pm 0,07$  | $1,0 \pm 0,1$    | $< 0,001$ |

Примітка: p - ступінь ймовірності:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  порівняно до лікування.

або стабілізацію колагенолітичної активності. При вивченні рівня ростового фактора ТФР бета-1 в сироватці крові, після лікування відбулося його достовірне зменшення, що можна пояснити зниженням запальної реакції ( $p < 0,05$ ). Аналіз рівня гаптоглобіну після лікування показав достовірне підвищення його рівня ( $p < 0,05$ ). При вивченні стану ліпідного обміну встановлено, що при лікуванні урсохолом його баланс був відновлений за рахунок зниження рівня ТГ ( $p < 0,001$ ), ЛПВЩ ( $p < 0,01$ ), ЛПДНЩ ( $p < 0,001$ ), а також достовірного підвищення ЛПНЩ ( $p < 0,001$ ). Таким чином, урсохол надав однозначний позитивний ефект на стан печінки, на що вказувало припинення патологічної деградації її матриксу та поліпшення ліпостабілізуючої функції.

До лікування ліпідний спектр у 2 групі хворих мав відмінності від нормальних показників, зокрема, спостерігалось підвищення рівней ЛПВЩ та ЛПДНЩ, ТГ, зниження ЛПНЩ, що вказувало на запальний процес. Показники ММП-1,

ТФР бета-1, гаптоглобін до лікування мали практично однакову з аналогічними показниками 1-ї групи хворих межу значень. Результати дослідження лікування групи хворих гепабене представлені у табл. 2.

Включення у схему лікування хворих гепабене вказувало на часткове поліпшення процесів ліпідного обміну, а саме: зниження ТГ ( $p < 0,001$ ), ЛПВЩ ( $p < 0,01$ ), ЛПДНЩ ( $p < 0,01$ ), а також підвищення рівня ЛПНЩ ( $p < 0,01$ ). Слід зазначити, що зазначені показники не досягли значень контрольної групи. Майже не спостерігалось позитивних змін рівнів ММП-1 та ТФР бета-1 ( $p > 0,05$ ). Проте, відбулося статистичне підвищення рівня гаптоглобіна ( $p < 0,05$ ). Часткова корекція гепабене ліпідограми у хворих вказує на спроможність препарату стабілізувати стан ліпідного обміну.

Дослідження ліпідного спектра крові у 3 групі хворих до лікування виявило зміни всіх показників спектра, а саме – підвищення рівнів ТГ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, зниження ЛПНЩ, що можливо при наявності в

Таблиця 2.

**Оцінка лікування гепабене за розробленим прогностичним тестом у 2 групі**

| Показник, контрольне значення | До лікування | Після лікування | p      |
|-------------------------------|--------------|-----------------|--------|
| ММП-1, нг/мл (24,16±1,38)     | 17,48±0,8    | 18,08±0,99      | >0,05  |
| ТФР бета-1, нг/мл (1,14±0,21) | 5,97±0,41    | 5,56±0,38       | >0,05  |
| Гаптоглобін, г/л (1,37±0,13)  | 1,07±0,03    | 1,14±0,02       | <0,05  |
| ЗХС, ммоль/л (4,41±0,79)      | 3,55±0,02    | 4,32±0,09       | <0,01  |
| ТГ, ммоль/л (0,68±0,12)       | 2,31±0,09    | 1,3±0,09        | <0,001 |
| ЛПВЩ, ммоль/л (1,47±0,26)     | 2,71±0,1     | 2,25±0,12       | <0,01  |
| ЛПНЩ, ммоль/л (1,18±0,21)     | 0,6±0,04     | 1,14±0,06       | <0,001 |
| ЛПДНЩ, ммоль/л (0,64±0,11)    | 2,08±0,04    | 1,44±0,09       | <0,01  |

Примітка: p - ступінь ймовірності:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  порівняно до лікування.

організмі вірусних агентів, які ведуть до зміни функціональної здатності клітин печінки. Значення ММП-1, ТФР бета-1, гаптоглобіна до лікування майже подібні тим, що спостерігалися у 1-ї та 2-ї групах хворих до початку терапії. (табл. 3).

Поліпшення стану печінки після лікування ебероном у поєднанні з рибарином супроводжувалося зміною ряду біохімічних показників, на що вказувало достовірне підвищення рівня ММП-1 ( $p < 0,05$ ). Зниження інтоксикації було виявлено шляхом вивчення рівня ростового фактора ТФР бета-1, після лікування цей параметр статистично знизився ( $p < 0,05$ ). Рівень гаптоглобіну достовірно підвищився ( $p < 0,02$ ). Необхідно відзначити, що всі показники ліпідного спектра крові досягли значень контрольної групи. Лікування призвело до зниження ТГ ( $p < 0,001$ ), ЛПВЩ ( $p < 0,01$ ), ЛПДНЩ ( $p < 0,001$ ), підвищення ЛПНЩ ( $p < 0,001$ ). Подвійна терапія (еберон з рибарином) зарекомендувала себе, як безпосередній регулятор протікання метаболічних процесів в гепатоцитах, що

супроводжувалося рядом ефектів, а саме гепатопротекторним, антифібротичним, ліпостабілізуючим.

Оцінка лікування урсохолом була проведена шляхом розподілу хворих за ступенями фіброзу, розрахованим за нашим тестом. Для встановлення статистичного зв'язку ММП-1, ТФР бета-1, гаптоглобіном та стадією фіброзу був проведений розрахунок коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Для цього 23 хворим, яким визначені стадії фіброзу за системою FibroMax, були розраховані середні значення цих показників. Кожній стадії відповідав свій прогностичний показник фіброзу (ППФ), який рахувався за формулою:

$$\text{ППФ} = \text{ММП} / \text{ТФР} \times \text{гаптоглобін}.$$

Розподіл хворих за генотипами після лікування урсохолом показав, що у більшості обстежених активність фіброзу була знижена. Так у хворих на ХГС з генотипом HCV 3a та з ступенями фіброзу F3, F2, F1 позитивна відповідь була отримана у більш ніж половини обстежених (71,4%), при цьому у 28,6% хворих отримана F0 ступінь. У 83,3% хворих

Таблиця 3.

**Оцінка лікування ебероном у єдності з рибарином за розробленим прогностичним тестом у 3 групі**

| Показник, контрольне значення | До лікування | Після лікування | p      |
|-------------------------------|--------------|-----------------|--------|
| ММП-1, нг/мл (24,16±1,38)     | 17,34±0,69   | 19,45±0,57      | <0,05  |
| ТФР бета-1, нг/мл (1,14±0,21) | 6,14±0,38    | 4,58±0,38       | <0,05  |
| Гаптоглобін, г/л (1,37±0,13)  | 1,08±0,02    | 1,1±0,02        | <0,02  |
| ЗХС, ммоль/л (4,41±0,79)      | 3,71±0,14    | 4,34±0,08       | <0,01  |
| ТГ, ммоль/л (0,68±0,12)       | 2,17±0,07    | 0,69±0,04       | <0,001 |
| ЛПВЩ, ммоль/л (1,47±0,26)     | 3,06±0,24    | 1,72±0,07       | <0,01  |
| ЛПНЩ, ммоль/л (1,18±0,21)     | 0,53±0,03    | 1,18±0,05       | <0,001 |
| ЛПДНЩ, ммоль/л (0,64±0,11)    | 2,14±0,04    | 0,74±0,07       | <0,001 |

Примітка: p - ступінь ймовірності:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,02$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  порівняно до лікування

з генотипами 1b/3a, 2, 1a, 1b/2, 1a/3a – у 3,3% стадії фіброзу, також, знизилися. У хворих, інфікованих генотипом 1b, отримана низька ефективність лікування урсохолом, так у обстежених з стадією фіброзу F3 позитивну відповідь дали 33,3%, з стадією F2 та F1 – 50%. При цьому у 23,1 % хворих з генотипом 1b у 7,7% отримана F0 стадія.

Розподіл хворих за генотипами після лікування гепабене показав, що кількість хворих за ступенями фіброзу не змінилася, що говорить про негативну відповідь на терапію гепабене. За нашою думкою, гепабене не володів антифібротичним ефектом, слід відмітити, що це стосувалося усіх досліджуваних генотипів.

Розподіл хворих за генотипами після лікування ебероном в поєднанні з рибарином показав, що у більшості обстежених активність фіброзу на ступінь нижча, що говорить про позитивну відповідь на терапію. Так у хворих на ХГС з генотипом 3a та ступенями фіброзу F3, F2, F1 позитивна відповідь була отримана у 62,5% хворих. У 88,9% хворих з генотипами 1b/3a, 2, 1a, 1b/2, 1a/3a – у 3,3% стадії фіброзу знизилися на ступінь нижче. У хворих людей, інфікованих генотипом 1b, ефективність лікування була нижча: позитивна відповідь на момент закінчення лікування ебероном з рибарином з ступенем фіброзу F3 спостерігалася у 50% хворих, з стадією F2 – близько до 66,7%, з стадією F1 – у 75%, що можна пояснити стійкістю даного виду генотипу до зазначеного лікування. Проте, у 27,3% хворих з генотипом

1b зазначена стадія F0. Отримані результати дозволяють стверджувати, що подвійна терапія мала антифібротичний вплив щодо хворих з різними генотипами ХГС.

Таким чином, розроблений тест дозволив виявити маркери фіброзу при захворюваності на ХГС. Даними маркерами виявилися сироватковий маркер фіброзу, матриксна металопротеїназа-1 (ММП-1), ростовий фактор ТФР-бета 1 та гаптоглобін, як найбільш інформативні показники колагенолітичної активності при ХГС. Для дослідження функціональної інтеграції гепатоцитів, який забезпечується позаклітинним матриксом, була досліджена матриксна металопротеїназа-1 (ММП-1). Отримані дані підтверджують відомості про те, що ММП-1 володіє незалежною прогностичною цінністю ефективності лікування пацієнтів з ХГС. Використання в прогностичному фібротесті змісту циркулюючої ММП-1 співвідноситься з підвищенням передбачення позитивної цінності розробленого тесту. Хоча сироватковий маркер фіброзу ММП-1 відображає тканинний метаболізм в цілому і не є специфічним тільки для тканини печінки, нами було виявлено поліпшення процесів репарації печінкової тканини, що виражалося в підвищенні ММП-1. Оцінка ТФР бета-1, як сильного індуктора фіброгенезу, виявила його високий рівень до лікування у всіх групах хворих. Зростання активності ТФР- $\beta$ 1 було компенсаторною відповіддю на пошкодження печінкової тканини при обструкції печінкового тракту. Після

проведення терапії урхосолом, ебероном у єдності з рибарином ТФР бета-1 достовірно зменшився, що пояснюється зниженням захисних потреб паренхіми печінки від інтоксикаційного агента. Важлива антиендотоксична функція в організмі людини належить гаптоглобіну, зниження рівня якого вказувало на ризик прогресування фіброзу печінки. Зміни цього показника на тлі лікування у бік поліпшення вказує на його здатність бути чутливим маркером явищ фіброгенезу.

Недостатність функції печінки до лікування визначалася порушенням роботи ліпідного спектра, ведучих до зміни функціональної здатності гепатоцитів, що відобразилося підвищенням рівнів ТГ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, зниженням ЛПНЩ.

Призначені лікувальні заходи сприятливо вплинули на стан хворих та роботу печінки, на ліпідний спектр. Необхідно вказати, що найбільш позитивний лікувальний ефект було виявлено у 3-й групі хворих, яка була пролікована ебероном в поєднанні з

рибарином. Також, ефективні результати були у групі обстежених, у схемі терапії яких було включено урхосол. Оцінка лікування гепабене показала тенденцію до зниження ендогенної інтоксикації у хворих.

**Висновок.** Оцінка результатів лікування за розробленим нами методом неінвазивної оцінки ступеня фіброзу у хворих на ХГС, що включає дослідження у сироватці крові ММП-1, ТФР бета-1 та гаптоглобіну продемонструвало високий рівень антифібротичного та ліпостабілізуючого ефектів подвійної терапії (еберон з рибарином). Препарати урсодезоксіхолової кислоти також позитивно впливають на ліпідний стан крові та процеси фіброгенезу печінки хворих на ХГС. Визначення стадій фіброзу за даними розробленого нами тесту є інформативним матеріалом у якості маркеру до та після лікування хворих з хронічним гепатитом С, що дає можливість рекомендувати його застосування у клінічній практиці щодо хворих на ХГС.

Література

1. Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А., Шагинян В.Р. Гепатит С: сероепідеміологічне вивчення розповсюдження // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами.- Тернопіль: Укрмедкнига.-2002.- С. 400-401.
2. Pol S et al. Hepatitis C: epidemiology, diagnosis, natural history and therapy // Contrib Nephrol. 2012;176:1-9.
3. Strader D.B. et al. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, No. 4. – 1147-1172.
4. Tohme RA, Holmberg SD. Transmission of Hepatitis C Virus Infection Through Tattooing and Piercing: A Critical Review // Clin Infect Dis. 2012 Jan 30.
5. El-Bassiouni NE. et al. Role of fibrogenic markers in chronic hepatitis C and associated,hepatocellular carcinoma // Mol Biol Rep. 2012 Feb 9.
6. Балмасова И.П. Субпопуляции ЕК/ЕКТ как прогностические маркеры хронического гепатита С / И.П. Балмасова, Н.Д. Ющук, С.Л. Максимов и др. // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т.10. – № 3. – С.12-15.
7. Герасун Б.А., Телегін Д.Є., Ворожбит О.Б. Особливості діагностики та лікування гепатиту В і С при їх одночасному перебігу. – Тернопіль: Укрмедкнига.- 2002.- С.102-104.
8. Глушенков Д.В. Чувствительность и специфичность фибро-теста у больных ХГС/ХГВ на разных стадиях фиброза печени / Д.В. Глушенков, Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский, В.Г. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1 (прил. 31). — С. 25.
9. Дмитриенко В. Современные методы диагностики гепатита С, 2007 [http://dmytrenko.in.ua/Statya/Hepatit\\_C.html](http://dmytrenko.in.ua/Statya/Hepatit_C.html)
10. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Современные проблемы лечения вирусных гепатитов // Лечащий врач. – 2007. – № 10. – С. 73-77.