

УДК 616.36-002.2-085:[615.28+615.83]/.84

ДРАГОМИРЕЦЬКА Н.В., ІЖА Г.М., ЗАБОЛОТНА І.Б., КАЛІНІЧЕНКО М.В., ШЕВЧЕНКО Н.О.
ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса

КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ, ПРИРОДНИХ ТА ПРЕФОРМОВАНИХ ФІЗИЧНИХ ЧИННИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Резюме. У статті подані результати дослідження ефективності комплексного застосування протівірусної терапії, маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно-натрієвої мінеральної води «Вознесеньська», процедур віброакустичної та надзвичайно високочастотної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Розроблений комплекс терапії нейтралізував побічні ефекти антивірусної терапії (лейкоцитопенічний, тромбоцитопенічний і грипоподібний синдроми), сприяв нормалізації функціональних проб печінки і більшості показників імунного статусу, стимулював синтез ендogenous інтерферону α .

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, протівірусна терапія, мінеральна вода, фізичні фактори.

Згідно з останніми даними, що ґрунтуються на скринінгових дослідженнях, які проводилися в різних країнах, близько 200 млн хворих страждають від хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) [1, 2].

Україна, за даними ВООЗ, належить до країн із помірним поширенням HCV-інфекції, що вражає від 1 до 2,5 % населення, хоча, на думку багатьох учених, істинна захворюваність та поширеність гепатитів В та С в Україні перевищує дані офіційної статистики в 5–8 разів.

Ускладнення ХВГС у вигляді трансформації цього захворювання у цироз печінки або гепатоцелюлярну карциному обумовлюють актуальність цієї проблеми, а рання інвалідність та висока смертність даної категорії хворих свідчать про його медичне та соціальне значення [3, 4].

На сьогодні зменшити прогресування цього захворювання можна лише шляхом призначення етіотропного лікування із застосуванням стандартних схем протівірусної терапії (ПВТ). Однак ефективність сучасних схем комбінованої ПВТ коливається у середньому від 40 до 50 %. Поряд із цим, з одного боку, існує проблема недоступності лікування для більшості пацієнтів у зв'язку з його високою вартістю, а з іншого — проблема виникнення побічних ефектів, що змушує лікарів припиняти курс терапії [5].

Залучення природних і преформованих фізичних чинників до комплексного медикаментозного

лікування хворих на ХВГС, які отримують стандартну ПВТ, може бути одним із шляхів підвищення ефективності терапії даної категорії пацієнтів [6].

З метою підвищення ефективності лікування хворих на ХВГС та суттєвого зниження проявів побічних реакцій від стандартної ПВТ нами була розроблена комплексна терапія, що ґрунтується на використанні стандартної ПВТ із додаванням до неї маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридної натрієвої мінеральної води (МВ), а також фізіотерапевтичних методів лікування: процедур віброакустичної та надзвичайно високочастотної терапії (НВЧ-терапія).

Цілком природним та унікальним методом лікування хворих із патологією гепатопанкреатобіліарної системи є питне лікування мінеральними водами. Особливе значення мають маломінералізовані гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридні натрієві мінеральні води, які посилюють жовчотворюючу та жовчовивідну функції печінки, змінюють фізико-хімічні властивості жовчі, нормалізують її рН, збільшують вміст жовчних кислот та поліпшують кровообіг печінки; сприяють поліпшенню структури печінки в цілому і гепатоцитів зокрема, підсилюють процеси репарації. Саме тому нашу увагу привернула фасована маломіне-

© Драгомирецька Н.В., Іжа Г.М., Заболотна І.Б., Калініченко М.В., Шевченко Н.О., 2013
© «Гастроентерологія», 2013

ралізована гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридна натрієва МВ «Вознесенська» [7].

Основний механізм дії віброакустичної терапії (медичний апарат «Вітафон ІК») полягає у можливості мікрівібраційних хвиль знижувати гідродинамічний опір судин. За рахунок цього посилюється осмотичний рух рідини та поліпшуються реологічні властивості крові, що призводить до внутрішньоорганного збільшення капілярного кровотоку та лімфоток у радіусі 7–10 см від центра вібратора. Посилення капілярно- та лімфоток у уражених органах і тканинах є необхідним та важливим напрямком терапії при хронічних запальних захворюваннях, у тому числі при ХВГС, і має за мету досягнення розсмоктування запального набряку та ревазуляризації тканин, а також поліпшення доставки лікарських засобів (медикаментозної противірусної терапії) до вогнища запалення [8].

Терапевтична дія НВЧ-терапії досягається завдяки сумарній дії ефектів на патогенетичні ланцюги захворювання при НСВ-інфекції — проти запального, протинабрякового, імунокоригуючого. Це сприяє поліпшенню процесів регенерації тканини печінки, підвищенню неспецифічної та специфічної резистентності організму хворих на ХВГС до НСВ-інфекції [9].

Таким чином, метою нашої роботи було вивчення ефективності поєднаного застосування стандартної противірусної терапії, маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно-натрієвої МВ «Вознесенська», процедур віброакустичної та НВЧ-терапії у хворих на ХВГС.

Матеріали і методи дослідження

На базі Одеського клінічного санаторію ім. М. Горького та в поліклінічному відділенні ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України» обстежено 50 хворих на ХВГС (генотип 1b, фаза реплікації, мінімального та середнього ступеня активності) із супутньою патологією органів травлення.

У дослідженні використовувалися такі методи, як анамнестичний, клінічний (гастроентерологічний огляд, при якому оцінювався ступінь вираженості больового, диспептичного, астеничного синдромів на основі вивчення суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання), параклінічні методи (включали дослідження загальноклінічних, біохімічних показників крові, серологічних маркерів вірусного гепатиту С, РНК НСВ ПЛР (якісне та кількісне визначення, генотипування), дослідження показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС), кількісне визначення ендogenous сумарного інтерферону α (ІФН- α) у сироватці крові, ультрасонографічне дослідження органів травлення, статистичні методи.

Діагноз ХВГС і ступінь його активності встановлювали згідно з Міжнародною класифікацією хронічних гепатитів (Лос-Анджелес, 1994).

На початку дослідження нами було сформовано 2 групи хворих на ХВГС (генотип 1b). Усім хворим призначали базисний комплекс лікування — дієтичне харчування (дієта № 5, дрібна), противірусну терапію (інтерферон альфа-2b та рибавірин у стандартних режимах дозування) упродовж 12 місяців, внутрішній прийом МВ «Вознесенська» впродовж 2 місяців (150–200 мл за 30–40–60 хвилин до їжі з огляду на стан вихідної кислотоутворюючої функції шлунка, температура — 38–40 °C). Перша група (n = 25) хворих додатково приймала процедури НВЧ-терапії за акупунктурною методикою, з експозицією 40 хв, упродовж 14 днів. Лікування призначалося на 6 курсів по 14 сеансів із перервою в 1 місяць. Загальний курс лікування — 12 місяців. Друга група (n = 25) хворих отримувала процедури НВЧ-терапії за вищенаведеною методикою протягом року та процедури віброакустичної терапії протягом перших 6 місяців лікування.

Оцінка ефективності терапії проводилася через 6 місяців, якісне та кількісне визначення РНК НСВ ПЛР — через 1, 3 та 6 місяців від початку лікування.

Результати проведених досліджень оброблялися за допомогою загальноприйнятих засобів варіаційної статистики, розраховували середні абсолютних та відносних величин, їх помилки, критерій вірогідності Фішера — Стьюдента.

У динаміці обстежено 50 хворих на ХВГС (генотип 1b, фаза реплікації, мінімального та середнього ступеня активності) із супутньою патологією органів травлення.

Серед обстежених хворих жінок було 52,0 %, чоловіків — 48,0 % обстежених, середній вік хворих — 47,1 року.

У 9 обстежених (18,0 %) тривалість основного захворювання становила менше ніж 5 років, 22 хворі (44,0 %) мали давність патологічного процесу в печінці від 5 до 10 років, понад 10 років від ХВГС страждали 19 (38,0 %) пацієнтів.

Супутні захворювання органів травлення у хворих на ХВГС були представлені хронічним некалькульозним холециститом — 72,0 %, хронічним панкреатитом — 46,0 %, хронічним калькульозним холециститом — 26,0 % випадків.

До початку лікування у 96,0 % хворих були визначені ознаки астеничного синдрому — підвищена втомлюваність, слабкість, порушення сну, дратівливість. Прояви диспептичного синдрому були в 60,0 % пацієнтів. Серед ознак, що характеризують больовий абдомінальний синдром, домінували болі або відчуття тяжкості у правому підребер'ї — 62,0 % обстежених. Скарги на болі у великих та дрібних суглобах, що є ознакою артралгічного синдрому, були визначені в половини хворих.

При об'єктивному обстеженні найчастіше визначалась болісність при пальпації правого підребер'я — 64,0 % випадків. Гепатомегалія була визначена в 62,0 % хворих.

Дослідження загального аналізу крові встановило підвищення ШОЕ та рівня моноцитів у 26,0 та 24,0 % осіб відповідно. Усі інші показники гемограми у всій групі хворих були в межах нормальних величин.

При проведенні біохімічного дослідження сироватки крові на початку лікування в більшості хворих були виявлені порушення функціонального стану печінки. Серед обстежених хворих домінували явища цитолітичного синдрому — 54,0 % випадків. У 42,0 % хворих визначалося підвищення показників тимолової проби (середній показник становив $(7,03 \pm 0,95)$ од.). У 40,0 % пацієнтів виявлено підвищення рівня ЛФ до 1,5 N, а ГГТ — до 2 N. У 30,0 % хворих були визначені порушення з боку ліпідного обміну у вигляді гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії, хоча середній рівень цих показників у групі не виходив за межі нормальних величин.

Вивчення стану показників ПОЛ та АОС у хворих на ХВГС визначило суттєве переважання процесів перекисного окислення ліпідів, що виражалося в підвищенні рівня дієнових кон'югат та малонового діальдегіду (середні показники дорівнювали $(1,23 \pm 0,04)$ ум.од. та $(6,53 \pm 0,06)$ мкмоль/л), зниженні загальної антиоксидантної активності.

Аналіз вихідного рівня ендogenous ІФН- α визначив його суттєве зниження у 52,0 % обстежених. Так, середній показник становив $(2,62 \pm 0,24)$ пкг/мл, у решти (48,0 %) хворих було визначено нормальний рівень ІФН- α — $(7,27 \pm 0,13)$ пкг/мл.

Вивчення імунологічного статусу хворих на ХВГС до початку лікування визначило зниження рівня показників Т-клітинного імунітету в більшості обстежених. Так, у 64,0 % пацієнтів спостерігалось зниження рівня CD4-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу CD4/CD8. У 54,0 % обстежених було підвищення рівнів CD8-лімфоцитів та В-лімфоцитів. У переважній більшості, 70,0 % хворих, діагностовано зниження загальної активності фагоцитів.

В усіх хворих визначалась активна реплікація інфекції HCV у сироватці крові за даними ПЛР. Так, у 54,0 % пацієнтів було визначено низький рівень вірусологічного навантаження, а в 46,0 % обстежених діагностовано високий рівень вірусологічного навантаження (більше ніж 800 000 МО/мл).

Ультразвукове дослідження, проведене на початку лікування, визначило такі зміни: у 62,0 % пацієнтів було визначено збільшення розмірів печінки, у 74,0 % — підвищення її ехогенності. У більшості (70,0 %) пацієнтів структура печінки була дрібнозернистою. У 72,0 % обстежених були ознаки хронічного некалькульозного холециститу у вигляді потовщення й ущільнення стінок жовчного міхура, посилення його ехогенності. У 26,0 % хворих на тлі ультразвукових ознак хронічного

холециститу було визначено наявність камінців у порожнині жовчного міхура. У 46,0 % пацієнтів були ознаки хронічного запалення підшлункової залози у вигляді нерівномірного посилення ехогенності, нечіткості контурів, неоднорідності її паренхіми. Діаметр внутрішньо- і позапечінкових жовчних проток до початку та впродовж усього курсу лікування зберігався в межах нормальних величин.

Як показали спостереження, у переважній кількості хворих обох груп після запропонованого комплексного лікування поліпшилося загальне самопочуття, значно зменшилася вираженість суб'єктивних та об'єктивних ознак основного захворювання, поліпшилися функціональний стан печінки, показники ПОЛ та АОС, стан інтерферогенезу та імунологічної картини крові. Але проведений аналіз отриманих результатів щодо вірусологічної відповіді продемонстрував деякі відмінності між групами хворих.

Використання НВЧ-терапії протягом перших 6 міс. лікування (І група хворих) призводило до поліпшення клінічного перебігу захворювання, що виражалося вірогідним зменшенням астеничного ($p < 0,001$), болювого ($p < 0,001$), диспептичного ($p < 0,001$) та артралгічного синдромів ($p < 0,003$), відновленням функціонального стану печінки ($p < 0,001$).

Важливо наголосити, що застосування процедур НВЧ-терапії запобігало розвитку цитопенічного синдрому: за перші 6 міс. лікування ознак цитопенії не визначено в жодному випадку.

Застосування НВЧ-терапії призводило до суттєвого ($p < 0,001$) зростання рівня сумарного ІФН- α , вірогідного відновлення Т-клітинної ланки імунної відповіді (підвищення (CD4+), зниження (CD8+) лімфоцитів) ($p < 0,001$), підвищення неспецифічної резистентності у вигляді стимуляції фагоцитозу, що було відмічено в більшості хворих ($p < 0,001$).

Швидку вірусологічну відповідь (через 1 міс. від початку терапії) отримано у 32,0 % хворих І групи.

Рання вірусологічна відповідь (через 3 міс. від початку лікування) реєструвалася в 52,0 % осіб І групи.

Оцінка вірусологічного навантаження через 6 міс. від початку лікування засвідчила негативний результат HCV РНК ПЦР у 64,0 % хворих І групи (рис. 1).

Поєднане застосування процедур віброакустичної та НВЧ-терапії на тлі стандартної ПВТ та внутрішнього курсового прийому МВ (ІІ група хворих) супроводжувалося аналогічною позитивною динамікою клінічного перебігу захворювання, функціонального стану печінки, стимуляцією інтерферогенезу, вірогідним поліпшенням імунологічних показників, що суттєво не відрізнялося від такого порівняно з І групою хворих.

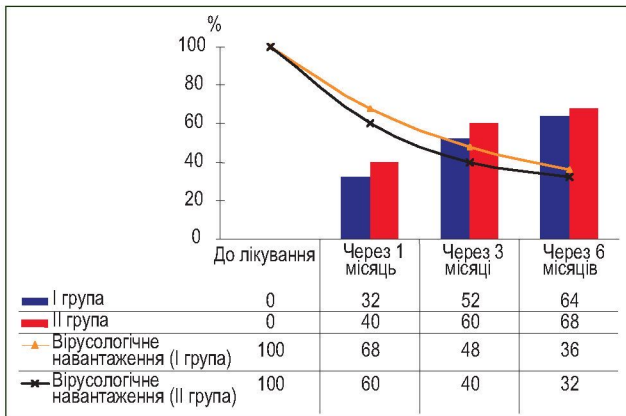


Рисунок 1 — Динаміка швидкості вірусологічної відповіді у хворих на хронічний вірусний гепатит С

Між тим оцінка вірусологічної відповіді продемонструвала наявність переваг при застосуванні даного лікувального комплексу.

Так, швидка вірусологічна відповідь (через 1 міс. від початку терапії) реєструвалася у 40,0 %, а рання вірусологічна відповідь (через 3 міс. від початку лікування) реєструвалася у 60,0 % хворих II групи. При оцінці ефективності лікування через 6 міс. негативний результат HCV РНК ПЛР був у 68,0 % пацієнтів цієї групи.

Таким чином, упровадження в практику амбулаторного лікування хворих на ХВГС комплексної стандартної ПВТ, маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридної натрієвої МВ, процедур віброакустичної та НВЧ-терапії дозволить підвищити ефективність противірусного лікування, нормалізувати стан органів гепатопанкреатобіліарної зони, а також покращити якість життя хворих.

Висновки

1. У хворих на ХВГС (генотип 1b, фаза реплікації) до початку лікування найчастіше визначаються клінічні ознаки астеничного (96,0 %) та диспептичного (60,0 %) синдромів, порушення функціонального стану печінки (наявність цитолітичного (54,0 %), мезенхімально-запального (42,0 %), холестатичного (40,0 %) синдромів) поряд із змінами даних УЗД — підвищенням ехогенності печінки (74,0 %) та гепатомегалією (62,0 %). У більшості обстежених визначено зниження рівня ендogenousного ІФН- α поряд із переважанням процесів вільнорадикального окислення ліпідів та зниженням загальної антиоксидантної активності, змінами імунологічних показників.

2. Комплексне застосування стандартної ПВТ, МВ та НВЧ-терапії у хворих на ХВГС сприяє вірогідному зменшенню всіх клінічних ознак захворювання ($p < 0,001$), нормалізації функціонального стану печінки ($p < 0,001$), запобігає виникненню цитопенічного синдрому, сприяє суттєвій стимуляції інтерферогенезу, вірогідному відновленню Т-клітинної ланки імунної відповіді ($p < 0,001$)

та неспецифічній резистентності організму, врівноваженню показників системи ПОЛ та АОС, що дозволило отримати вірусологічну відповідь у 64,0 % хворих даної групи через 6 місяців лікування.

3. Комплексне застосування стандартної ПВТ, МВ, процедур віброакустичної та НВЧ-терапії характеризується аналогічною позитивною динамікою клінічного перебігу захворювання, функціонального стану печінки, нівелюванням грипоподібного та цитопенічного синдромів, стимуляцією інтерферогенезу, вірогідним поліпшенням імунологічних показників, вірогідною нормалізацією показників ПОЛ та АОС, суттєвою позитивною динамікою сонографічних показників, що дозволило отримати вірусологічну відповідь у 68 % хворих даної групи через 6 місяців лікування.

Список літератури

1. Бондарев Л.С. О проблеме вирусных гепатитов в историческом аспекте / Л.С. Бондарев // *Новости медицины и фармации*. — 2009. — С. 12-18.
2. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография / С.В. Федорченко. — К. : Медицина, 2010. — 272 с.
3. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия / под ред. М. Фукса ; пер. с нем. под ред. А.О. Буеверова. — М. : ГЭОТАР-медиа, 2010. — 240 с.
4. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени / Ж.И. Возианова // *Сучасні інфекції*. — 2007. — № 4. — С. 22-26.
5. A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C / Ide T., Hino T., Ogata K. [et al.] // *Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 70-75.
6. Feasibility of combined use of antiviral therapy and health resort factors in patients with chronic hepatitis C / N.V. Dragomiretskaya, I.B. Zabolotnaya, A.N. Izha [et al.] // *Journal of Health Sciences*. — 2011. — Vol. 1. — № 3. — P. 135-136.
7. Ефективність застосування мінеральної води «Вознесенська» та препарату Урсофальк у хворих на цукровий діабет типу II із супутнім неалкогольним стеатогепатитом / Н.В. Драгомирецька, І.Б. Заболотна, Т.І. Малихіна [та ін.] // *Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия*. — 2011. — № 2(66). — С. 11-15.
8. Ковеленов А.Ю. Применение аппарата «Витафон-ИК» в комплексной терапии больных хроническими вирусными гепатитами В и С / А.Ю. Ковеленов // *Виброакустика в медицине : III Международная конференция, 2004 г., СПб. : тезисы док.* — СПб., 2004. — С. 244.
9. Физиотерапия и курортология / под ред. В.М. Боголюбова. — Книга I. — М. : Биомед, 2008. — 408 с.

Отримано 15.03.13 □

Драгомирецкая Н.В., Ижа Г.М., Заболотная И.Б., Калиниченко Н.В., Шевченко Н.А.
ГУ «Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины»,
г. Одесса

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ, ПРИРОДНЫХ И ПРЕФОРМИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Резюме. В статье представлены результаты комплексного применения противовирусной терапии, маломинерализованной гидрокарбонатно-сульфатно-хлоридно-натриевой минеральной воды «Вознесенская», процедур виброакустической и ультравысокочастотной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С. Разработанный комплекс терапии нейтрализовал побочные эффекты антивирусной терапии (лейкоцитопенический, тромбоцитопенический и гриппоподобный синдромы), способствовал нормализации функциональных проб печени и большинства показателей иммунного статуса, стимулировал синтез эндогенного интерферона α .

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, минеральная вода, физические факторы.

Dragomiretska N.V., Izha G.M., Zabolotna I.B., Kalinichenko M.V., Shevchenko N.O.
State Institution «Ukrainian Research Institute for Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Public Health of Ukraine», Odesa, Ukraine

CLINICAL EXPERIENCE OF COMPLEX APPLICATION OF ANTIVIRAL THERAPY, NATURAL AND PREFORMED PHYSICAL FACTORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Summary. The article deals with the results of complex application of antiviral therapy, low-mineralized hydrocarbonate-sulphate-chloride sodium mineral water, EHF- and vibroacoustic therapy of the patients with chronic viral hepatitis C. The developed complex liquidates adverse effects of the antiviral therapy (leukocytopenia, thrombocytopenia and flu-like syndromes), promotes the normalization of the functional tests of the liver and normalization of the majority of indicators of the immune status, stimulates the synthesis of the endogenous interferon α .

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, mineral water, physical factors.