

# ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.36-002.12-085

## МОЖЛИВІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З ПРОТИПОКАЗАМИ ДО ІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ

К.Л. Сервецький, Т.В. Чабан, Н.В. Верба, Є.В. Нікітін

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, фіброз печінки, аміксин ІС, гепавірин, легалон.

## ВОЗМОЖНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ ДЛЯ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ

К.Л. Сервецкий, Т.В. Чабан, Н.В. Верба, Е.В. Никитин

Обследовано 60 больных хроническим гепатитом С с умеренно выраженной активностью гепатита, которым интерферонотерапия была противопоказана. В зависимости от способа лечения все больные разделены на 2 группы. Больные I группы (30 человек) получали легалон по 140 мг трижды в сутки в течение первых 6-ти месяцев, в течение следующих 6-ти — по 70 мг, а также — гепавирин по 3 капсулы утром и 2 капсулы вечером в течение 12-ти месяцев. К комплексному лечению больных II-й группы (30 человек) добавляли интерферонген амиксин ІС по 0,125 г два дня подряд в неделю, курсом 5 недель с месячным перерывом между курсами в течение 12 месяцев.

В результате проведенных исследований установлено существенное сокращение ( $p < 0,05$ ) цитолитического, диспептического и астеновегетативного синдромов у больных, получавших амиксин ІС, легалон и гепавирин, по сравнению с больными, получавшими только легалон и гепавирин. У больных, в комплексную терапию которых был включен амиксин ІС, к 7-му месяцу от начала лечения, происходила нормализация размеров печени, прекращались процессы фиброобразования в печени, улучшалось качество жизни больных, восстанавливалась работоспособность. Рецидивы имели место у двух больных II группы, биохимические признаки у которых (повышение активности АЛАТ и АсАТ) длились около месяца. Клинически болезнь сопровождалась признаками умеренно выраженного астеновегетативного синдрома, длившегося около месяца. В группе больных, не получавших амиксин ІС (I группа), признаки обострения

болезни (повышение активности АЛАТ и АсАТ, астеновегетативный, диспептический синдромы) имели место у 12-ти пациентов. Продолжительность рецидивов длилась около 2 месяцев.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, цитолитический синдром, фиброз печени, амиксин IC.

### POSSIBILITY OF TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH CONTRAINDICATIONS TO INTERFERON THERAPY

K.L. Servetsky, T.V. Chaban, N.V. Verba, E.V. Nikitin

60 patients with chronic hepatitis C with moderately expressed activity of hepatitis, whom interferon therapy was contraindicated, have been examined. Depending on the type of treatment all patients were divided into 2 groups. The patients of the I group (30 persons) were given legalon in the dose 140 mg 3 times a day for the first 6 months, 70 mg – the next 6 months as well as ribavirin – 3 capsules in the morning and 2 capsules in the evening for 12 months. Complex treatment of the patients from the II group (30 persons) was complemented with interferon amixin IC in the dose 0.125 g two days a week, the course lasted 5 weeks with a month interval between courses for 12 months.

As a result of the studies a significant reduction ( $p < 0.05$ ) of cytolytic, dyspeptic and astheno-vegetative syndromes in the patients receiving amixin IC, legalon and ribavirin have been observed. The patients, whose complex therapy included amixin IC, had normalization of the liver size by the 7th month of the therapy, the processes of fibro-formation in the liver ceased; there was improvement in the life quality of the patients and restoration of work ability. Recurrences occurred in two patients of the II group, their biochemical signs (increased activity of ALT and AST) were persisting for about a month. Clinically the disease was accompanied by the signs of the moderately expressed astheno-vegetative syndrome lasting for about a month. The group of the patients, who were not given amixin IC (I group), the signs of exacerbation of the disease (increased activity of AST and ALT, astheno-vegetative, dyspeptic syndromes) occurred in 12 patients. The duration of recurrences persisted for 2 months.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, liver fibrosis, amixin IC, legalon, ribavirin.

**Вступ.** Важливою морфологічною особливістю вірусу гепатиту С (HCV) є його виражена фіброзогенність. Так, разом із відкладенням колагену та капіляризацією синусоїдів при прогресуванні процесу, формуванням порто-портальних і порто-центральных

септ, певне значення має проліферація зірчастих клітин, які швидко перетворюються на фібробласти з одночасним збільшенням на їх поверхні кількості рецепторів до цитокінів, що стимулюють фіброгенез [1, 2]. А це, в свою чергу, призводить до прогресування хро-

нічного запального процесу, переходу його в цироз печінки (ЦП) і гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) [3, 4].

Предикторами прогресування хронічного гепатиту С (ХГС) вважаються, в основному, вік у момент інфікування (старше 50 років), тривалість інфекції, належність хворого до чоловічої статі, вживання алкоголю та ін. [5, 6, 7].

За даними різних дослідників ЦП розвивається у 10–44 % випадків ХГС через 5–40 років від моменту інфікування людини. У 15–20 % хворих на ЦП через 5 років відбувається декомпенсація функції печінки. ГЦК розвивається у 2–5 % HCV-інфікованих і у 9–20 % хворих на ЦП в результаті ХГС. У результаті застосування препаратів інтерферону ризик прогресування патологічного процесу в печінці зменшується на 30–40 % [8, 9]. Однак, більш ніж у 50 % хворих на ХГС використання інтерферонотерапії неможливе через наявність протипоказань, розвиток побічних реакцій, високу вартість лікування [9, 10]. Тому, на сьогодні існує необхідність пошуку альтернативних методів безінтерферонового лікування з метою припинення прогресування патологічного процесу, в тому числі й фіброзоутворення у печінці [2, 8].

**Мета дослідження:** вивчення ефективності комплексного лікування хворих на ХГС з протипоказаннями до інтерферонотерапії із застосуванням аміксину ІС, легалону та гепавірину.

**Матеріали та методи:** У дослідження ввійшли 60 хворих на ХГС із помірно вираженою активністю гепатиту, у яких мали місце протипоказання до ІФН-терапії (згідно класифі-

кації EASL, активність АлАТ в межах від 3 до 10 норм). Серед хворих були 33 (55 %) чоловіки та 27 (45 %) жінок віком від 25 до 55 років.

Діагноз ХГС підтверджували виявленням антитіл (аHCV, аHCV-IgM, аHCVNS3, аHCVNS4, аHCVNS5) за допомогою ІФА та RNA HCV у полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР). Також визначали ступінь фіброзу печінки методом ФіброТест та наявність гепатоспленомегалії за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД).

Залежно від способу лікування всі хворі були розділені на 2 групи. Хворі I-ї групи (30 чоловік) отримували легалон по 140 мг тричі на добу протягом перших 6-ти місяців, протягом наступних 6-ти – по 70 мг, а також гепавірин по 3 капсули вранці та 2 капсули ввечері протягом 6-ти місяців. До комплексного лікування хворих II-ї групи (30 чоловік) додавали інтерфероноген аміксин ІС по 0,125 г два дні підряд на тиждень, курсом 5 тижнів з місячною перервою між курсами протягом 12 місяців.

Визначення біохімічної активності гепатиту та ступеня фіброзу печінки проводили при зверненні хворих до гепатоцентру Одеської міської клінічної інфекційної лікарні на 1-му, 3-му, 6-му та 12-му місяці лікування. Контрольну групу складала 30 здорових осіб.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

При зверненні до гепатоцентру хворі обох груп пред'являли наступні скарги: підвищена втомлюваність (75 %), біль та відчуття важкості у правому підребер'ї (58,33 %), порушення

сну (32,40 %), нудоту (46,67 %), зниження апетиту (38,33 %), працездатності (80,0 %), пригнічення настрою (41,67 %), здуття живота (56,67 %).

Активність АлАТ при першому обстеженні становила у середньому  $(2,02 \pm 0,20)$  ммоль/год-л, АсАТ –  $(1,32 \pm 0,17)$  ммоль/год-л, що відповідно у 3,5 та 3,2 рази більше показників здорових осіб ( $p < 0,01$ ). За даними ФіброТесту у 2 (6,67 %) хворих I-ї групи відзначали F0, у 12 (40 %) – виявлений слабо виражений фіброз печінки (F1), у 8 (26,67 %) – помірно виражений фіброз печінки (F2), у 6 (20 %) – виражений фіброз (F3), у 2 (6,66 %) – цироз печінки у стадії компенсації (F4). У хворих II-ї групи виявлені такі дані: F0 у 3 (10%) хворих, F1 – у 13 (43,33 %), F2 – у 6 (20 %), F3 – у 7 (23,33 %), F4 – у 1 (3,34 %).

Гепатомегалія спостерігалася у 96,67 % хворих I-ї групи та 95,0 % - II-ї, а спленомегалія у 46,67 % хворих I-ї та 50 % хворих - II-ї групи.

При обстеженні через 1 місяць від початку лікування хворих I-ї групи в 66,67 % випадків зберігалися скарги на підвищену втомлюваність, у 40 % — біль та відчуття важкості у правому підребер'ї, 30 % — порушення сну, 33,33 % — нудоту, 36,67 % — зниження апетиту, 73,33 % — зниження працездатності, 10,00 % — пригнічення настрою, 53,33 % — здуття живота. При опитуванні на 3-му місяці лікування у хворих I-ї групи відбувалася нормалізація сну, апетиту та покращення настрою. На 6-му та 12-му місяці лікування хворих I-ї групи у 63,33 % випадків зберігалися

скарги на підвищену втомлюваність, у 30,00 % — біль та відчуття важкості у правому підребер'ї, 60,00 % — зниження працездатності, 41,67 % — здуття живота.

Самопочуття хворих II-ї групи було кращим. Значна різниця у самопочутті хворих I-ї та II-ї групи встановлена на 6-му місяці лікування. Так, кількість хворих у II-й групі, які скаржились на підвищену втомлюваність зменшилась на 10,0 %, тоді як серед хворих I-ї групи лише на 3,33 %, а біль та відчуття важкості у правому підребер'ї зберігалась у 16,67 % хворих II-ї групи, що на 13,33 % менше, ніж у хворих I-ї групи ( $p < 0,01$ ). Кількість хворих II-ї групи зі скаргами на зниження працездатності, здуття живота на 6-му місяці спостереження складала лише 6,67 %. При обстеженні на 12-му місяці лише 3,33 % хворих II-ї групи пред'являли скарги на підвищену втомлюваність. При цьому у хворих II-ї групи 96,67 % хворих відмічали відновлення працездатності, тоді як серед хворих I-ї групи їх кількість була на 18,33 % меншою.

Як видно з таблиці 1, тривалість цитолітичного та диспепсичного синдромів у хворих I-ї групи була у середньому довшою на 7 та 5 місяців відповідно, тоді як астено-вегетативний синдром був менш тривалим у хворих II-ї групи (у середньому на 4 місяці).

Через 1 місяць від початку лікування у хворих I-ї групи відзначалось незначне зниження активності амінотрансфераз (АлАТ – на 7,92 %, АсАТ – на 12,31 %), а на 3-му місяці активність АлАТ та АсАТ знижувалась порівняно

з показниками на 1-му місяці лікування на 17,20% та 7,43 % відповідно ( $p < 0,01$ ). При обстеженні хворих I-ї групи на 6-му місяці лікування активність АлАТ та АсАТ була нижчою, ніж на 3-му місяці лікування, на 11,68 % та 8,93 % відповідно, а на 12-му місяці їх активність знижувалась ще на 27,94 % та 16,67 %, проте не досягала норми ( $p < 0,01$ ).

У хворих II-ї групи вираженість цитолітичного синдрому була значно меншою. Так, через місяць у цих хворих активність АлАТ та АсАТ була на 31,15 % та 31,16 % відповідно нижчою порівняно із хворими I-ї групи ( $p < 0,01$ ). Надалі, на 3-му місяці лікування, активність АлАТ та АсАТ знижувалась відповідно на 19,04 % та 21,05 % ( $p < 0,01$ ). На 6-му місяці лікування у 83,33 % хворих II-ї групи відбувалась нормалізація активності АлАТ та АсАТ, а на 12-му місяці – у 100 % хворих (рис. 1, 2).

Тобто, у хворих II-ї групи відбувалося більш швидке припинення запального процесу у печінці, що призводило до покращення самопочуття хворих і відновлення їх працездатності.

На 6-му місяці лікування у 1 (3,33 %) хворого I групи відзначено прогресування фіброзу печінки з F0 до F1, у 3 (10 %) — з F1 до F2, у 2 (6,67 %) з F2 до

F3 і ще у 2 (6,67 %) – з F3 до F4. При визначенні ступеня фіброзу на 12-му місяці лікування у 10 (33,33 %) хворих I-ї групи ФП прогресував (у 1 (3,33 %) – з F0 до F1, у 5 (16,67 %) – з F1 до F2, у 4 (13,33 %) – з F2 до F3, у 3 (3,33 %) – з F3 до F4) (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, в динаміці при визначенні ступеня ФП на 12-му місяці лікування хворих II групи у 90,00 % відбувалось припинення процесів фіброзоутворення, а у 3-х хворих (10,00 %) — зменшення ступеня фіброзу печінки з F3 до F2 та з F4 до F3. Це, у свою чергу, свідчить про антифібротичний вплив лікування із застосуванням аміксину ІС.

Крім того, у хворих обох груп встановлено прямий виражений кореляційний зв'язок між ступенем ФП та активністю АлАТ і АсАТ ( $r = 0,856$  та  $r = 0,936$  відповідно), що свідчить про залежність активності процесів фіброзоутворення в печінці від вираженості запального процесу в ній.

В процесі лікування хворих на ХГС відбувались суттєві зміни розмірів печінки. Так, на 12-му місяці від початку лікування гепатомегалія зберігалась у 76,67 % хворих I-ї групи та у 6,67 % - II-ї, що відповідно на 20,0 % та 88,33 % мен-

Таблиця 1

Тривалість синдромів у хворих на ХГС залежно від способу лікування ( $M \pm m$ )

№ з/п	Тривалість синдрому Назва синдрому	I група (n = 30)	II група (n = 30)
1	Цитолітичний синдром, міс.	11,5±0,5	4,5±0,5*
2	Астено-вегетативний синдром, міс.	10,5±0,5	6,5±0,5*
3	Диспепсичний синдром, міс.	8,5±0,5	3,5±0,5*

Примітка: \* — вірогідна різниця показників у хворих II-ї групи порівняно з показниками у хворих I-ї групи.

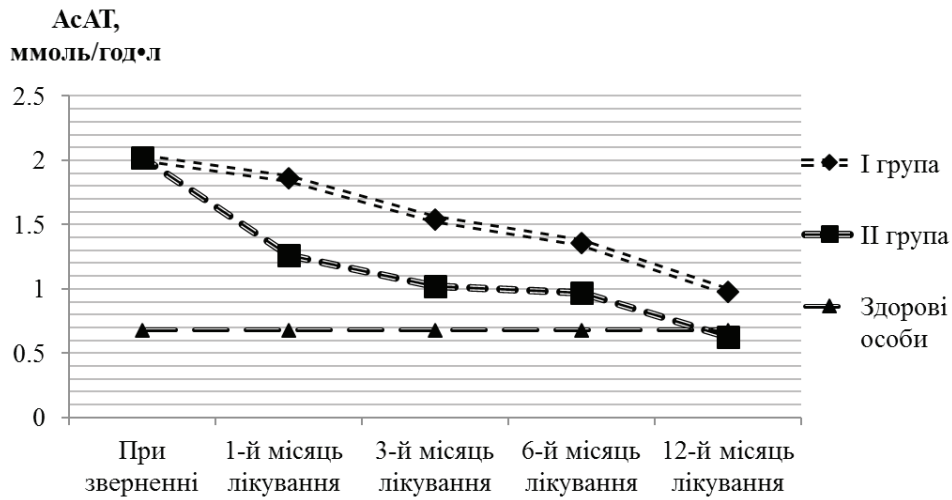


Рисунок 1. Динаміка активності АЛАТ у хворих на ХГС залежно від способу лікування.

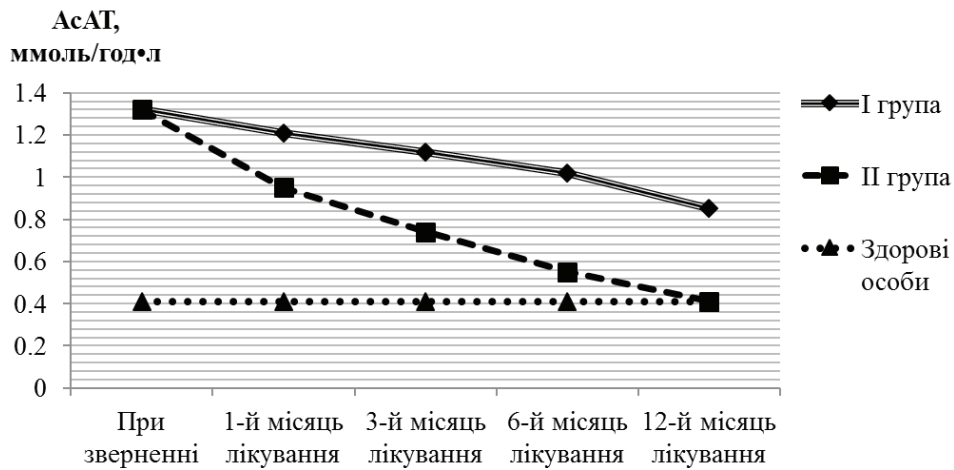


Рисунок 2. Динаміка активності АсАТ у хворих на ХГС залежно від способу лікування.

Таблиця 2.

**Активність процесів фіброзування у хворих на ХГС у динаміці залежно від способу лікування за даними ФіброТест**

Період спостереження	Кількість хворих при зверненні		Кількість хворих на 6-му місяці лікування		Кількість хворих на 12-му місяці лікування	
	I група (n=30)	II група (n=30)	I група (n=30)	II група (n=30)	I група (n=30)	II група (n=30)
Ступінь ФП						
F0	2	3	1	3	0	3
F1	12	13	10	13	6	13
F2	8	6	9	6	10	8
F3	6	7	6	7	7	6
F4	2	1	4	1	7	1

ше, ніж при первинному обстеженні. Спленомегалія на 6-му місяці лікування була виявлена у 6,67 % хворих I-ї групи та у 26,67 % хворих II-ї групи. При обстеженні на 12-му місяці лікування спленомегалія зберігалась у 36,67 % хворих I-ї групи, тоді як у хворих II-ї групи розміри селезінки нормалізувались.

**Висновки.** Таким чином, призначення комплексного лікування хворим на ХГС з протипоказаннями до інтерферонотерапії з використанням аміксину ІС, гепавірину та легалону

призводило до зменшення тривалості цитолітичного, астено-вегетативного, диспепсичного, геморагічного синдромів раніше, ніж за умов призначення хворим лише гепавірину та легалону. До того ж, лікування хворих на ХГС аміксином ІС, легалоном і гепавірином сприяло припиненню фіброзоутворення та зниженню активності запального процесу у печінці. В результаті цього відбувалось покращення якості життя хворих, відновлювалась їх працездатність.

### Література

1. Маев И.В. Хронический вирусный гепатит С – этиология, патогенез, лечение / И.В. Маев, Т.Е. Полунина, Е.В. Полунина // Клиническая медицина. – 2009. – № 11. – С. 12–17. Моисеев С. В.
2. Das S.K., Vasudevan D.M. Genesis of hepatic fibrosis and its biochemical markers // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2008. — № 4(68). — P. 260-269.
3. Боброва І.А. Хронічний гепатит С: небажані явища противірусної терапії та їх корекція // Сучасна гастроентерологія. – 2011. - № 2 (70). – С. 72-81.
4. Будько В.С. Практические аспекты диагностики и терапии вирусного гепатита С / В.С. Будько // Терапія. Український медичний вісник. - К., 2011. - № 6. - С. 67-73.
5. Нагоев Б.С. Иммуномодуляторы в терапии хронического вирусного гепатита С / Б.С. Нагоев, Ж.Б. Понежева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 5. – С. 47–49. Попова Л.Л.
6. Опыт лечения больных хроническим гепатитом С при наличии противопоказаний к стандартной терапии α-интерфероном / Л.Л. Попова, А.А. Суздальцев, Е.А. Мельникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 1. – С. 56–59.
7. Costa J.M., Munteune M., Ten Ngo Y. et al. IL28b, ITPA, UGT1A1 and prognostic factors of treatment response in patients with chronic hepatitis C // Paris APNP NPMC Liver center, Paris, France. – J. Gastroenterol. Clin. Biol. – 2010.
8. Павлов Ч.С. Современные возможности эластометрии, фибро- и актитеста в диагностике фиброза печени / Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. // РЖГГК. – № 4. – 2008. – С. 43–52.
9. Романцов М.Г. Иммуномодуляторы в терапии хронического гепатита С: совершенствование стандартного подхода / М.Г. Романцов, Н.В. Кремень, Т.В. Сологуб // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – № 4. – С. 14–17.
10. Afdhal N.H., McHutchison J.G., Zeuzem S. et al. Hepatitis C pharmacogenetics: state of the art in 2010 // Hepatology. – 2011. – Vol. 53, № 1. – P. 336–345.