

ВИСНОВОК

Ізопринозин позитивно впливає на показники клітинного та гуморального імунітету, прискорює одужання хворих, а тому його використання доцільне в комплексній терапії хворих на гострий вірусний гепатит В.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А. і співавт. Застосування імуноτροпних засобів при гострому гепатиті С. В кн.: Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб. Матер. науково-практич. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. — Львів, 18–19 травня 2000 р. — С. 3–4.
2. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита (пер. с нем.). — М.: Геотар медицина. — 1999. — 432 с.
3. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. Издание 2-е. — С.-Пб.: Теза, 1998. — 332 с.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. — М.: Геотар медицина, 1999. — 864 с.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЗОПРИНОЗИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

В.В. Гебеш, В.С. Топольницький, О.М. Дегтяренко, Ю.О. Сухов

У 23 больных вирусным гепатитом В, кроме общепризнанной базисной терапии, использовали изопринозин. Доказано положительное влияние изопринозина на показатели клеточного и гуморального иммунитета, ускорение выздоровления больных.

ISOPRINOSIN EFFICIENCY IN BASIC THERAPY OF PATIENTS WITH HEPATITIS B

V.V. Ghebesh, V.S. Topolnytsky, O.M. Degtyarenko, Yu.O. Sukhov

Twenty three patients were treated, besides generally recognized basic therapy, by isoprinosisin. The positive effect on indexes of cellular and humoral immunity and faster recovery of the patients has been proved.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНОМАНІТНИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ КОМПЛЕКСІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

І.І. Дегтярьова¹, І.М. Скрипник², С.В. Скопиченко¹

¹ Українська військово-медична академія, Київ

² Українська медична стоматологічна академія, Полтава

На особливу увагу заслуговує проблема лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГ С), що зумовлено численною мінливістю вірусу та утворенням значної кількості близьких, але відмінних за імунологічними ознаками антигенних структур [4]. Висока швидкість мутацій вірусу створює постійну напруженість імунної системи та втрату спрямованості імунної відповіді, що зашкоджує повній ерадикації вірусу та не гарантує захисту від повторного інфікування іншими генотипами або мутаційними формами вірусу гепатиту С [8, 10]. Віруснейтралізуючі антитіла володіють високою специфічністю, оскільки інактивують антигени, які раніше впливали на імунну систему організму, але здатні нейтралізувати знову утворені антигенні варіанти вірусу, що дозволяє йому “вислизнути” з-під імунного нагляду [7, 8]. В теперішній час для лікування хворих на ХВГ С застосовуються різноманітні схеми фармакотерапії, зокрема α-інтерферон (α-ІФН)+аналогі нуклеозидів (рибавірин), α-ІФН+есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ), α-ІФН+урсодезоксіхолева кислота (УДХК), α-ІФН+нестероїдні протизапальні засоби [3].

Підставою для призначення УДХК при ХВГ С є те, що значна частина токсичних ендогенних жовчних кислот заміщується нетоксичною високогідрофіль-

ною жовчною кислотою. Відомо, що затримка ендogenous жовчних кислот призводить до ушкодження гепатоцитів, тоді як застосування УДХК зменшує гепатотоксичну дію. При цьому покращується рівень функціональних проб печінки і прискорюється елімінація вірусу. Крім того, УДХК володіє антиоксидантною та імунomodulatory дією [2].

Якщо протівірусна дія α -ІФН та аналогів нуклеозидів добре відома, то механізм дії ЕФЛ полягає у мембраностабілізуючій, антиоксидантній активності, покращенні функціонального стану печінки, зокрема її детоксичної функції; крім того ЕФЛ сприяють елімінації вірусу та пригнічують процеси фіброзу у печінковій тканині [1, 5].

Застосування лактулози (дуфалаку) при ХВГ С та хронічних токсичних гепатитах (ХТГ) доцільно у зв'язку з тим, що препарат має непряму антиоксидантну дію, оскільки пригнічує ріст протеолітичної флори у товстій кишці, зокрема *E. coli*, яка є основним продуцентом прооксиданту специфічного ліпополісахариду — ендотоксину. Крім того, ендотоксин через систему інтерлейкінів ініціює імунозапальні процеси у печінці, підвищуючи активність Купферовських клітин, а також утворення останніми і ліпоцитами колагену III, що призводить до фіброзації печінки [5].

Згідно з даними [5, 6], прооксиданти (етиловий спирт, ацетальальдегід, гепатотропні віруси, радіація, ядохімікати, фармакопрепарати) сприяють утворенню значної кількості вільних радикалів: гідроксильного радикалу, синглетного кисню і, особливо, продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), зокрема, малонового діальдегіду (МДА), які також є стимуляторами колагеноутворюючої функції клітин Купфера і ліпоцитів (клітин Іто), що визначає інтенсифікацію фіброзу в паренхімі печінки. Застосування силімаринвмістких гепатопротекторів-антиоксидантів виправдовує себе при ХВГ С та ХТГ, оскільки флавоноїди силімарин і силібінін є іонними стабілізаторами мембран, знижують рівень ПОЛ, підвищують активність антиоксидантної системи (АОС) і детоксичну функцію гепатоцитів, опосередковано зменшують функціональну активність клітин Купфера та Іто, що визначає уповільнення процесів фіброзації у печінці [5, 6].

В останні роки з'явився ряд робіт про ефективність у хворих на ХВГ С циклоферону — низькомолекулярного синтетичного індуктора ендogenous ІФН, який володіє здатністю утворювати α -, β - і γ -ІФН [9].

Мета роботи — на підставі вивчення динаміки клінічної картини захворювання, біохімічних проб і стану детоксичної функції печінки, процесів ПОЛ та активності АОС крові, серологічних тестів на маркери ХВГ С дослідити ефективність різноманітних лікувальних комплексів з застосуванням α_2 і β -ІФН в комбінації з урсофальком, рибавірином, есенціалем Н, дуфалаком та монотерапії α_2 і β -ІФН та циклофероном або при протипоказаннях до інтерферонотерапії — есенціалем Н.

Матеріали і методи. Обстежено 68 хворих з верифікованим ХВГ С, з них 25 жінок і 43 чоловіків віком від 18 до 57 років різного ступеню активності. Наявність вірусної С інфекції діагностували шляхом визначення HCV-RНК у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та антитіл до HCV (анти HCV). Активність патологічного процесу у печінці оцінювали за вираженістю основних клінічних і лабораторних симптомів і синдромів: 0 — відсутній, 1 — слабо виражений, 2 — помірно виражений, 3 — максимально виражений. Визначали біохімічні проби печінки (цитолітичний, холестатичний, імунозапальний синдроми). Стан детоксичної функції печінки оцінювали за активністю аргінази крові (Г.Г. Листопад, 1973), рівень ПОЛ — за вмістом у крові МДА (И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили, 1977), АОС — за активністю супероксиддисмутази (СОД) за методом Н.Р. Mirsa, J. Fredovich (1972).

Активність аргінази крові, яка відображає детоксичну функцію гепатоцита, через 6 міс від початку лікування підвищувалась до $1,05 \pm 0,11$ ммоль/ч·л проти $0,56 \pm 0,14$ ммоль/ч·л до лікування при нормі $1,33 \pm 0,15$ ммоль/ч·л. При цьому у хворих усіх 4 груп після лікування спостерігалось зниження процесів ПОЛ, які свідчать про підвищення резистентності мембранних утворень, про що судили за концентрацією МДА крові. Так, концентрація МДА у крові хворих після лікування знижувалась з $2,3 \pm 0,2$ мкмоль/л до $0,78 \pm 0,14$ мкмоль/л при нормі $0,4 \pm 0,11$ мкмоль/л. Позитивної динаміки зазнавала АОС крові, стан якої оцінювали за активністю СОД: $2,6 \pm 0,2$ УО/мл після лікування проти $0,72 \pm 0,1$ УО/мл до лікування при нормі $3,5 \pm 0,1$ УО/мл.

У 4 хворих 1–6 підгрупи через 6 міс після лікування визначалась негативна ПЛР до HCV при наявності анти HCV. Однак позитивна динаміка активності аргінази і СОД, концентрації МДА крові була більш виражена ніж у хворих 1-а підгрупи. Непрямий антиоксидантний ефект дуфалаку пов'язаний із зменшенням утворення прооксиданту — кишкового ендотоксину.

Активність аргінази крові у хворих 1–4 груп, у лікувальні комплекси яких додатково включали дуфалак, підвищувалась з $0,51 \pm 0,09$ мкмоль/ч·л до $1,26 \pm 0,07$ мкмоль/ч·л, що недостовірно відрізнялось від норми. Концентрація МДА крові у цих хворих знижувалась з $2,41 \pm 0,11$ мкмоль/л до $0,46 \pm 0,09$ мкмоль/л, тобто фактично нормалізувалась. Показники активності СОД крові зростали з $0,76 \pm 0,09$ УО/мл до $3,24 \pm 0,12$ УО/мл, майже досягаючи нормальних значень.

Відома наявність КД у 58% випадків у хворих на ХТГ і ХВГ, у 72% — у хворих на ХВГ, зокрема у 91% хворих на ХВГ В і С з перебігом середньої тяжкості і тяжким [5]. Показанням до призначення дуфалаку при ХВГ С були скарги хворих на метеоризм, діарею, а при обстеженні калових мас — КД 1–2 ступеню з підвищеним ростом протеолітичної флори, *E. coli* і зниженням росту сахаролітичної флори (*Lactobacillus bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*). Після призначення дуфалаку на підставі дослідження бактеріограми калових мас повна нормалізація мікробіоценозу товстої кишки спостерігалась через 1 міс від початку лікування.

У хворих 3 і 4 груп, які отримували поряд з ІФН (інтрон, лаферон) есенціале Н і урсофальк активність аргінази і СОД була дещо вищою, ніж у хворих 1–2 груп, які отримували ІФН або ІФН у сполученні з ребітолом. Однак відмінності були статистично невірогідні, для більш глибокого аналізу статистичних показників необхідні спостереження на більшій кількості хворих у кожній групі.

У хворих 5 групи, яким призначали циклоферон, через 6 міс лікування підвищувалась активність аргінази з $0,54 \pm 0,07$ ммоль/ч·л до $0,85 \pm 0,04$ ммоль/ч·л. При цьому концентрація МДА у крові знижувалась з $2,42 \pm 0,13$ ммоль/ч·л до $1,21 \pm 0,06$ ммоль/ч·л, а активність СОД крові зростала з $0,7 \pm 0,04$ УО/мл до $1,6 \pm 0,09$ УО/мл. Таким чином, циклоферон також підвищує антитоксичну функцію гепатоцитів, активність АОС та інгібує процеси ПОЛ. Однак дія цього препарату менш виражена, ніж інтрону, лаферону і ребітолу, а також лікувальних комбінацій ІНФ+есенціале Н або урсофальк.

Лікування хворих на ХВГ С з мінімальною активністю (клінічною і біохімічною) есенціале Н на протязі 6 місяців сприяє підвищенню детоксичної функції гепатоцита, про що свідчить підвищення активності аргінази крові з $0,72 \pm 0,08$ ммоль/ч·л до $1,05 \pm 0,09$ ммоль/ч·л. Концентрація МДА крові знижується з $1,95 \pm 0,1$ мкмоль/л до $1,05 \pm 0,09$ мкмоль/л, в той час як активність СОД збільшується з $1,1 \pm 0,07$ УО/мл до $1,9 \pm 0,09$ УО/мл. Таким чином, есенціале Н значно підвищує детоксичну функцію печінки, активність АОС і резистентність гепатоцитів.

У хворих на ХВГ С 7 групи з мінімальною активністю процесу також зареєстрована позитивна динаміка активності аргінази і СОД, рівня МДА крові. Так, активність аргінази крові підвищувалась ($0,89 \pm 0,02$ ммоль/ч-л проти $0,69 \pm 0,04$ ммоль/ч-л до лікування), зростала активність СОД з $1,05 \pm 0,04$ УО/мл до $1,6 \pm 0,05$ УО/мл і зменшувався рівень МДА крові з $2,1 \pm 0,08$ мкмоль/л до $1,3 \pm 0,09$ мкмоль/л. Таким чином, один з найбільш активних силімаринвмістких препаратів легалон володіє детоксичною, антиоксидантною активністю, здатністю до стабілізації мембран гепатоцитів не лише при ХТГ, але і при ХВГ. При цьому препарат не впливає на реплікацію і елімінацію вірусу гепатиту С.

Підсумовуючи, можна прийти до висновку, що рекомбінантний α_2 -ІНФ лаферон і інтрон як монотерапія, особливо у сполученні з ребітолом, і у меншому ступені з есенціалє Н і урсофальком володіє високою терапевтичною ефективністю, сприяє нормалізації функціональної активності печінки, в тому числі детоксичної функції, підвищенню активності АОС і резистентності гепатоцитів, інгібуючи прискорені процеси вільно-радикального окислення ліпідів мембран гепатоцитів.

Володіючи усіма вищеперерахованими точками прикладення, хоча і у меншому ступені ніж лаферон і інтрон, як альтернатива лікування хворих на ХВГ С може бути використаний циклоферон. За наявності вірусу гепатиту С з мінімальною активністю, у випадках, коли не показана інтерферонотерапія ефективним являється есенціалє Н і у меншому ступені легалон, оскільки ці препарати інгібують утворення МДА, який ініціює фібротизацію печінки, підвищують детоксичну функцію гепатоцитів і активність АОС організму. При цьому слід відзначити перевагу за усіма вищеперерахованими параметрами препарату ЕФЛ есенціалє Н. У групах хворих на ХВГ С, яким були призначені фармакологічні лікувальні комплекси на протязі 6 місяців, лікування буде продовжене до 12 місяців з наступним їх обстеженням за описаними параметрами. При ХВГ С середнього і тяжкого ступеню перебігу з використанням антивірусної терапії без або у сполученні з гепатопротекторами за наявності у цих хворих КД 1–2 ступеню для зниження рівня ендотоксемії доцільно додаткове призначення хворим на протязі 6 місяців середньотерапевтичних доз дуфалаку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я., Игнатов В.А., Жмуро А.В. Новые технологии лечения хронических вирусных гепатитов // *Кліні. фармація.* — 1999. — Т. 3, N 2. — С. 27–30.
2. Вовк А.Д., Матяш В.І., Архипенко О.Б. Застосування препаратів урсодезоксіхолової кислоти при хронічних гепатитах // *Ліки України.* — 2000. — N 1–2. — С. 10–11.
3. Горбаков В.В. Современные подходы к диагностике и лечению вирусного гепатита С // *Рус. медицинские вести.* — 1998. — Т. 3, N 2. — С. 46–53.
4. Горбаков В.В. Современные подходы к лечению хронических вирусных заболеваний печени // *Терапевт. арх.* — 2000. — Т. 72, N 8. — С. 5–9.
5. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения: 2-е дополн. и перераб. — К.: Демос, 2000. — 321 с.
6. Дегтярьова І.І., Скрипник І.М., Скопиченко С.В. Застосування гепатопротекторів з різними механізмами дії для лікування хронічних токсичних гепатитів // *Гастроентерологія: Міжвідомч. збірник.* — Вип. 30. — Дніпропетровськ, 2000. — С. 242–252.
7. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология XXI века // *Рус. мед. журнал.* — 2000. — Т. 8, N 17. — С. 697–703.
8. Вирусспецифические антитела и интерферонотерапия при хроническом гепатите С / А.С. Логинов, Т.М. Царегородцева, М.М. Зотина и др. // *Терапевт. арх.* — 2001. — 73, N 1. — С. 52–54.
9. Руденко А.А., Вовк А.Д., Бобров И.А. и др. Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы // *Метод. рекомендації.* — Киев, 2000. — 24 с.
10. Bresci G., Bertoni M., Capria A. High-dose interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C not responding to recombinant alpha-interferon // *Digest. Liver Dis.* — 2000. — Vol. 32, N 8. — P. 703–707.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

И.И. Дегтярева, И.Н. Скрыпник, С.В. Скопиченко

В работе изучена терапевтическая эффективность лечебных комплексов, включающих интрон и лаферон, а также в комбинации с эссенциале Н, урсофальком и дуфалаком у больных ХВГ С со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, а также монотерапии эссенциале Н и легалон у больных ХВГ С с минимальной активностью заболевания, а также при противопоказаниях к проведению интерферонотерапии.

EFFICIENCY OF APPLICATION OF VARIOUS PHARMACOLOGICAL COMPLEXES FOR TREATMENT OF THE PATIENTS WITH CHRONIC VIRUS HEPATITIS C

I.I. Degtiarova, I.N. Skrypnik, S.V. Skopichenko

In work is investigated therapeutical efficiency of medical complexes including intron and laferon, and also in combination with essentielle H, ursofalk and dufalak at the patients with ChHC with average and severe current of disease, and also monotherapy by the essentielle H and legalon at the patients with the minimal activity of disease, and also at patients with contra-indication to treatment with interferon therapy.

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ПЕГИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2b В КОМБИНАЦИИ С РИБАВИРИНОМ

И.А. Зайцев, Е.А. Чебалина, О.Е. Зайцева, Ю.Я. Бабаев, А.А. Заплотная

Медицинский университет, Донецк

Wang et al. (1993), He et al. (1999) показали, что пегилирование протеинов замедляет их клиренс, увеличивает продолжительность действия и эффективность в сравнении с непегилированными. В результате исследовательской деятельности были получены пегилированные формы ИФН (ПегИФН) (PegIntron™, Schering-Plough, США и Pegasys фирмы Hoffman-LaRoche, Швейцария), одобренные в ряде стран Европы и США для лечения ХВГС.

Представленные на ежегодной встрече Европейской Ассоциации по Изучению Печени (EASL) данные Тгеро (2000), убедительно свидетельствуют, что минимальная доза Pegintron, имеющего пролонгированный до ~40 часов период полужизни и схожую с интерфероном- α 2b фармакодинамику, в дозе $\geq 0,5$ мг/кг 1 раз в неделю, более эффективна по сравнению с Intron A, вводимым в дозе 3 MU 3 раза в неделю.

До недавнего времени, интерферон α -2b в дозе 3 MU 3 раза в неделю в комбинации с рибавирином (Р) 1000–1200 мг/сутки (Rebetron™, Schering Plough) был терапией выбора хронического вирусного гепатита С (ХВГС) (Liang, 2000). Поскольку добавление Р к ИФН увеличивает противовирусную активность последнего, лечение ХВГС комбинацией ПегИФН-Р, априори, должно быть более эффективным, нежели Rebetron.

Проведенные на небольшой группе больных ХВГС исследования (Glue, 2000) показали, что Pegintron в дозе 0,35, 0,7 и 1,4 мг/кг подкожно в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином 600, 800, 1000, 1200 мг/сутки внутрь достаточно хорошо переносится больными. Спектр и частота побочных реакций мало отличались от имевшихся у больных, получавших ИФН-Р. ПегИФН не оказывал какого-либо заметного влияния на фармакокинетику Р. В то же время прием одной и той же дозы Р на 4-й неделе лечения вызывал значительное увеличение его концент-