



УДК: 616.98 : 578.8911 – 085.244 – 036.8

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

**В.Н. КОЗЬКО, Н.В. АНЦЫФЕРОВА
А.О. СОЛОМЕННИК
Я.И. КОПЕЙЧЕНКО
А.Е. БОНДАРЬ, А.В. СОХАНЬ**

*Харьковский национальный
медицинский университет*

e-mail: antsyferova@inbox.ru

В статье показано влияние препарата урсодезоксихолевой кислоты урсохола на клинические показатели и фиброз печени у больных хроническим гепатитом С. Для определения антифибротического эффекта терапии использован способ неинвазивной оценки стадии фиброза на основе разработанной формулы расчета прогностического показателя фиброза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз, урсодезоксихолевая кислота, урсохол, матриксная металлопротеиназа-1, трансформирующий фактор роста- β 1, гаптоглобин.

С момента открытия группой американских ученых под руководством Хоутона (1989 г.) вируса гепатита С (HCV) исследователями всего мира было уделено огромное внимание изучению различных аспектов HCV-инфекции, ставшей глобальной проблемой здравоохранения. Это связано с ее значительной распространенностью, крайне высоким процентом хронизации, многолетним бессимптомным или малосимптомным течением с последующим бурным финалом, сложностью терапии и отсутствием средств специфической профилактики. Так, по данным ВОЗ, около 200 млн лиц инфицировано HCV-инфекцией, что составляет почти 3% населения Земли [1-3].

Несмотря на значительные достижения в решении данной проблемы, на сегодняшний день ряд вопросов, касающихся патогенеза, клинических особенностей течения и лечения хронического гепатита С (ХГС), остаются до конца нерешенными или требуют уточнения. Так, многочисленные усилия ученых сосредоточены на феномене внепеченочных проявлений заболевания, факторах, способствующих хронизации инфекционного процесса и прогрессированию фиброза печени [4-6]. Среди исследователей нет единого мнения относительно состояния системы интерферона у больных ХГС, однако считается, что нарушение ее функционирования является ключевым звеном в патогенезе вирусных гепатитов (ВГ) [7]. Краеугольным камнем проблемы выступает индуцируемый HCV фиброз печени как результат отложения в ней внеклеточного матрикса вследствие активации звездчатых клеток с последующей трансформацией в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, которые становятся непосредственной причиной смерти больного [8-11]. В связи с этим важной задачей является как своевременное определение стадии фиброза (SF) у пациента, необходимое для принятия решения о целесообразности проведения противовирусной терапии (ПВТ), оценки ее эффективности, прогноза, так и подавление процессов фиброгенеза печени. Одним из методов оценки морфологических изменений в печени является пункционная биопсия, которая остается «золотым стандартом» диагностики фиброза. Однако возможные объективные противопоказания к проведению манипуляции, потенциальный риск для пациента, техническая сложность процедуры и ее осложнения, а также низкая воспроизводимость результатов служат основанием для все большей ее «непопулярности» [12]. Поэтому был разработан и предложен целый ряд альтернативных сывороточных маркеров фиброза, таких как гиалуроновая кислота, коллагены IV и VI типов, аполипопротеин А1, альфа-2- макроглобулин, ферритин, холестерин, аминотрансферазы, билирубин, YKL-40, цитокератин 18, параоксоназа и др. Это послужило основанием для изобретения огромного количества биохимических тестов на фиброз печени, а также комплексных фиброзных панелей, таких как APRI, Fibroindex, FibroMaxTest, ELF test, Fibrometer, Hepascore и др [13]. К сожалению, большинство из них дает возможность лишь дифференцировать тяжелый фиброз от его отсутствия, не позволяя при этом разграничить SF. Кроме указанных выше веществами, непосредственно связанными с фиброзом печени, являются матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1), трансформирующий фактор роста $-\beta$ 1 (ТФР $-\beta$ 1) и гаптоглобин (ГГ). Активность МПП-1 в клетке регулируется на разных уровнях, включая транскрипцию, активацию белка и взаимодействие с эндогенными ингибиторами, такими как тканевые ингибиторы металлопротеиназ. Эти ферменты регулируют процессы метаболизма в клеточном матриксе (фиброгенез, фибролиз) и, при определенных обстоятельствах, могут вызывать нарушение на уровне про-фиброзных клеток. Стимуляторами активности МПП-1 служат разные интерлейкины, повышающие секрецию этих ферментов. В силу своей многофункциональности ТФР- β 1 способен



принимать непосредственное участие в регуляции роста клеток, а также их дифференциации и апоптозе. В отличие от ММП-1, которая расщепляет интерстициальный коллаген I-III типов, ТФР-β 1 является мощным стимулятором продукции коллагена. ГГ, синтезируемый в печени и составляющий 25% от всех α1-глобулинов, наряду с выполняемой им антиэндотоксической функцией закономерно выполняет роль непосредственного реагента в ходе развития морфологических изменений печени в зависимости от выраженности и фазы патологического процесса. Определение сывороточной концентрации ГГ на фоне обострения хронического вирусного воспалительного процесса способствует выявлению риска прогрессирования фиброза печени [14-16].

Одним из значительных достижений современной медицины и науки является ПВТ ХГС, основанная на применении пегилированных интерферонов в сочетании с рибавирином, а в некоторых случаях и с ингибиторами протеаз (боцепревил, телапревил и др.) [17]. Однако, существует целый ряд факторов, которые ограничивают их широкое применение в клинике: формирование аутоантител, противопоказания к назначению и побочные действия, а также длительность лечения и его экономическая малодоступность [18].

На первое место в лечении больных ХГС, которые по каким-либо причинам не получают этиотропную терапию, выходят гепатопротекторы (ГП). Одним из существенных требований, предъявляемых к этой группе препаратов, является их способность оказывать благоприятное влияние на процессы фиброза печени. На современном этапе перспективными представителями ГП считаются препараты УДХК, обладающие многочисленными лечебными эффектами, а именно антиоксидантным, иммуномодулирующим, гепатопротективным, литолитическим, гипохолестеринемическим, антифибротическим, антиапоптотическим и др. Это достигается такими особенностями механизма действия УДХК, как стимуляция белков холеретического транспорта, увеличение гепатобилиарной секреции, уменьшение цитотоксического действия гидрофобных желчных кислот, ингибирование пролиферативной активности фибробластов и уменьшение апоптоза [19-20].

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность и влияние на фиброз печени препарата УДХК урсохола в комплексной терапии больных ХГС.

Объект и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 26 больных ХГС. Из них мужчин – 11 (42,31%), женщин – 15 (57,69%). Средний возраст больных был 49,35±2,4. Активность АЛТ в сыворотке крови составила 1,96±0,05 ммоль/ч.л. Для верификации диагноза, согласно общепризнанным протоколам, всем больным было проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование; этиологию ВГ устанавливали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР); определяли генотип вируса.

В комплексную патогенетическую терапию больных ХГС был включен препарат УДХК урсохол в дозе 10 мг/кг/сут однократно перед сном в течение 3 месяцев. Наряду с вышеизложенными методами исследования всем больным определялось содержание в сыворотке крови ММП-1, ТФР-β 1 и ГГ до начала и на фоне проводимой терапии. Количественное содержание в сыворотке крови ТФР-β 1 и МПП-1 исследовалось с использованием иммуноферментных наборов TGF-β 1 ELISA (США) и HumanMMP-1 ELISAKit (США) соответственно. Все этапы анализа проводили с соблюдением рекомендованного протокола изготовителя. Метод отражает количественное определение изучаемого антигена при его послойном связывании со специфическими моноклональными антителами, фиксированными на поверхности лунок планшета. Определение содержания ГГ было проведено фотометрическим методом в реакции с риванолом посредством диагностикума фирмы «Реагент» (Украина). Принцип метода состоит в том, что в сыворотку крови добавляют строго определенное количество гемоглобина (Hb). Образующийся при этом комплекс Hb-ГГ осаждают риванолом. Исследования, проведенные нами ранее, показали наличие тесной корреляционной связи между вышеуказанными показателями и SF, которые оценивали по системе FibroMax, а именно: между уровнем ММП-1 и SF – сильной обратной, ТФР-β 1 и SF – сильной прямой, ГГ и SF – умеренной средней связи. Это послужило основанием для разработки неинвазивного способа оценки SF на основе расчета прогностического показателя фиброза (ППФ), вычисляемого по предложенной нами формуле: ППФ=ММП-1/ТФР-β 1×ГГ. Для FSO: 10<ППФ, FS1: 4<ППФ<9, FS2: 3<ППФ<4, FS3: 1<ППФ<3, FS4: ППФ<1. Контрольная группа включала 24 условно здоровых доноров. Статистический анализ полученных данных проводили методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента, коэффициента корреляции r для малых выборок.

Результаты исследования и их обсуждение. Клиническая картина больных до начала терапии характеризовалась рядом синдромов: астено-вегетативным (75,3%), диспепсическим (67,9%), арталгическим (16,04%), лихорадочным (23,45%), абдоминально-болевым (29,62%), кожно-желтушным (14,81%). Выявленная у 100% больных гепатомегалия в 59,25%

случаях сочеталась со спленомегалией. Распределение больных в зависимости от генотипа HCV показало, что в большинстве случаев (84,61%) были обнаружены типичные для региона генотипы 1b, 3a, 1b/3a. Содержание в сыворотке крови ММП-1 составило $18,24 \pm 0,4$ нг/л, ТФР- β 1 – $5,65 \pm 0,36$ нг/л, ГГ – $1,1 \pm 0,02$ г/л при контрольных значениях $24,16 \pm 1,38$ нг/л, $1,14 \pm 0,21$ нг/л, $1,37 \pm 0,13$ г/л соответственно. Интерпретация полученных данных по предложенному нами неинвазивному способу оценки SF выявила, что SF 1 была диагностирована у 9 (34,61%), SF2 – у 10 (38,46%), SF3 – у 7 (26,93%) больных ХГС.

На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение клинических показателей. Так количество больных с астено-вегетативным и диспепсическим синдромами уменьшилось на 40,74%, арталгическим – на 7,4%, абдоминально болевым – на 19,75%. Желтушный и лихорадочный синдромы регрессировали. Уменьшение выраженности гепатомегалии наблюдалось у 30,87%, а спленомегалии – у 34,56% больных (см. рис.).

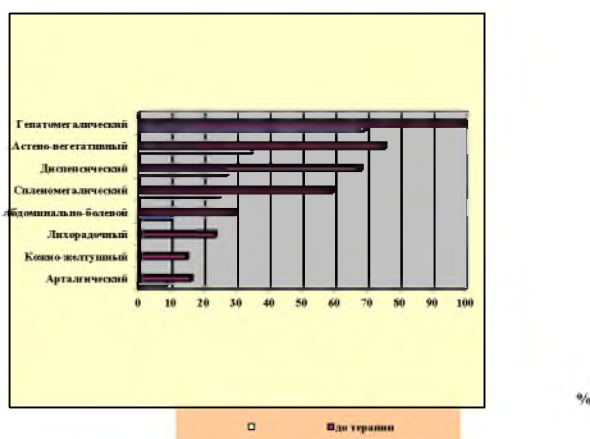


Рис. Динамика клинических синдромов у больных ХГС на фоне терапии УДХК (урсохолом)

Через 3 месяца от начала терапии отмечалось достоверное повышение содержания ММП-1 и ГГ, а также снижение ТФР- β 1 в сыворотке крови больных ХГС (табл. 1).

Таблица 1

Анализ содержания ММП-1, ТФР- β 1, ГГ в сыворотке крови больных ХГС до начала и на фоне терапии ($M \pm m$)

Показатель	Больные ХГС (n=26)		Контрольная группа (n=24)
	до терапии	на фоне терапии	
ММП-1, нг/л	$18,24 \pm 0,4^{***}$	$20,01 \pm 0,45^{**2}$	$24,16 \pm 1,38$
ТФР- β 1, нг/л	$5,65 \pm 0,36^{***}$	$4,45 \pm 0,35^{***1}$	$1,14 \pm 0,21$
ГГ, г/л	$1,1 \pm 0,02^*$	$1,17 \pm 0,02^1$	$1,37 \pm 0,13$

Примечание: $M \pm m$ – средний показатель и ошибка средней; разница достоверная с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; с исходным уровнем: ¹ – $p < 0,05$; ² – $p < 0,01$.

На основании полученных результатов нами были оценены SF у обследованного контингента больных. На фоне проводимой терапии SFO была выявлена у 5 (19,24%), SF1 – у 11 (42,3%), SF2 – у 7 (26,93%), SF3 – у 3 (11,53%) пациентов. В целом, у 16 (61,53%) больных активность фиброза была снижена на 1 стадию. Так, у больных с генотипом HCV позитивный ответ был получен у 5 (71,42%) лиц. У 6 больных, инфицированных генотипом 1b, эффективность лечения составила 46,15% (табл. 2).



Таблица 2

Распределение больных ХГС по генотипам и стадиям фиброза до начала и на фоне терапии

Генотип	Стадия фиброза (SF)							
	SF 0		SF 1		SF 2		SF 3	
	до	после	до	после	до	после	до	после
HCV 1b	-	3	6	5	4	3	3	2
HCV 3a	-	2	2	2	3	2	2	1
HCV 1b/3a	-	-	1	2	1	-	-	-
HCV 2	-	-	-	1	1	-	-	-
HCV 1a	-	-	-	-	-	1	1	-
HCV 1b/2	-	-	-	1	1	-	-	-
HCV 1a/3a	-	-	-	-	-	1	1	-

Выводы. У больных ХГС выявлено снижение в сыворотке крови содержания ММП-1, ГГ наряду с повышением ТФР-β 1, что соответствовало различным SF, определяемым по разработанному и запатентованному нами неинвазивному способу оценки SF. На фоне проводимой терапии препаратом УДХК урсохолом отмечалась положительная динамика со стороны указанных показателей: повышение содержания ММП-1 и ГГ, снижение ТФР-β 1, что свидетельствует об уменьшении явлений фиброза у обследованных больных. Применение препаратов УДХК в комплексной терапии больных ХГС в дозе 10 мг/кг/сут в течение 3 месяцев оказывает достоверный антифибротический эффект, что позволяет рекомендовать их использование с целью коррекции фиброза у больных ХГС, не получающих стандартную ПВТ.

Литература

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver / Journal of Hepatology. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
2. Natural history of chronic hepatitis C. Reported by A. Craxi at XI international symposium on viral hepatitis, 1-2 June. – 2012, Barcelona, Spain.
3. Grammaticos, A.P. Hepatitis C virus infection / A.P. Grammaticos // Scr. sci. med. – 2005. – Vol. 37. – P. 25-32.
4. Reddy, K.R. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: base line host and viral characteristics and influence on response to therapy with peginteron alpha 2a plus ribavirin / K.R. Reddy, S. Govindarajan, P. Marcellin [et al.] // Viral Hepat. – 2008. – Vol. 15 (2). – P. 129-136.
5. Rogriguez-Torres, M. Thyroid dysfunction among cronic hepatitis C patients with mild and severe hepatic fibrosis / M. Rogriguez-Torres, C.F. Rios- Bedoya, G. Ortiz-lasanta [et al.] // Fnn of Hepatol. – 2008. – Vol. 7 (1). – P. 72-77.
6. Харченко, Н.В. Вирусный гепатит С: новое в лечении и профилактике осложнений / Н.В. Харченко // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 4.
7. Соломенник, Г.О. Показники стану системи інтерферону як предиктори відповіді на терапію та критерії її ефективності у хворих на хронічний гепатит С / Г.О. Соломенник, О.Е. Бондар, О.І. Могиленець [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина. – 2005 – №25 – С. 106-110.
8. ВООЗ. Гепатит С. / Информационный бюллетень № 164. – июль 2012.
9. 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.
10. 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. – Vol. 13 – P. 5188-5195.
11. Федорченко, С.В. Хроническая HCV-инфекция: учеб. пособие / С.В. Федорченко. – Киев : Медицина, 2010. – 271 с.



12. Cadranel, J.F. Results of a Prospective Nationwide Survey / J.F. Cadranel, Pierre Rufat, Françoise Degos // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32, N 3. – P. 477-481.
13. Вельков, В.В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? / В.В. Вельков. – М.: Диакон, 2009. – 40 с.
14. Вансович, В.Е. Розподіл фенотипів гаптоглобіну в пацієнтів зі спайковою хворобою очеревини / В.Е. Вансович, В.К. Напханюк // *Інтегративна Антропологія*. – 2005. – № 1-2(5-6). – С 41-43.
15. Гейвандова, Н.И. Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С / Н.И. Гейвандова // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – № 6. – С. 38-42.
16. 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. – Vol.13. – P.5188-5195.
17. Sarrazin, C. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection / C. Sarrazin, C. Hedose, S. Zeuzem et al. // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 56 (1). – S. 88-100.
18. Виноград, Н.О. Интерферонотерапия вирусных гепатитов: за і проти / Н.О. Виноград // *Гепатология*. – 2009. – №3(5). – С. 51-55.
19. Райзиц, В. 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.
20. Федосьина, Е.А. Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите / Е.А. Федосьина, М.В. Маевская // *Рос. ж-л гастроэнтер., гепатол., колопроктол.* – 2010. – Т. 20, №3. – С. 29-36.

CLINICAL EFFICACY OF URSODEOXYCHOLIC ACID IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

V.N. KOZKO, N.V. ANTSYFEROVA
A.O. SOLOMENNYK
YA.I. KOPIYCHENKO
A.YE. BONDAR, A.V. SOKHAN

*Kharkov National
Medical University*

e-mail: antsyferova@inbox.ru

The influence of the ursodeoxycholic acid drug - ursohol on clinical parameters and liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C was showed in the article. Method of noninvasive evaluation of fibrosis stage based on the formulas of calculates of fibrosis prognostic index to determine the antifibrotic effect of therapy was used.

Keywords: chronic hepatitis C, fibrosis, ursodeoxycholic acid, ursohol, matrix metalloproteinase-1, transforming growth factor- β 1, haptoglobin.