



УДК 616.36-002/615-03-08



СТЕПАНОВ Ю.М., МЕЛАНІЧ С.Л., МЕЛЬНИЧЕНКО Л.Я.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОРЕКЦІЇ ЗАПАЛЬНИХ ТА ФІБРОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Резюме. Високий рівень захворюваності, погіршення якості життя хворих, зростання смертності від ускладнень хронічних захворювань печінки обумовлюють соціально значиму медичну проблему. Пошук механізмів гальмування процесів фіброгенезу є одним із актуальних напрямів.

У роботі вивчено вплив базової терапії (препаратів урсодезоксихолевої кислоти, есенціальних фосфоліпідів, пентоксифіліну, аргініну гідрохлориду) і поєднання базової терапії з автоцитокінами на показники функціональної активності печінки, ендогенної інтоксикації, процесів фіброгенезу. Обстежено 42 хворих на хронічний вірусний гепатит С.

Застосування базової терапії та автоцитокінів мало більш вагомий позитивний вплив на прояви цитолізу, холестазу, обмін глікопротеїнових комплексів позаклітинного матриксу, детоксикаційну функцію печінки та ендотоксемію, про- і антифіброгенні фактори.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, цитоліз, холестаз, фіброз, лікування.

Актуальність

Хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) набувають дедалі більшого поширення в усьому світі. Високий рівень захворюваності, стійкої втрати працездатності та інвалідизації серед осіб працездатного віку, погіршення якості життя хворих, зростання смертності від ускладнень обумовлює соціально значущу медичну проблему.

ХДЗП включають як хронічні гепатити (ХГ) та цирози вірусної етіології, так і велику кількість нозологій невірусного походження: алкогольного, токсичного, аутоімунного та обмінного [1].

В Україні питома вага ХГ та цирозів печінки (ЦП) у загальній структурі хвороб органів травлення у 2010 р. становила 5,7 % та й на теперішній час має неухильний ріст [2].

Результати вивчення показників здоров'я в Україні за даними Центру медичної статистики МОЗ України у 2010 р. (рис. 1) показали зростання показника поширеності ХГ порівняно з 2006 р. на 12,0 %, який у 2010 р. становив 928,6 випадку на 100 тис. дорослого населення. Захворюваність на ХГ за 5 років знизилась на 2,3 %

і зареєстрована на рівні 80,0 випадку на 100 тис. дорослого населення. Показник поширеності ЦП за період 2006–2010 рр. збільшився на 9,1 % і в 2010 р. дорівнював 143,8 на 100 тис. дорослого населення, захворюваність за цей період знизилась на 7,0 % і становила 29,1 на 100 тис. дорослого населення. У 2012 р. спостерігається зниження показників поширеності ХГ порівняно з 2010 р. на 17,3 % та захворюваності на ХГ на 27,2 % та ЦП на 3,9 %, що пов'язано не з покращенням стану здоров'я населення, а зі зменшенням кількості звернень по медичну допомогу. Особливе занепокоєння викликає зростання смертності від цих патологій [2].

Визначальним фактором у патогенезі хронічної патології печінки різної етіології є прогресування запальних і фібротичних процесів із формуванням ЦП [3].

При цьому чим вища активність гепатиту, тим швидше розвивається цироз, що супроводжується різноманітними ускладненнями та є найбільш частою

© Степанов Ю.М., Меланіч С.Л., Мельниченко Л.Я., 2013

© «Гастроентерологія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

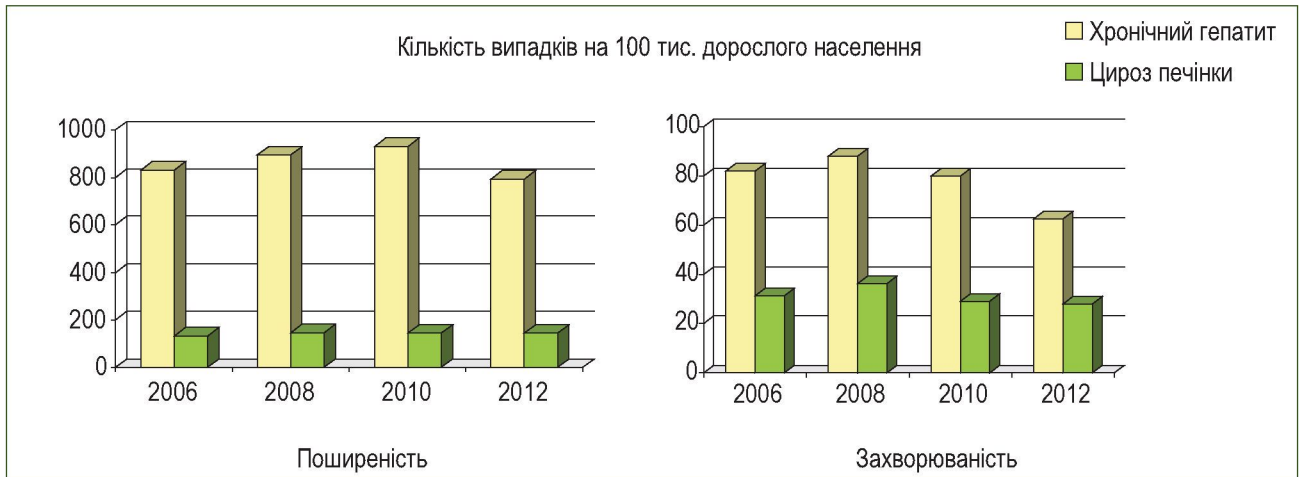


Рисунок 1. Поширеність хронічних захворювань печінки та захворюваність на них в Україні у 2006–2012 рр.

причиною смерті при патології шлунково-кишкового тракту, посідаючи 7-ме місце серед усіх причин смерті від неонкологічних захворювань.

Пошук механізмів гальмування процесів фіброзування є актуальним питанням сучасної медицини.

Тривалий час фіброз печінки вважався необоротним процесом, але в останні десятиріччя з'явилися докази щодо його регресу [4].

Більшість лікарських засобів мають пряму дію, що пригнічує активацію зірчастих клітин печінки, інші — запобігають ушкодженню та загибелі гепатоцитів або сприяють гальмуванню проліферації клітин, що виробляють профіброгенні фактори [5].

Золотим стандартом у лікуванні ХГ вірусної етіології є застосування інтерферонів (коротких або пегільованих) та аналогів нуклеозидів, вплив яких на регресію процесу фіброзування визнано науково доведеним фактом [4, 6].

Етіотропна терапія інтерферонами протидіє прямому профіброгенному впливу самого вірусу, безпосередньо впливає на зірчасті клітини печінки, блокуючи їх синтетичну активність, та купферівські клітини, пригнічуючи синтез РНК трансформуючого фактора росту (TGF- β) та проколагенів I, III, IV [3]. Однак висока вартість протівірусних препаратів та ряд факторів, що є протипоказаннями для проведення специфічного лікування, зумовлюють недоступність сучасної терапії для більшості пацієнтів.

Доповненням до специфічної терапії може служити застосування лікарських засобів, що мають протизапальну дію, здатних пригнічувати фіброгенез та забезпечити елімінацію надлишкової фіброзної тканини.

Вивчаються дані про антифібротичний та протизапальний вплив препаратів цитокінів та їх антагоністів (інтерферони, трансформуючий фактор росту), інгібіторів фосфодіестерази (пентоксифілін), вазоактивних модуляторів (інгібітори ангіотензину, донатори оксиду азоту) [5, 7, 8], фібратів, глітазонів, статинів [5], препаратів есенціальних фосфоліпідів [9], силімаринів [10, 11], урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [8, 12].

На фіброгенез активно впливають препарати, що блокують синтез пуринових основ, які блокують синтез

РНК проколагену, TGF- β і десміну. У той же час препарати потенціюють активність металопротеїназ (ММП) та стимулюють деградацію екстрацелюлярного матриксу.

Вивчаються інгібітори пролін-4-гідроксилази — ключового ферменту синтезу колагену, що блокують синтез і підсилюють деградацію екстрацелюлярного матриксу та моделюють активність регуляторних цитокінів [3].

Проходять клінічні дослідження препарати на основі гліциризину і гліцину (Нео-мінофаген С), що інгібують синтез колагену зірчастими клітинами печінки; препарати, що містять протеоглікани та призводять до зменшення синтезу колагену при взаємодії з TGF- β та блокуванні рецепторів TGF- β 2 [3].

Застосування лектинумісних засобів рослинного походження розглядається як один із перспективних напрямків антифіброзної терапії [3].

В останній час як препарати, що протидіють розвитку фіброзу, вивчаються інгібітори ренін-ангіотензинової системи (АТ-II), які блокують рецептори ангіотензину-2, розташовані на мембранах зірчастих клітин, та призводять до зниження рівня TGF- β , у результаті чого зменшується активність процесу синтезу колагену [8, 13, 14].

У прогресії захворювання значну роль відіграють процеси ліпідної пероксидації та оксидативного стресу. Тому доцільним є застосування препаратів з антиоксидантними та цитопротекторними властивостями — вітамін Е, сілімарин, ацетилцистеїн, бетаїн, аргінін, есенціальні фосфоліпіди, адеметіонін, УДХК та гліциризинова кислота [15].

Мета нашого дослідження — оцінити вплив розроблених лікувальних комплексів на показники функціонального стану печінки та процеси фіброгенезу у хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГ С).

Матеріал та методи

У результаті проведених нами раніше досліджень у хворих на ХВГ С встановлена наявність мезенхімально-запального та холестатичного синдромів, прогресування яких супроводжується вираженою ендогенною інтоксикацією та зниженням детоксикаційної

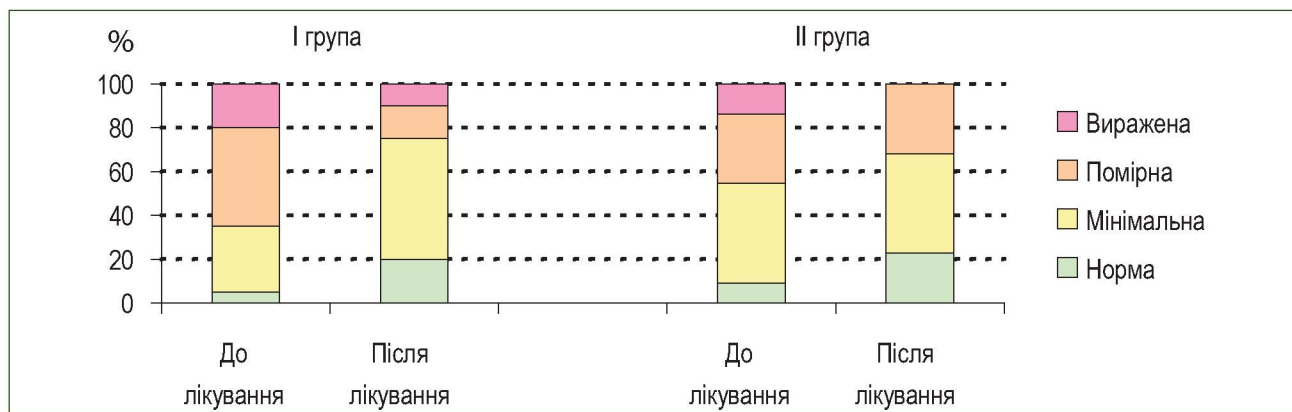


Рисунок 2. Динаміка активності АЛТ у дослідних групах

функції печінки, які ускладнюються порушенням метаболізму компонентів сполучної тканини та розвитком фіброзу. Вищезазначене стало обґрунтуванням 2 лікувальних комплексів.

Обстежено 42 хворих на ХВГ С віком від 20 до 66 ($47,4 \pm 10,7$) років: із них 26 жінок (61,9 %) та 17 чоловіків (38,1 %), які були розподілені на 2 групи.

I групу становили 20 хворих, які отримували базову терапію (БТ), що містила гепатопротекторні засоби, які мають протизапальні, дезінтоксикаційні та антифібротичні властивості.

Застосовували препарат УДХК у дозі 10–15 мг/кг маси тіла на добу в три прийоми після їди впродовж 3 міс., есенціальні фосфоліпіди вводили по 10,0 мл в/в струминно № 5–10 із подальшим прийомом *per os* по 2 капс. (600 мг) 3 рази на добу протягом 3 міс.

Для гальмування процесів фіброгенезу призначали 2,0% розчин пентоксифіліну по 5–10 мл в/в краплинно на 200 мл 0,9% розчину NaCl — № 10. З дезінтоксикаційною та антигіпоксичною метою застосовували 100,0 мл 4,2% розчину аргініну гідрохлориду (тівортін) в/в краплинно № 10.

До II групи увійшли 22 пацієнти, яким додатково до БТ призначали автоцитокінотерапію (БТА).

Обстеження в динаміці лікування проводили через ($4,1 \pm 1,2$) тижні.

Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Система обстеження включала біохімічні, імуноферментні методи дослідження з подальшою статистичною обробкою отриманих результатів.

Серед біохімічних показників синдрому цитолізу в сироватці крові вивчали активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), вміст загального білірубину та співвідношення його фракцій. Тяжкість запального процесу в печінці оцінювали за рівнем АЛТ: підвищення його рівня в 3 рази понад норму розцінювали як мінімальну активність, помірно виражену активність визначали при збільшенні АЛТ від 3 до 5 разів вище за норму, виражену активність процесу встановлювали при зростанні АЛТ у 5 разів вище за норму.

Активність АЛТ та АСТ сироватки крові визначали за колориметричним динітрофенілглідазиновим мето-

дом Ратмана — Френкеля, концентрацію загального білірубину та його фракцій у сироватці крові досліджували колориметричним діазометодом за Йендрашиком, Клеггорном, Грофом [16].

Синдром холестазу характеризували вміст лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), рівень жовчних кислот (ЖК) та зв'язаного білірубину.

Активність ЛФ сироватки крові досліджували за методом Боданського [16], ЖК — за Фрошем [17], ГГТП — з використанням набору біотесту «Філісит-діагностика».

Про активацію запального процесу у хворих свідчила зміна рівня сіркомукоїдів (СМ) та наявність ендогенної інтоксикації, яку визначали за вмістом молекул середньої маси (МСМ). Осадова тимолова проба проводилась уніфікованим методом із використанням тимолово-вероналового розчину [16]. Дезінтоксикаційну функцію оцінювали за показниками аргінази (АР). Вміст СМ у сироватці крові досліджували за Weimer [16], МСМ — за В.В. Ніколайчуком [18], АР — за Храмовим [19].

Процеси фіброгенезу оцінювали за рівнем у сироватці крові вільного та білковозв'язаного оксипроліну (ОПб/з), гіалуронової кислоти (ГК), гексозаміну (ГА), ММП-1, ламініну (ЛН), фактора росту гепатоцитів (HGF).

Вміст ОПб/з та ОПв сироватки крові досліджували за Осадчуком [20], ГК — за E.W. Gold [21], ГА — за Римінгтоном [16]. ММП-1, ЛН, HGF визначали імуноферментним методом [22]. Для визначення концентрації ММП-1 використовували набори реактивів фірми R@D, для сироваткового ЛН — фірми Bender Medsystems, для HGF — фірми Invitrogen.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0

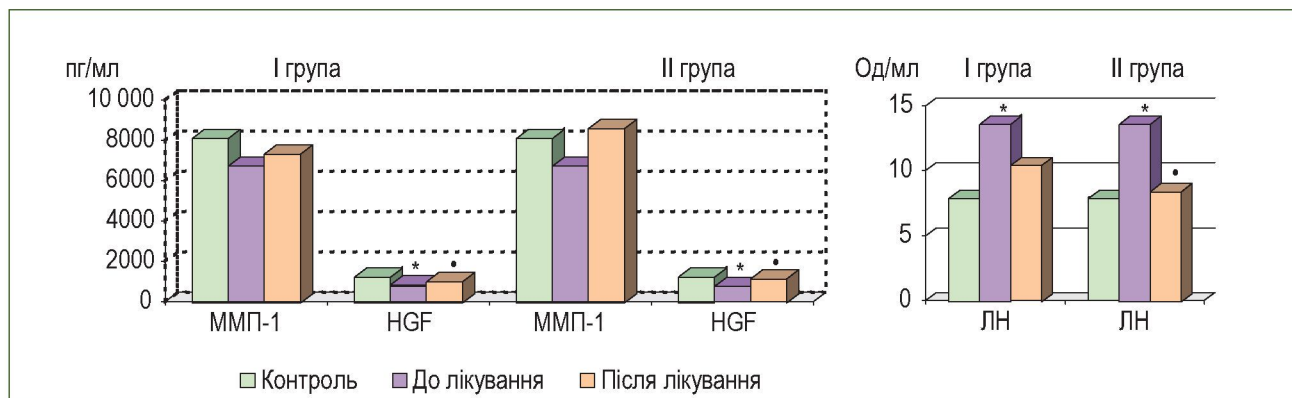
Результати досліджень

При аналізі впливу БТ (I група) на функціональну активність печінки (табл. 1, рис. 2) виявлено, що кількість хворих із нормальною активністю АЛТ у динаміці лікування збільшилась у 4 рази ($p > 0,05$), а ступінь вираженості цитолітичного синдрому серед

Таблиця 1 — Характеристика показників запального та холестатичного синдрому, ендогенної інтоксикації обстежених хворих у динаміці лікування

Показник, од. виміру		I група (n = 20)				II група (n = 22)				Контроль (n = 10)
		До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування		
		%	M ± m	%	M ± m	%	M ± m	%	M ± m	
АЛТ, ммоль/л • год	Норма	5,0	0,36 ± 0,01	20,0	0,53 ± 0,06	9,1	0,38 ± 0,05	22,7	0,44 ± 0,03	0,43 ± 0,05
	Підвищений	95,0	2,46 ± 0,37*	80,0	1,84 ± 0,23*•	90,9	2,19 ± 0,20*	77,3	1,74 ± 0,22*•	
АСТ, ммоль/л • год	Норма	15,0	0,35 ± 0,04	25,0	0,31 ± 0,05	4,5	0,27 ± 0,00	31,8**	0,31 ± 0,04	0,30 ± 0,04
	Підвищений	85,0	1,12 ± 0,17*	75,0	0,87 ± 0,10*••	95,5	1,42 ± 0,41*	68,2**	1,08 ± 0,15*	
Загальний білірубін, мкмоль/л	Норма	85,0	12,51 ± 1,09	100,0	12,76 ± 0,89	81,8	12,13 ± 0,78	100,0	11,68 ± 0,79	13,17 ± 1,24
	Підвищений	15,0	29,0 ± 6,16	0	–	18,2	48,04 ± 15,44	0*	–	
ЖК, ммоль/л	Норма	65,0	0,18 ± 0,01	75,0	0,18 ± 0,01	59,1	0,18 ± 0,01	100,0*	0,17 ± 0,01	0,14 ± 0,03
	Підвищений	35,0	0,27 ± 0,02**	25,0	0,23 ± 0,01**	40,9	0,25 ± 0,02**	0	–	
ЛФ, ммоль/л • год	Норма	80,0	1,45 ± 0,15	90,0	1,29 ± 0,13	63,6	1,48 ± 0,16	63,6	1,54 ± 0,16	1,27 ± 0,13
	Підвищений	20,0	3,96 ± 0,62***	10,0	3,54 ± 0,34	36,4	3,99 ± 0,39*	36,4	4,07 ± 0,33*	
ГГТП, мккат/л	Норма	80,0	0,63 ± 0,06	90,0	0,64 ± 0,16	63,6	0,76 ± 0,09	72,8	0,63 ± 0,22	0,82 ± 0,03
	Підвищений	20,0	2,12 ± 0,29**	10,0	2,10 ± 0,16**	36,4	2,95 ± 0,30*	27,2	1,93 ± 0,80***	
Тимолова проба, од.	Норма	55,0	2,56 ± 0,70	70,0	2,69 ± 0,70	50,0	2,82 ± 0,44	68,2	3,17 ± 0,56	2,01 ± 0,40
	Підвищений	45,0	5,51 ± 1,20	30,0	4,70 ± 0,65	50,0	6,16 ± 0,60**	31,8	5,63 ± 0,71	
МСМ, мг/л	Норма	45,0	478,1 ± 33,5	40,0	437,5 ± 28,2	27,3	448,4 ± 33,7	36,4	438,8 ± 30,1	445,6 ± 18,2
	Підвищений	55,0	716,1 ± 42,2**	60,0	657,0 ± 29,4**	72,7	620,9 ± 13,8***	63,6	693,1 ± 26,0**	
СМ, г/л	Норма	15,0	0,31 ± 0,03	25,0	0,31 ± 0,01	31,8	0,27 ± 0,01	45,5	0,31 ± 0,01	0,29 ± 0,03
	Підвищений	75,0	0,52 ± 0,04***	70,0	0,45 ± 0,03***	40,9	0,43 ± 0,04	27,3	0,42 ± 0,02	
	Знижений	10,0	0,21 ± 0,01	5,0	0,19 ± 0,01	27,3	0,18 ± 0,02	27,3	0,19 ± 0,03	
АР, ммоль/л • год	Норма	5,0	1,20 ± 0,01	0	–	0	–	0	–	1,33 ± 0,08
	Зниження	95,0	0,29 ± 0,04*	100,0	0,38 ± 0,07*	100,0	0,20 ± 0,04*	100,0	0,36 ± 0,02*	

Примітки: * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень між показниками контролю та груп; • — $p < 0,01$, ** — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень між показниками до та після лікування.



Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень між показниками контролю та груп;
 * — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень між показниками до та після лікування.

Рисунок 3. Вплив лікування на показники фіброгенезу у хворих на хронічний вірусний гепатит С

обстежених із підвищенням АЛТ зменшився в 1,4 раза ($p < 0,01$).

При цьому частка хворих із високою активністю АЛТ зменшилась у 2 рази (10,0 проти 20,0 %), з помірною активністю — у 3 рази (15,0 проти 45,0 %), зросла кількість хворих, у яких ступінь активності АЛТ у динаміці лікування зменшився до мінімального — 55,0 проти 30,0 %. Рівень АСТ хоча і зберігався підвищеним у 3/4 пролікованих БТ, однак мав тенденцію до зниження в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Після застосування БТ у всіх хворих спостерігалась нормалізація рівня загального білірубину та в більшості випадків — відновлення співвідношення його фракцій.

Вміст ЖК та ГГТП як за частотою змін, так і за їх глибиною, у хворих I групи суттєво не змінювався під впливом лікування. Підвищена активність ЛФ при повторному обстеженні спостерігалась в 2 рази рідше, ніж до лікування, та мала спрямованість до нормалізації показника.

Призначення БТ сприяло зменшенню активності імунотоксичного синдрому: зниженню кількості обстежених із підвищеним рівнем тимолової проби в 1,5 раза та збільшенню частки хворих з її нормальними значеннями в 1,3 раза.

Показники, що характеризують ендотоксикацію (МСМ, СМ), після проведення БТ в I групі суттєво не відрізнялись.

Практично в усіх хворих I групи активність АР була зниженою як до, так і після лікування БТ, однак її активність мала тенденцію до підвищення в 1,3 раза, що є прогностично позитивною зміною та свідчить про тенденцію до відновлення дезінтоксикаційної функції печінки.

Під впливом БТА у хворих II групи (табл. 1, рис. 2) також спостерігались позитивні зміни. Активність запального процесу за рівнем АЛТ у динаміці лікування зменшилась в 1,3 раза ($p < 0,05$). І хоча кількість хворих із мінімальною та помірною активністю запалення залишилась без змін (45,5 та 31,8 % відповідно), нормалізація активності АЛТ визначалась у 2,5 рази частіше, ніж до лікування. Високої активності АЛТ після лікування не спостерігалось у жодного хворого. Кількість хворих із підвищеною активністю АСТ у динаміці ліку-

вання БТА зменшилась в 1,4 раза ($p < 0,05$) та в 6,9 раза зросла частка хворих, у яких відбулась нормалізація цього показника ($p < 0,05$).

Спостерігався також регрес проявів холестазу. Рівень загального білірубину та ЖК досяг норми у всіх хворих ($p < 0,001$ та $p < 0,01$ відповідно), нормалізувалось і співвідношення фракцій білірубину ($p < 0,001$). Активність ЛФ у хворих після лікування залишилась без змін. Підвищений вміст ГГТП мав тенденцію до нормалізації та зменшився в 1,5 раза.

Призначена терапія позитивно впливала на активність імунотоксичного синдрому: сприяла зниженню кількості хворих із підвищеним рівнем тимолової проби в 1,6 раза та збільшенню частки хворих з її нормальними значеннями в 1,4 раза.

Аналіз рівня МСМ та СМ у динаміці лікування БТА показав зростання кількості хворих із нормальними показниками в 1,3 раза, що вказує на зменшення ендотоксичної інтоксикації. Також спостерігалась тенденція до підвищення активності АР.

При порівнянні ефективності двох застосованих схем лікування встановлено, що БТ мала більш позитивний вплив на прояви синдрому холестазу (ЛФ) як за частотою нормалізації показника (90,0 проти 63,6 %, $p > 0,05$), так і за його вираженістю ($p < 0,05$).

Додаткове застосування автоцитокінотерапії у хворих II групи мало більш позитивний ефект не тільки на показники холестазу (ЖК, ГГТП), а й цитолізу (АЛТ та АСТ).

Вивчення динаміки показників фіброгенезу (табл. 2) у хворих на ХВГ С під впливом БТ показало тенденцію до їх позитивних змін.

Так, нормалізація вмісту ОПв, що характеризує інтенсивність розпаду зрілих нерозчинних колагенів, визначалась у 3/4 пролікованих хворих. І хоча в більшості хворих зберігалось підвищення ОПб/з, вміст ГК, що є компонентом зовнішньоклітинного матриксу, нормалізувався майже в половині хворих I групи. Рівень ГА мав тенденцію до зниження більше ніж у 2/3 обстежених.

У II групі, яка приймала БТА, також спостерігалась позитивна тенденція (табл. 2). Рівень ОПв не мав суттєвих змін, однак вміст ОПб/з нормалізувався майже

Таблиця 2 — Характеристика показників фібротичних процесів у хворих на ХВГ С у динаміці лікування

Показник, од. виміру	I група (n = 20)			II група (n = 22)			Контрольна група (n = 20)		
	До лікування		Після лікування	До лікування		Після лікування	До лікування		Після лікування
	%	M ± m		%	M ± m		%	M ± m	
ОПв, мкмоль/л	Норма	65,0	8,48 ± 0,37	75,0	7,90 ± 0,48	54,5	59,1	9,67 ± 1,49	10,9 ± 2,1
	Підвищений	0	—	0	—	0	0	—	—
	Зниження	35,0	5,04 ± 0,28***	25,0	3,80 ± 0,01**	45,5	40,9	4,31 ± 0,51**	—
ОПб/з, мкмоль/л	Норма	0	—	0	—	27,3	45,5	133,76 ± 0,01	136,04 ± 4,30
	Підвищений	75,0	167,19 ± 6,30**	90,0	171,66 ± 7,31**	68,2	40,9	190,91 ± 23,70**	—
	Зниження	25,0	116,13 ± 6,30***	10,0	109,44 ± 0,01**	4,5	13,5	121,60 ± 0,01***	—
ГК, г/л	Норма	20,0	0,83 ± 0,07	45,0	0,82 ± 0,08	40,9	63,6	0,94 ± 0,01	0,76 ± 0,09
	Підвищений	70,0	1,47 ± 0,19**	55,0	1,53 ± 0,16**	40,9	36,4	1,14 ± 0,04**	—
	Зниження	10,0	0,35 ± 0,01**	0	—	18,2	0	—	—
ГА, ммоль/л	Норма	50,0	5,05 ± 0,09	40,0	4,73 ± 0,11	31,8	36,4	4,76 ± 0,13	5,04 ± 0,19
	Підвищений	40,0	6,56 ± 0,31***	30,0	6,44 ± 0,46***	40,9	36,4	5,86 ± 0,12***	—
	Зниження	10,0	3,99 ± 0,42***	30,0	3,79 ± 0,11**	27,3	27,3	3,68 ± 0,01**	—

Примітки: * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень між показниками контролю та груп; . — $p < 0,01$, * — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень між показниками до та після лікування.

в половини хворих та свідчив про посилення процесів розпаду колагенів. Встановлено коригуючий вплив терапії на обмін глікозаміногліканів. Зокрема, під впливом БТА спостерігалось зниження вмісту ГК майже у 2/3 обстежених в 1,4 раза ($p < 0,05$) та ГА — більше ніж у третини хворих в 1,1 раза ($p < 0,05$).

Рівень ММП-1 (рис. 3) у хворих на ХВГ С до лікування мав тенденцію до зниження, а HGF був вірогідно зниженим в 1,6 раза ($p < 0,05$) на фоні вірогідного підвищення рівня ЛН в 1,7 раза ($p < 0,05$). Виявлені порушення можуть указувати на несприятливий перебіг захворювання і як наслідок — розвиток фібротичного процесу.

Під впливом БТ у хворих I групи відмічалась тенденція до зниження кількості ЛН і вірогідне підвищення HGF ($p < 0,05$).

На фоні лікування БТА (рис. 3) суттєвий позитивний ефект проявлявся у вірогідному підвищенні рівня HGF в 1,5 раза ($p < 0,05$) і зниженні рівня ЛН в 1,6 раза ($p < 0,05$). Вміст ММП-1 у хворих обох груп як до, так і після лікування практично не відрізнявся від норми.

Таким чином, застосування БТА у хворих на ХВГ С сприяло нормалізації рівня загального білірубину, активності ЛФ, АЛТ, АСТ, вмісту ГК і ГА, МСМ, СМ, що характеризує її позитивний вплив на прояви цитолізу, холестази, обмін глікопротеїнових комплексів позаклітинного матриксу, детоксикаційну функцію печінки та ендотоксемію. На цьому фоні значно підвищився знижений до лікування вміст HGF ($p < 0,05$), знизився підвищений рівень ЛН ($p < 0,05$), що може також свідчити про деяке гальмування фіброзу під впливом БТА. Позитивна дія БТ на вивчені показники була менш вираженою.

Процес зворотного розвитку фіброзу достатньо тривалий у часі. Вивчення найближчих результатів лікування (при короткому терміні лікування хворих) встановило позитивні тенденції до гальмування запальних та холестатичних змін в печінці, активізації процесів ремоделювання сполучної тканини, більш виражених при застосуванні БТ та автоцитокінів. При неможливості еліминувати або блокувати дію вірусу гепатиту С та враховуючи строки оновлення гепатоцитів, проведення антифібротичної терапії повинно становити не менше 6 міс.

Дослідження виконані на базі біохімічної (керівник Кленіна І.А.) та імунологічної (керівник Кудрявцева В.Є.) лабораторій ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Список літератури

1. Степанов Ю.М. Дифузні невірусні захворювання печінки: метод. рекомендації / Ю.М. Степанов, М.Я. Доценко. — Дніпропетровськ, 2003. — 24 с.
2. Степанов Ю.М. Динаміка захворюваності та поширеності основних хвороб органів травлення в Україні за 5 останніх років / Ю.М. Степанов, Н.Г. Гравіровська // Гастроентерологія: між від. зб. — Дніпропетровськ: Журфод, 2012. — Вип. 46. — С. 3-12.

3. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени / Ч.С. Павлов // Рус. мед. журнал. — С. 11. — Режим доступу: http://rmj.ru/articles_5548.htm.
4. Курышева М.А. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее / М.А. Курышева // Рус. мед. журнал. — С. 1713. — Режим доступу: http://www.rmj.ru/articles_7392.htm.
5. Бабак О.Я. Цирроз печени и его осложнения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова. — К., 2011. — 576 с.
6. Mallet V. Brief Communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C / Mallet V., Gilgenkrantz H., Serpaggi J. et al. // Ann. Intern. Med. — 2008. — № 149 (6). — P. 399-403.
7. Степанов Ю.М. Аргинин в медицинской практике / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, А.И. Журбина, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 4 (24). — С. 121-127.
8. Дранкина О.М. Антигипертензивная терапия у пациентов с патологией печени: роль блокаторов ренин-ангиотензиновой системы / О.М. Дранкина, Ю.В. Дуболазова // Consilium Medicum. — 2008. — Т. 10, № 12. — С. 18-22.
9. Губергриц Н.Б. «Эссенциале форте Н» и «Эссенциале Н» в гепатологии и гастроэнтерологии / Н.Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 5 (43). — С. 79-89.
10. Ahmed-Belkacem A. Силибинин и родственные ему вещества — прямые ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гепатита С / A. Ahmed-Belkacem, N. Ahnoui, L. Barbotte // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2011. — Т. 4, № 1. — С. 32-36.
11. Матвеев А.В. Эффективность силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени / А.В. Матвеев, Е.И. Коняева, Н.В. Матвеева // РЖГГК. — 2011. — Т. 21. — № 5. — С. 64 — 69.
12. Пасечник Ю. Роль урсодезоксихолевой кислоты в терапии пациентов с HCV-инфекцией / Ю. Пасечник // Здоров'я України. — 2008. — № 21. — С. 72-75.
13. Kanno K. AT1A—deficient mice show less severe progression of liver fibrosis induced by CCl₄ (4) / K. Kanno, S. Tazuma, K. Chayama // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2003, Aug. — Vol. 308, [1]. — P. 177-183.
14. Nabeshima Y. Anti-fibrogenic function of angiotensin II type 2 receptor in CCl₄ (4) — induced liver fibrosis / Y. Nabeshima, S. Tazuma, K. Kanno [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2006, Aug. — Vol. 346, [3]. — P. 58-64.
15. Яковенко Э.П. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии / Э.П. Яковенко, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов и др. // Фарматека. — 2011. — № 12. — С. 1-6.
16. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая [и др.]; под ред. В.В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.
17. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышиников. — Минск: Беларусь, 1982. — 366 с.
18. Николайчук В.В. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николайчук, В.М. Моин, В.В. Курковский // Лабораторное дело. — 1991. — № 10. — С. 13-16.
19. Храмов В.А. Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы / В.А. Храмов, Г.Г. Листопад // Лабораторное дело. — 1973. — № 10. — С. 591-592.
20. Осадчук М.А. Белковосвязанный оксипролин плазмы крови при остром вирусном гепатите / М.А. Осадчук, В.М. Капустин // Лабораторное дело. — 1987. — № 7. — С. 16-18.
21. Gold E.W. The quantitative spectrophotometric estimation of total sulfated glycosaminoglycan levels / E.W. Gold // Biochimica et Biophysica Acta. — 1981. — Vol. 673. — P. 408-415.
22. Иммунология. Методы исследований / Под ред. И. Лефковитца и Б. Пернуса. — М.: Мир, 1983. — С. 188-212.

Отримано 28.05.13 □

Степанов Ю.М., Меланич С.Л., Мельниченко Л.Я.
 ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины»,
 г. Днепропетровск

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ФИБРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Резюме. Высокий уровень заболеваемости, ухудшение качества жизни больных, рост смертности от осложнений хронических заболеваний печени обуславливают социально значимую медицинскую проблему. Поиск механизмов торможения процессов фиброгенеза является одним из актуальных направлений.

В работе изучено влияние базовой терапии (препаратов урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальных фосфолипидов, пентоксифиллина, аргинина гидрохлорида) и сочетания базовой терапии с аутоцитокинами на показатели функциональной активности печени, эндогенной интоксикации, процессов фиброгенеза. Обследовано 42 больных хроническим вирусным гепатитом С.

Применение базовой терапии и аутоцитокинов имело более значимое влияние на проявления цитолиза, холестаза, обмен гликопротеиновых комплексов внеклеточного матрикса, детоксикационную функцию печени и эндотоксемию, про- и антифиброгенные факторы. Положительное влияние базовой терапии на изученные параметры было менее выраженным.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, цитолиз, холестаз, фиброз, лечение.

Stepanov Yu.M., Melanich S.L., Melnychenko L.Ya.
 State Institution «Institute of Gastroenterology of National Academy
 of Medical Sciences of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

EVALUATING THE EFFICACY OF INFLAMMATORY AND FIBROTIC PROCESSES CORRECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Summary. High levels of morbidity, deterioration in quality of life, increased mortality from complications of chronic liver disease causes socially significant medical problem. Search the inhibitory mechanisms of fibrogenesis processes is one of the important directions.

This paper studied the effect of basic therapy (preparations of ursodeoxycholic acid, essential phospholipids, pentoxifylline, arginine hydrochloride) and a combination of basic therapy with autocytochemicals on the parameters of the functional activity of the liver, endogenous intoxication, processes of fibrogenesis. The study involved 42 patients with chronic viral hepatitis C.

The use of basic therapy and autocytochemicals had a significant positive impact on the manifestation of cytolysis, cholestasis, the exchange of the extracellular matrix glycoprotein complexes, detoxification function of the liver and endotoxemia, pro- and antifibrogenic factors. The positive influence of the basic treatment on the studied parameters was less pronounced.

Key words: chronic viral hepatitis C, cytolysis, cholestasis, fibrosis, treatment.