

# ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С, СУЧАСНІ МЕТОДИ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Доц. І. Ю. Багмут, С. М. Граматюк\*

Харківська медична академія післядипломної освіти  
\*Харківський національний медичний університет

*Вивчено дію лаферону на показники синдрому ендогенної інтоксикації, який виникає в генезі патоморфологічних змін у печінковій паренхімі під час хронічного гепатиту С. З'ясовано зниження вираженості цитолітичних процесів; зменшення показників порушень пігментного обміну, які дійшли до норми вже за 10 тижнів терапії лафероном; показники холестази — ГГТП та ЛФ — знизилися і досягли практично нормальних значень. Терапія лафероном (12 тижнів) засвідчила дезінтегроване зниження параметрів ендотоксикозу і ліпопероксидації серед хворих на хронічний гепатит С порівняно з групою здорових та з групою плацебо.*

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит С, патоморфологічні зміни, ендогенна інтоксикація, протівірусне лікування, інтерферон рекомбінантний-α2b, лаферон.

## ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Доц. И. Ю. Багмут, С. Н. Граматюк\*

*Изучено действие лаферона на показатели синдрома эндогенной интоксикации, возникающего в генезе патоморфологических изменений в печеночной паренхиме при хроническом гепатите С. Определено снижение выраженности цитолитических процессов; уменьшение показателей нарушения пигментного обмена, которые пришли в норму через 12 недель терапии лафероном; показатели холестаза — ГГТП и ЩФ — снизились и достигли практически нормальных значений. Терапия лафероном (12 недель) показала дезинтегрированное снижение параметров эндотоксикоза и липопероксидации у больных хроническим гепатитом С в сравнении с группой здоровых и с группой плацебо.*

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, патоморфологические изменения, эндогенная интоксикация, протівірусное лечение, интерферон рекомбінантний-α2b, лаферон.

## CHRONIC HEPATITIS C, NEW METHODS OF PATHOGENETIC THERAPY

I. Yu. Bagmut, S. N. Gramatiuk\*

*Since oxidative stress may play a pathogenic role in chronic hepatitis C, and sustained virological response to antiviral therapy is limited in HCV infection, a double blind study was performed in HCV patients treated with recombinant interferon-α2b, Laferon, to assess the efficacy. A reduction in the severity of cytolytic processes, reduction of pigment metabolism pokateley violations that came to normal after 12 weeks of therapy Laferon; indicators of cholestasis — γ-glutamyl transferase and alkaline phosphatase — decreased and reached almost normal znacheniy. 12 Laferon weeks of therapy showed the disintegration of the derating of endotoxemia and lipid peroxidation CHC patients compared to controls and the placebo group.*

**Key words:** chronic viral hepatitis C, pathological changes, endogenous intoxication, antiviral therapy, recombinant interferon-α2b, Laferon.

Нині медико-соціальну значущість набуває захворюваність серед людей вірусним гепатитом С (ВГС) у зв'язку з широким розповсюдженням, високим рівнем захворюваності й хронічним перебігом хвороби. Джерелом інфекції насамперед є особи з безжовтяничними, безсимптомними, стертими формами інфекційного процесу, які виявляються лише за лабораторною діагностикою. Доведено, що

зараження ВГС виникає парентеральною передачею. Але деякі дослідники стверджують про трансмісивний шлях передачі (комарі й клопи) [5]. Існують наукові дослідження про внутрішньоутробне інфікування [6].

Саме лікарі, медичний персонал, який досліджує організм людини, і потрапляє у групу ризику за гепатитом С. Фахівці-інфекціоністи, терапевти, хірурги, мікробіологи, вірусологи,

епідеміологи вже багато років працюють над проблемою подолання ВГС серед людей. Зокрема, в Україні діє система епідеміологічного нагляду за сироватковими гепатитами; створені й використовуються вітчизняні противірусні препарати — в Інституті молекулярної біології і генетики під керівництвом академіка НАН України В. А. Кордюма розроблено і впроваджено у виробництво продуктивну технологію отримання інтерферонів (ІФН) [1]. Вітчизняний ІФН виробляють з 1995 р. під назвою «Лаферон» (з 2004 р. — «Лаферон-ФармБіотек»). Технологія його виробництва унікальна, дає змогу зберегти природні властивості молекули ІФН. Інтерферон у лафероні не піддається агресивним хімічним впливам, не денатурований, не містить домішок інших білків. У виробництві лаферону використано технологію рекомбінантного синтезу, завдяки якій потрібний продукт синтезується мікробними клітинами *E. coli*, що містять ген, відповідальний за продукцію людського інтерферону. На певній стадії бактеріофаг руйнує мікробну клітину й інтерферон виходить у культуральну рідину в розчиненому вигляді, повністю зберігаючи природну структуру. Унікальність технології підтверджена американськими патентами. На стадії клінічних випробувань перебувають вітчизняні пегіліровані (pegylated) рекомбінантні інтерферони.

Лікарі різних спеціальностей в Україні ставлять загальне завдання для раннього виявлення джерел інфекції завдяки лабораторним дослідженням, пошуку ефективних методів лікування шляхом ретельного вивчення патологічних процесів під час хвороби на гепатит С [2, 4].

Провідною ланкою в генезі патоморфологічних змін у печінковій паренхімі в разі хронічного гепатиту С (ХГС) є цитоліз гепатоцитів, який ініціює процеси некробіозу печінкових клітин і формування синдрому ендогенної інтоксикації [3].

**Мета** роботи — оцінка дії лаферону на хворих із ХГС по відношенню до параметрів цитолізу й ендотоксикозу.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліджено у динаміці 20 хворих на ХГС мінімальної та помірної активності, з некоректним використанням противірусної терапії. Діагноз ХГС ставили за виявленням у пацієнтів антитіл до вірусу гепатиту С (анти-НСV, ІФА)

і детекції НCV-RNA методом ПЛР із визначенням генотипу вірусу і вірусного навантаження. Ступінь активності захворювання констатовався за даними ультразвукового сканування печінки, вираженості та регулярності цитолітичного синдрому, тривалості захворювання, а також за даними ряду інших лабораторно-інструментальних методів.

Досліджували хворих на ХГС із некоректним використанням противірусної терапії, які підписали інформовану згоду, віком 20–50 років; за відсутності тяжких супутніх захворювань внутрішніх органів, зокрема цирозу печінки; із рівнем загального білка понад 65 г/л, альбумінів — понад 46 г/л, активності аланінамінотрансферази (АлАТ) у межах 100–300 од./л, концентрацією лужної фосфатази (ЛФ) понад 250 од./л, активністю гаммаглутаматтранспептидази (ГГТП) понад 100 од./л. Критерії виключення: відмова хворого від участі у дослідженні; цироз печінки; порушення хворим протоколу дослідження; вагітність, період лактації; ВІЛ-інфекція; онкологічні захворювання; тяжка соматична патологія у стадії суб- і декомпенсації; виявлення серед хворих, які отримали лікування, небажаних реакцій на препарат.

Біохімічне дослідження оцінювало параметри АлАТ, АсАТ, лактатдегідрогенази (ЛДГ), ЛФ, ГГТП, фракцій білірубіну. Досліджено показники середніх молекул (МСМ) за допомогою трихлороцтової кислоти, дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), активність супероксиддисмутази (СОД), активність каталази, вітамін Е [4].

Хворих ділили на 2 групи: у 1 групі (9 осіб) пацієнти отримували лаферон (3000000 МО) протягом 12 тижнів, у 2 групі (11 осіб) — «активне плацебо» протягом 12 тижнів. Терапію лафероном проводили з урахуванням генотипу вірусу та вірусного навантаження.

Отримані результати опрацьовано статистично за допомогою комп'ютера Pentium IV і пакетів програм для статистичної обробки Microsoft Excel for Windows 4,0 (Microsoft Corp) та Statistika 6,0.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінюючи вираженість цитолітичних процесів до початку лікування у більшості хворих на ХГС реєструвалася помірна активність із рівнем трансфераз від 3 до 7 норм та

середні показники склали у 1 групі АлАТ —  $198,1 \pm 6,6$  од./л, АсАТ —  $151,2 \pm 5,5$  од./л, ЛДГ —  $564,2 \pm 9,3$  од./л; у 2 групі  $173,5 \pm 11,0$ ,  $148,1 \pm 7,8$  і  $574,1 \pm 27,5$  од./л — відповідно. Аналіз отриманих результатів після завершення курсу терапії виявив значне ( $p < 0,05$ ) зниження рівня АлАТ у 1 групі до  $64,5 \pm 6,0$  од./л, при цьому відмінність із 2 групою ( $134,7 \pm 11,9$ ) на 10–12 тижні була достовірною. За показниками АсАТ і ЛДГ була аналогічна тенденція (табл. 1).

Оцінюючи порушення пігментного обміну до початку терапії, у всіх пацієнтів було виявлено збільшення обох фракцій білірубіну: у 1 групі загальний білірубін досягав значення  $28,6 \pm 1,6$  мкмоль/л, прямий білірубін —  $7,8 \pm 0,5$  мкмоль/л, у 2 групі — загальний білірубін склав  $25,7 \pm 1,5$  мкмоль/л, прямий білірубін —  $7,2 \pm 0,6$  мкмоль/л. Після проведеної терапії у групи пацієнтів, які отримали лаферон, показники обох фракцій білірубіну нормалізувалися ( $15,1 \pm 0,4$  і  $1,8 \pm 0,2$  мкмоль/л, відповідно), утім, у групі, що отримала плацебо, відмічалася лише тенденція до зниження показників білірубіну (загальний білірубін знизився до  $19,8 \pm 4,3$  мкмоль/л, прямий — до  $6,8 \pm 2,3$  мкмоль/л).

Окрім гіпербілірубінемії оцінювали такі показники холестазу, як ГТПП та ЛФ. В обох групах пацієнтів до початку лікування відмічалася збільшення рівня ГТПП: до  $231,5 \pm 6,0$  од./л у 1 групі та  $233,8 \pm 11,2$  од./л — у 2 групі. Після закінчення інфузійної терапії у 1 групі (лаферон) показники ГТПП знизилися у 3,6 разу, досягнувши майже нормальних значень ( $64,2 \pm 4,5$  од./л), проте у 2 групі (плацебо) вони знизилися лише у 1,7 разу (до  $132,6 \pm 11,9$  од./л). Рівень ЛФ і в 1 і в 2 групах значно перевищував нормальні показники ( $278,6 \pm 3,6$  та  $286,1 \pm 9,6$  од./л, відповідно). Після закінчення терапії у пацієнтів 1 групи (лаферон) цей показник нормалізувався, досяг значення  $138,6 \pm 3,2$ , проте в 2 групі тільки намічалася тенденція до його зниження ( $181,9 \pm 7,7$ ).

Досліджуючи процеси ендотоксикозу у хворих на ХГС, з'ясувалося значне збільшення параметрів МСМ: у 1 групі до  $0,62 \pm 0,01$  опт. од., у 2 групі — до  $0,61 \pm 0,02$ , на 13–14 день після проведеного лікування показники знизилися до  $0,35 \pm 0,01$  опт. од. у 1 групі проти  $0,50 \pm 0,03$  — у 2 групі зі статистично достовірними відмінностями між групами (табл. 2).

Під час дослідження процесів ендотоксикозу серед хворих на ХГС було виявлено значне

Таблиця 1

**Динаміка змін біохімічних показників крові серед хворих на ХГС у групах із різними методами терапії (М ± m)**

Групи/показники	1 група (лаферон)		2 група (плацебо)	
	1 тиждень	10 тиждень	1 тиждень	10 тиждень
АлАТ, од./л	$198,1 \pm 6,6$	$64,5 \pm 6,0$	$173,5 \pm 11,0$	$134,7 \pm 11,9$
АсАТ, од./л	$151,2 \pm 5,5$	$98,26 \pm 5,5$	$148,1 \pm 7,8$	$106,1 \pm 5,8$
Загальний білірубін, мкмоль/л	$28,6 \pm 1,6$	$15,1 \pm 0,4$	$25,7 \pm 1,5$	$19,8 \pm 4,3$
Прямий білірубін, мкмоль/л	$7,8 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,6$	$6,8 \pm 2,3$
ЛФ, од./л	$278,6 \pm 3,6$	$138,6 \pm 3,2$	$286,1 \pm 9,6$	$181,9 \pm 7,7$
ГТПП, од./л	$231,5 \pm 6,0$	$64,2 \pm 4,5$	$233,8 \pm 11,2$	$132,6 \pm 11,9$
ЛДГ, од./л	$564,2 \pm 9,3$	$437,2 \pm 6,3$	$574,1 \pm 27,5$	$502,1 \pm 10,5$

Таблиця 2

**Показники ендотоксикозу і ліпопероксидації серед хворих на ХГС у групах із різними методами терапії (М ± m)**

Групи/показники	Здорові	1 група (лаферон)		2 група (плацебо)	
		1 тиждень	10 тиждень	1 тиждень	10 тиждень
МСМ, опт. од.	$0,26 \pm 0,01$	$0,62 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,01$	$0,61 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,03$
ДК, ум. од.	$5,98 \pm 0,17$	$8,79 \pm 0,17$	$6,67 \pm 0,22$	$8,77 \pm 0,21$	$7,86 \pm 0,21$
МДА, ммоль/мл	$2,76 \pm 0,11$	$6,23 \pm 0,08$	$3,33 \pm 0,16$	$6,24 \pm 0,13$	$5,24 \pm 0,14$
СОД, ум. од.	$311,5 \pm 20,8$	$181,5 \pm 15,8$	$241,3 \pm 7,5$	$185,5 \pm 10,4$	$198,2 \pm 7,3$
Активність каталази, МЕх10 <sup>4</sup>	$5,1 \pm 0,18$	$2,6 \pm 0,22$	$3,8 \pm 0,12$	$2,86 \pm 0,16$	$3,43 \pm 0,17$
Вітаміни Е, ум. од.	$5,45 \pm 0,2$	$2,15 \pm 0,25$	$4,1 \pm 0,15$	$2,13 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,19$

збільшення параметрів МСМ, на 10–11 тижні на тлі терапії лафероном показники знизилися до  $0,35 \pm 0,01$  опт. од. у 1 групі проти  $0,50 \pm 0,03$  — у 2 групі зі статистично достовірною різницею між групами. Збільшені рівні ДК, МДА: у 1 групі показник ДК склав  $8,79 \pm 0,17$  ум. од., МДА —  $6,23 \pm 0,08$  ммоль/мл; у 2 групі —  $8,77 \pm 0,21$ ,  $6,24 \pm 0,13$ , відповідно. Після проведеної терапії у 1 групі (лаферон) відмічалася більш виражене зменшення активності процесів ліпопероксидації (значення ДК склали  $6,81 \pm 0,22$  ум. од., МДА —  $3,37 \pm 0,16$  нмоль/мл) в порівнянні з 2 групою ( $p \leq 0,05$ ). Зниження показників активності СОД до  $181,5 \pm 16,9$  ум. од. у 1 групі та до  $180,6 \pm 10,5$  — у 2 групі, каталази до  $2,93 \pm 0,26$  МЕх $10^4$ /мл і  $2,88 \pm 0,23$ , вітаміну Е до  $2,12 \pm 0,25$  ум. од. та  $2,13 \pm 0,18$ , відповідно, порівняно з показниками здорових людей. Після закінчення терапії у 1 групі (лаферон) відмічалася більш виражена позитивна динаміка параметрів АОС.

### ВИСНОВКИ

1. Оцінка вираженості цитолітичних процесів на тлі терапії лафероном упродовж 12 тижнів засвідчила зниження рівня середніх показників уже на 10 тижні АлАТ із  $198,1 \pm 6,6$  од./л до  $64,5 \pm 6,0$  од./л. Показники АсАТ і ЛДГ мали таку саму тенденцію.

2. Оцінка порушень пігментного обміну на тлі 12-тижневого лікування лафероном свідчить, що зменшення показників обох фракцій білірубину (прямого й загального), які дійшли до норми на 10–12 тижні, —  $15,1 \pm 0,4$  і  $1,8 \pm 0,2$  мкмоль/л, відповідно.

3. Оцінка показників холестазу — ГГТП та ЛФ — засвідчило зниження ГГТП у 3,6 разу, який досягнув практично нормальних значень ( $64,2 \pm 4,5$  од./л) і зниження рівня ЛФ — після закінчення терапії лафероном у пацієнтів цей показник нормалізувався, досягнув значення  $138,6 \pm 3,2$  од./л.

4. Завершивши 12-тижневу терапію лафероном, показники ендотоксикозу і ліпопероксидації серед хворих на ХГС довели дезінтегроване зниження параметрів у порівнянні з групою здорових та з групою плацебо.

5. Терапія хворих на ХГС із використанням лаферону дає змогу здійснювати противірусне лікування на первісно сприятливішому рівні метаболічних процесів в організмі і менш виражену ендogenous інтоксикацію.

*Перспективним* у цьому напрямку є дослідження метаболічних процесів в організмі і дії рекомбінантного- $\alpha 2b$  інтерферону — лаферону за вірусного гепатиту С.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Даниленко Т. О. Аспекты применения интерферона рекомбинантного  $\alpha 2b$  в практическом здравоохранении Украины / Т. О. Даниленко // Матер. міжнар. наук.-практ. конф. «Клініко-епідеміологічні аспекти боротьби та профілактики інфекційних і неінфекційних хвороб серед дітей і дорослих». — Х.: Золоті сторінки, 2010. — С. 116.
2. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С у взрослых / Т. Е. Лисукова, В. В. Титов, В. В. Малеев [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 5. — С. 30–34.
3. Крамарев С. А. Современные подходы к лечению вирусных гепатитов у детей / С. А. Крамарев // Здоров'я України. — 2003. — № 18 (79) — С. 16.
4. Нейко Є. М. Вірусологічна діагностика та етіотропна терапія хронічних вірусних гепатитів / Є. М. Нейко, Р. С. Новосядлий // Лікування та діагностика. — 2001. — № 3. — С. 28–32.
5. Шляхтенко Л. И. Эволюция эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С в России, проблемы эпидемиологического надзора и контроля этих инфекций / Л. И. Шляхтенко // Тезисы докл. VI Всерос. научн.-практ. конф. «Вирусные гепатиты — проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики». — М.: Медицина, 2005. — С. 78–80.
6. Шагинян В. Р. Роль перинатального пути передачи в распространении гепатитов В и С в Украине и усовершенствование системы эпидемиологического наблюдения / Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.: спец. 14.02.02 «Эпидемиология» // ГУ Ин-т эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского АМН Украины. — К., 2007. — 34 с.