

ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЬТЕРНАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Ужгородський національний університет (м. Ужгород)

Дана робота є фрагментом НДР ДБ-784 "Екзо-і ендоекологічні чинники уражень печінки та підшлункової залози в Закарпатському регіоні України, шляхи оптимізації їх лікування" (2011-2012 р. р.).

Вступ. На сьогоднішній день основою лікування хворих з хронічним гепатитом С (ХГС) є етіотропна протівірусна терапія (ПВТ) інтерфероном і рибавирином. Застосування комбінації лінійних інтерферонів з рибавирином призводить до елімінації вірусу в 40-45% випадків. Використання же пегільованих інтерферонів і рибавирину дозволяє досягти успіху у 70-80% випадків при 2-му і 3-му генотипі та в 40-50% осіб з 1-м генотипом вірусу. При цьому досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) веде до зниження ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми та смертності у даної категорії хворих [3, 4, 5, 13].

Недоліками протівірусної терапії є розвиток важких побічних ефектів (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, аутоімунні реакції, депресія), що змушує у частини пацієнтів припинити ПВТ. Висока вартість та довготривалість терапії зменшують прихильність пацієнтів до лікування. Ріст кількості «нон-респондентів» при ХГС імовірно зумовлений збільшенням кількості резистентних штамів HCV. Зростає й частота рецидивів після проведеної ПВТ. Крім того, ПВТ має велику кількість протипоказів. Певні надії покладають на нові препарати – теллапрівір і боципривір. Передбачається, що включення в схему інгібітору протеаз – теллапрівіра, поряд з інтерфероном і рибавирином, підвищить ефективність ПВТ на 20%. Однак, таке рішення проблеми підвищує вартість лікування та кількість побічних реакцій.

Також відомо, що одними із предикторів невдач при проведенні ПВТ у хворих на ХГС є інсулінорезистентність та цукровий діабет 2 типу (ЦД) [11]. У роботі М. G. Ghany і спів. продемонстровано, що зменшення інсулінорезистентності, пропорційно ступеню пригнічення HCV [10]. Так, дослідження, проведені А. Andriulli та співавт. і J. Fellay і співавт., свідчать про високу ймовірність невдач (у 3,8 рази вище) при проведенні ПВТ у хворих на ХГС з метаболічним синдромом, а ніж без нього [6,8]. Отже, незважаючи на існування стандартів лікування ХГС, результативність такої терапії далека від бажаної. Хоча впродовж останніх двох десятиліть значно покращилось клінічне ведення пацієнтів з ХГС, проте, багато аспектів лікування коморбідної патології

печінки ще не повністю вирішені. На сьогодні немає чітких рекомендацій з корекції інсулінорезистентності та стеатозу печінки у осіб, інфікованих HCV, хоча для лікування стеатогепатиту невірусної етіології запропоновані препарати із групи бігуанідів та глітазонів [1,5], однак, вони можуть мати певну гепатотоксичну дію, що робить небажаним їх застосування у осіб із ХГС.

Значний інтерес представляють результати лікування стеатозу за допомогою іншого перспективного лікарського засобу – адеметионіну (гептралу). Адеметионін відіграє центральну роль у біохімічних реакціях трансметилирування (біосинтез фосфоліпідів), транссульфатування (синтез і обмін глутатіона та тауріна, кон'югація жовчних кислот зі збільшенням їх гідрофільності, детоксикація жовчних кислот) і амінопропілірування (синтез путресцину, спермидину і сперміну). В експерименті показана антифібротична активність адеметионіну [2]. Отримані експериментальні та клінічні дані про його антиоксидантну, детоксикаційну та регенеративну дію [9].

У останні роки все більше для лікування різних захворювань печінки, особливо тих, які супроводжуються холестатичним синдромом, застосовують препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [7,12]. УДХК має унікальну здатність влаштовуватись у фосфоліпідній бішаровій мембрані гепатоцитів, стабілізуючи її структуру і захищаючи печінкову клітину від пошкоджуючих факторів.

Багатьма рандомізованими дослідженнями доведено багатофакторність впливу УДХК [7,12], зокрема, це антихолестатичний, гепатопротекторний, імуномодулюючий, антиапоптичний і антихолестеринемічний ефекти, однак дослідження по вивченню одночасного використання УДХК – урсофальку та адеметионіну (гептралу) у хворих з коморбідною патологією печінки вивчені не достатньо.

Мета дослідження. Вивчити ефективність поєднаного використання урсофальку та гептралу у комплексній терапії хворих на ХГС з цукровим діабетом 2 типу .

Об'єкт і методи дослідження. У роботі представлені результати обстеження та лікування 118 хворих на ХГС поєднаний із ЦД 2 типу, що проходили лікування у гастроентерологічному та ендокринологічному відділеннях Закарпатської ОКЛ ім. А. Новака протягом 2010-2012 рр.. Чоловіків було 55,1% (65) та жінок 44,9% (53). Середній вік пацієнтів склав

58,5 років. У всіх хворих спостерігалось вісцеральне ожиріння. Так, індекс маси тіла (ІМТ) 25-29 кг/м², тобто надлишкову вагу, мали 63 (53,4%) хворих, ожиріння 1 ступеня з ІМТ 30-35 кг/м² – 41 (34,7%) пацієнт, ожиріння 2 ступеня з ІМТ 35-40 кг/м² – 10 (8,5%) осіб, та ІМТ > 40 кг/м², ожиріння 3 ступеня, 4 (3,4%) хворих. На пероральних цукрознижуючих засобах (ПЦЗ) знаходились 46,6% (55) осіб, ПЦЗ з інсулінотерапією отримували 17,8% (21) хворий та тільки на інсулінотерапії – 35,6% (42) чоловік.

Діагноз ХГС встановлювали на основі проведення обстежень згідно протоколів надання медичної допомоги. Для підтвердження вірусної етіології ХГС усім хворим проводили визначення маркерів вірусних гепатитів В і С у сироватці крові методом ІФА та РНК HCV з наступним вірусним навантаженням методом ПЛР у режимі реального часу. Усі хворі мали 1 генотип HCV і вірусне навантаження 4×10^5 - 6×10^5 МО/мл. Ураження печінки оцінювалось за наступними показниками: активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартаттрансаминази (АсАТ), гама-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), вміст у крові білірубину, протромбіновий час, альбумін, гамаглобуліни, клінічний аналіз крові. Також проводили визначення вмісту в крові загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), глюкози у сироватці крові натщесерце (ГКН), глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}, %) та С-пептиду.

Усім хворим проведена фіброгастроуденоскопія та ультразвукове дослідження органів (УЗД) черевної порожнини. Для встановлення ступеня фіброзу та активності запального процесу використовували неінвазивні серологічні тести Фібротест – Актітест або метод непрямой еластометрії печінки за допомогою діагностичного приладу виробництва Франція – Фіброскан 502 F01261 датчик М 7 70129 (Закарпатська обласна клінічна інфекційна лікарня). Ступінь фіброзу за шкалою METAVIR у всіх хворих була F₂-F₃, та рівень АлАТ перевищував норму у 3-5 разів.

У дослідження включено 68 пацієнтів із ХГС, які через 3 місяці протівірусної терапії (ПВТ) відповіли ранньою вірусологічною відповіддю (РНК HCV «-») та 50 хворих на ХГС, які з різних причин ПВТ не отримували. В залежності від призначеної терапії хворі були розподілені на три групи.

Перша група пацієнтів (n=32) отримувала лікування згідно клінічних практичних рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), 2011 року, що включало: Пег-ІФН α -2а (пегасис) – 180 мг підшкірно один раз на тиждень впродовж 48 тижнів, рибавірин (копегус) із розрахунку 15 мг/кг/добу розділену на два прийоми під час сніданку і вечері щоденно. Оскільки, у хворих наявні різного ступеня жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність, які є предикторами негативної вірусологічної відповіді, та з огляду на масу тіла терапія проводилась впродовж 48 тижнів незалежно від вірусологічної відповіді.

При плануванні лікувальних заходів ХГС у хворих на ЦД нами враховано наявність стеатозу печінки та внутрішньопечінкового холестазу, а також можливе накопичення патологічних продуктів обміну речовин в процесі лікування ПВТ, що зумовлює розвиток синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації. Тому, другій групі пацієнтів (n=36), до стандартної схеми лікування (SoC) ХГС було включено «метаболічну» терапію, яка полягала у прийомі перед початком ПВТ адеметіоніну (гептрал) по 800 мг в/в 1 раз в день 10 днів, з подальшим пероральним прийомом цієї ж дози препарату ще 20 днів, а також урсодезоксихолієвої кислоти по 13-15 мг/кг ваги на ніч протягом всього терміну лікування. Прийом адеметіоніну повторювали на 4-му, 8-му та 12-му місяцях ПВТ. Третя група пацієнтів (n=50) одержувала тільки «метаболічну» терапію. Термін лікування усіх груп склав 48 тижнів незалежно від вірусного навантаження чи отриманої вірусологічної відповіді. Після закінчення лікування спостереження за пацієнтами проводили ще впродовж 24 тижнів. Загальний період спостереження склав 72 тижні.

До лікування не були включені хворі з абсолютними протипоказами, такими як: неконтрольована депресія, психоз або епілепсія, неконтрольоване аутоімунне захворювання, вагітні жінки або ті, які не бажають дотримуватись адекватної контрацепції, одночасна наявність іншого важкого захворювання, такого, як погано контрольована артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, не контрольований ЦД і хронічна обструктивна хвороба легень, цироз печінки, а також вік більше 65 років. Обов'язковою вимогою для проведення курсу протівірусної терапії був нормальний рівень тиреотропного гормону та відсутність ознак аутоімунного ураження щитоподібної залози. Усі пацієнти заперечували використання кортикостероїдів, будь-яких гепатотоксичних засобів, нестероїдних протизапальних та імуносупресивних препаратів. У досліджуваних хворих були відсутні інфікування іншими вірусами гепатитів. В ході дослідження постійно здійснювали контроль безпечності та токсичності терапії. За потреби, здійснювали корекцію терапії.

Ефективність проведеної терапії визначали за основними клінічними синдромами, біохімічними параметрами та вірусним навантаженням, яке оцінювали перед початком лікування, через 12, 24 і 48 тижнів від початку терапії та за результатами УЗД гепатобілярної системи (до та після закінчення терапії).

Біохімічну відповідь визначали в ті ж самі терміни, що і контроль вірусологічної відповіді. Оцінка значимості достовірності різниці відносних величин у незалежних виборках проводилась шляхом перевірки нульової статистичної гіпотези про рівність відносних частот у двох вибірках та за двостороннім точним критерієм Фішера з використанням програми Statistica 8. 0 for Windows.

Результати досліджень та їх обговорення. Аналізуючи отримані результати встановлено, що через 3 місяці лікування у двох третин пацієнтів

Таблиця 1
Кількість хворих, у яких зберігались клінічні синдроми у різні періоди лікування в залежності від схеми терапії

Клінічні ознаки	група	До лікування	Через 12 тижнів	Через 24 тижні	Через 48 тижнів
Астеновегетативний синдром (включав і грипоподібний)	I (n=32)	31 (96,9%)	29 (90,6%)	10 (31,3%)	4 (12,5%)
	II (n=36)	35 (97,2%)	30 (83,3%)	9 (25%)	1 (2,8%)
	III (n=50)	48 (96,0%)	45 (90%)	17 (34,0%)	7 (14,0%)
Диспептичний	I (n=32)	25 (78,1%)	8 (25%)	5 (15,6%)	3 (9,4%)
	II (n=36)	25 (69,4%)	5 (13,9%)	3 (8,3%)	2 (5,5%)
	III (n=50)	38 (76%)	8 (16%)	6 (12%)	4 (8,0%)
Біль у правому підребр'ї	I (n=32)	18 (56,2%)	12 (37,5%)	6 (18,7%)	3 (9,4%)
	II (n=36)	21 (58,3%)	12 (33,3%)	5 (13,8%)	1 (2,8%)
	III (n=50)	29 (58%)	21 (42%)	11 (22%)	4 (8%)
Гепатомегалія	I (n=32)	31 (96,9%)	25 (78,1%)	10 (31,3%)	3 (9,4%)
	II (n=36)	35 (97,2%)	21 (58,3%)	10 (27,8%)	2 (5,5%)
	III (n=50)	47 (94%)	36 (72,2%)	14 (28,0%)	4 (8,0%)

Таблиця 2
Показники ліпідного обміну у процесі лікування

Показники	Група	До лікування	Через 12 тижнів	Через 24 тижні	Через 48 тижнів
Загальний холестерин (норма < 5 ммоль/л)	I (n=32)	5,67±0,45	5,55±0,41	5,44±0,4	5,41±0,4
	II (n=36)	5,7±0,55	5,44±0,50	5,07±0,36	4,80±0,29
	III (n=50)	5,69±0,53	5,41±0,47	5,18±0,40	5,09±0,41
ЛПВЩ (норма > 1,0 ммоль/л)	I (n=32)	0,92±0,04	0,93±0,03	0,96±0,02	0,98±0,02
	II (n=36)	0,93±0,03	0,95±0,02	1,01±0,02	1,07±0,03
	III (n=50)	0,90±0,01	0,95±0,02	0,97±0,02	1,01±0,02
ЛПНЩ (норма < 2,5 ммоль/л)	I (n=32)	3,77±0,09	3,70±0,09	3,67±0,10	3,68±0,07
	II (n=36)	3,75±0,08	3,66±0,09	3,58±0,10	3,29±0,05
	III (n=50)	3,80±0,09	3,76±0,09	3,69±0,09	3,60±0,09
Тригліцериди (норма < 1,7 ммоль/л)	I (n=32)	2,15±0,24	1,99±0,17	1,97±0,14	1,96±0,21
	II (n=36)	2,07±0,23	1,88±0,17	1,72±0,10	1,54±0,10
	III (n=50)	2,06±0,23	1,89±0,22	1,75±0,12	1,69±0,14
АпоА (норма 0,79-1,69 г/л)	I (n=32)	0,85±0,03	0,88±0,03	0,90±0,04	1,0±0,04
	II (n=36)	0,83±0,03	0,89±0,04	1,05±0,06	1,13±0,05
	III (n=50)	0,85±0,04	0,89±0,03	1,01±0,05	1,07±0,04
АпоВ (норма 0,46-1,74 г/л)	I (n=32)	1,84±0,03	1,8±0,04	1,8±0,03	1,76±0,03
	II (n=36)	1,82±0,03	1,79±0,03	1,7±0,05	1,58±0,06
	III (n=50)	1,84±0,03	1,79±0,04	1,74±0,03	1,65±0,05

відмічено зменшення диспептичного синдрому, у чверті хворих зменшилась або зовсім зникла біль у правому підребр'ї. До кінця спостереження ці синдроми збереглися не більше ніж в одній десятій частини хворих не залежно від виду лікування. Астеновегетативний синдром (що включав і грипоподібний синдром) і збільшення печінки, характерні майже для всіх хворих на початку спостереження, через 12 місяців від початку терапії спостерігалися не більше ніж у 15% хворих. Більш виразне покращення стану відбулося у пацієнтів, що одержували ПВТ одночасно з «метаболічною» терапією. Так в I та III групах збільшення печінки до кінця лікування відмічалось у 9,4% і 8% випадків, у той час, як у II групі – у 5,5%. Динаміка основних клінічних синдромів у різні періоди лікування представлена в **таблиці 1**.

Позитивні зміни відбулися не тільки в самопочутті хворих, а і в біохімічних показниках крові. До початку лікування біохімічні показники в усіх групах практично не різнилися (усі $p > 0,05$). Нормалізація активності АлАТ після 4-тижневого терміну лікування спостерігалася у 18,7% (6) хворих I групи, 75% (27) хворих II групи та 72,0% (36) хворих III групи. Після 12-ти тижневого лікування нормальний рівень АлАТ відмічено у 75% (24) першої групи, 97,2% (35) та 94% (47) хворих другої та третьої груп відповідно. В кінці 48-го тижня лікування у 100% пацієнтів усіх трьох груп рівень АлАТ був у межах норми.

Позитивним виявився вплив окремих схем лікування на рівень дисліпідемії. За перші 3 місяці лікування відмічено зниження концентрації ЗХ у всіх групах хворих, однак через 6 та 12 міс спостереження з'ясувалося, що найбільш низький його рівень спостерігався у хворих II групи (5,07±0,36 та ммоль/л, 4,80±0,29 ммоль/л), що вірогідно нижче його рівня в I та III групі (**табл. 2**).

Через рік від початку терапії відсоток зниження ЗХ по групах I-III склав: 4,6%, 15,8%, 10,5%. Початковий рівень фракції холестерину ЛПВЩ у всіх хворих був невисоким і складав по групах: 0,92±0,04, 0,93±0,03 і 0,90±0,01 ммоль/л у кожній із груп, частка знижених значень становила близько 70%. Стійкий позитивний ефект у всіх групах почався лише із другого півріччя лікування. За період з 6 по 12 місяць лікування у 61,1% та 60% хворих II та III груп відбулося невелике підвищення рівня холестерину ЛПВЩ, у той час як в I групі воно відбулося тільки у 31,2% хворих. У підсумку, отримані значення 0,98±0,02, 1,07±0,03, 1,01±0,02 ммоль/л. Хоча всі відзначені зміни є статистично значимі, за абсолютними значеннями вони невеликі та складають у відсотках від початкового рівня ХС ЛПВЩ 6,5%, 15,05% і 12,2% в I – III групах відповідно. Динаміка рівня холестерину ЛПНЩ була протилежною змінам фракції холестерину

ЛПВЩ та характеризувалася відсутністю значущих коливань в перші 3 місяці терапії з його поступовим зниженням у наступні терміни терапії. Так, за перші півроку лікування тільки в II групі відмічено більш виразне зниження рівня ЛПНЩ із $3,75 \pm 0,08$ до $3,58 \pm 0,10$ ммоль/л у порівнянні з вихідним значенням. За друге півріччя у всіх групах виявлено зниження концентрації ЛПНЩ, найнижчі значення відзначені в II групі: $3,29 \pm 0,05$ ммоль/л. Протягом 6 місяців терапії зареєстровано зниження рівня тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові. При цьому в I групі до кінця 6 місяця лікування тільки у 19,4% обстежених концентрація ТГ відповідала межах фізіологічної норми (менше 1,7 ммоль/л), у той час, як у групах II та III частка хворих з нормальними рівнями ТГ склала 38,9% і 48%. У наступні 6 місяців лікування вміст ТГ у сироватці крові хворих, що одержують тільки стандартну ПВТ практично не мінявся, а у пацієнтів, що отримували додатково метаболічну терапію, або тільки метаболічну терапію відзначено подальше зниження рівня ТГ до $1,54 \pm 0,10$ ммоль/л та $1,65 \pm 0,14$ у групах II та III, відповідно. Обидві групи статистично значимо відрізнялися від групи I, де рівень тригліцеридів склав $1,96 \pm 0,21$ ммоль/л. Як відомо, аполіпопротеїн А (АпоА) – головний компонент білка ЛПВЩ, а аполіпопротеїн В (АпоВ) – білка ЛПНЩ та хіломікронів. У процесі комплексного лікування відбувалося поступове підвищення рівня АпоА в сироватці крові. В перші 3 місяці лікування дана тенденція відзначена тільки в II та III групах хворих, у наступні 3 місяці – у всіх групах, незалежно від схеми терапії. При подальшому спостереженні виявилось, що хворі II групи мають найкращу динаміку підвищення рівня АпоА: по закінченню 1 року лікування його концентрація склала $1,13 \pm 0,05$ г/л, що вірогідно відрізняється від I групи ($1,0 \pm 0,04$) і III групи ($1,07 \pm 0,04$ г/л).

Рівень АпоВ практично не змінювався при лікуванні ПВТ. Було виявлено поступове зниження його концентрації у групах хворих, що отримували препарати метаболічної терапії. Під кінець лікування в групі II зниження концентрації АпоВ досягло 29,5% від початкового та його рівень у сироватці крові склав $1,58 \pm 0,06$ г/л, що вірогідно нижче ніж у групі I ($1,76 \pm 0,03$ г/л) та III ($1,65 \pm 0,05$ г/л).

При перевірці відмінностей побічних ефектів ПВТ виявлено різницю з високою достовірністю ($p < 0,001$). В першій групі побічні ефекти ПВТ мали 100% хворих, і у 31,2% із них виникла необхідність у зменшенні дози Пег-ІФН α -2а і рибавірина. У другій групі побічні ефекти були зареєстровані в 21% хворих, але корекції не потребували. Вираженої депресії у хворих другої групи не спостерігалось у жодного пацієнта, на відміну від хворих першої групи, де таких було 5 (15,6%), тобто метаболічна терапія у вигляді поєднаного використання гептралу та урсофалька зменшує побічні прояви ПВТ.

Під впливом ІФТ у 15,6% хворих I групи та 33,3% хворих другої групи відмічено позитивну динаміку вуглеводного обміну. Так рівні глікозильованого гемоглобіну знизились на 1,5-2%.

Залежно від ультразвукової картини жирової інфільтрації печінки та запального процесу у всіх хворих оцінювали стеатоз як слабовиражений, помірний та виражений. Дана оцінка є умовною. Щоб внести в неї деяку об'єктивність, основні ехографічні параметри стеатогепатиту були переведені в бали. При сумі балів менше 5 – стеатоз характеризували як слабовиражений (1 ступінь важкості), при сумі балів 5-10 – помірно виразності (2 ступінь важкості) і, нарешті, 10 балів і більше трактували як виражений стеатоз (3 ступінь важкості). Наводимо показники, які враховували для оцінки ступеня стеатозу, а також їх значення, та присвоєні їм бали. Збільшення печінки: – не збільшена – 0 балів; – збільшена за рахунок лівої частки -1 бал; – збільшена за рахунок усіх часток -2 бали. Ступінь збільшення печінки по візуалізації її краю за реберною дугою: – до 1,5 см – 0 балів; – від 1,5 до 3,0 см – 1 бал; – більш 3,0 см – 2 бали.

Ехогенність печінки: – помірно рівномірно підвищена – 0 балів; – значно рівномірно підвищена – 1 бал; – значно нерівномірно підвищена – 2 бали. Ехоструктура печінки: – однорідна грубозерниста – 0 балів; – дифузно-неоднорідна з ділянками незміненої паренхіми – 1 бал; – дифузно-неоднорідна з ділянками підвищеної, середньої та зниженої ехогенності (перехід в цироз печінки) – 2 бали. Край печінки: – не змінений – 0 балів; – закруглений – 1 бал. Судинний малюнок: – малюнок печінкових вен не змінений – 0 балів; – збіднений по усім полям – 1 бал; – підкреслений – 2 бали. Перипортальний малюнок: – не змінений – 0 балів; – підкреслений у воріт і не змінений на периферії – 1 бал; – підкреслений у воріт і на периферії – 2 бали. Розміри селезінки: – не збільшена – 0 балів; – збільшена – 1 бал.

До початку лікування хворі у всіх групах з різною виразністю стеатозу були представлені у рівних співвідношеннях. Через 12 місяців терапії ми одержали наступні дані: у I групі – слабкий ступінь стеатозу зареєстровано у 34,4% (11) хворих, помірний ступінь стеатозу – у 46,9% (15) хворих і виражений ступінь стеатозу – у 18,7% (6) хворих; у II групі пацієнтів стеатоз слабовиражений виявлено у 38,9% (14) хворих, помірний стеатоз – у 41,7% (15), виражений ступінь стеатоза – в 19,4% (7); у III групі пацієнтів слабкий ступінь стеатоза відзначено у 40,0% (20), помірний ступінь стеатоза – у 42% (21) і виражений ступінь стеатоза в – 18,0% (9). Незалежно від схеми терапії через рік лікування в кожній групі хворих відзначено зменшення числа пацієнтів з вираженим ступенем стеатоза. При цьому у хворих, що одержували «метаболічну» терапію, не тільки зменшлась кількість осіб з вираженим ступенем стеатоза, але й зросла частка пацієнтів із слабовираженим стеатозом.

Висновки.

1. Встановлено позитивний вплив метаболічної терапії на клінічні прояви, показники ліпідного обміну та виразність стеатозу печінки у хворих з ХГС на тлі ЦД 2 типу.

2. Одночасне використання гептралу та урсофалька у комплексі з противірусною терапією зменшує її побічні ефекти.

3. Метаболічна терапія може бути рекомендована пацієнтам з ХГС поєднаним з ЦД 2 типу, як при проведенні стандартної противірусної терапії, так і при її протипоказах чи непереносимості.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати є основою для подальших розробок і використання препаратів групи гепатопротекторів для лікування хворих з ХГС поєднаного з цукровим діабетом 2 типу, які мають протипокази до противірусної терапії або на неї не відповідають.

Література

1. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия / Под ред. М. Фукса; Пер. с нем. под ред. А. О. Буеверова. – М. : Геотар- Медиа. – 2010. – 240 с.
2. Оковитый С. В. Клиническая фармакология гепатопротекторов / С. В. Оковитый // Фар-миндекс-Практик. – 2002. – № 3. – С. 6-16.
3. Подымова С. Д. Болезни печени: Руководство для врачей. – 4_е изд., перераб. и доп. /С. Д. Подымова. – М. : Медицина. – 2005. – 768 с.
4. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция: монография. / С. В. Федорченко. – К. : ВСИ «Медицина». – 2010. – 272 с.
5. Харченко Н. В. Гастроэнтерология / Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. – К. : Друкар. – 2007. – 720 с.
6. Andriulli A. Meta-analysis: the outcome of antiviral therapy in HCV genotype 2 and 3 patients with chronic hepatitis / A. Andriulli, A. Mangia, A. Iacobellis [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. –2008. – Vol. 22. – P. 397–404.
7. De Caestecker J. S. Ursodeoxycholic acid in chronic liver disease/ J. S. De Caestecker, R. P. Jazrawi, M. U. Petroni [et al.] // Gut. – 1991. – Vol. 38. – P. 644-649.
8. Fellay J. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C / J. Fellay, A. J. Thompson, D. Ge [et al.] // Nature. –2010. – Vol. 464. – P. 405 – 408.
9. Frezza, M. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study / M. Frezza, C. Surrenti, G. Manzillo [et al.] // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 99. – N1. – P. 211-215
10. Ghany M. G. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an up date / M. G. Ghany, D. B. Strader, D. L. Thomas, L. B. Seeff // Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P. 1336 –1374.
11. Manns M. P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M. P. Manns, J. G. Mchutchison, S. C. Gordon [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 958– 965.
12. Reichen J. Pharmacologic Treatment of cholestasis / J. Reichen // In seminars in liver disease. Thieme Med. Publishers Inc. New York. – 1993– Vol. 13. – №3. – P. 302– 315.
13. Wong J. B., Estimating future hepatitis C morbidity, mortality and costs in the United States / J. B. Wong, G. M. Mc Quillan, J. G. Mc Hutchinson [et al.] // Am. J. Public Health. – 2000. – Vol. 90. – P. 1562–1569.

УДК 616. 36-002. 2:616. 37-008. 64]-085-035

ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЬТЕРНАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Дербак М. А.

Резюме. У роботі наведені результати лікування 118 хворих на хронічний гепатит С (ХГС) поєднаний із цукровим діабетом 2 типу (ЦД), Під спостереженням знаходилось 68 пацієнтів із ХГС, які через 3 місяці противірусної терапії (ПВТ) відповіли ранньою вірусологічною відповіддю (РНК HCV «-») та 50 хворих на ХГС, які з різних причин ПВТ не отримували. В залежності від призначеної терапії всі хворі розділені на три групи. Перша група (n=32) отримувала стандартну ПВТ. Друга група (n=36) одночасно з ПВТ отримувала метаболічну терапію, яка полягала у прийомі адеметіоніну (гептрал) та урсодезоксихолієвої кислоти (урсофальк) за розробленою нами схемою. Третя група (n=50) одержувала тільки метаболічну терапію. Встановлено позитивний вплив метаболічної терапії на клінічні прояви, ліпідний обмін та виразність стеатозу печінки у хворих з ХГС на тлі ЦД 2 типу. Також одночасне використання гептралу та урсофалька у комплексі з ПВТ зменшує її побічні ефекти. Метаболічна терапія може бути рекомендована пацієнтам з ХГС поєднаним з ЦД 2 типу, як при проведенні стандартної ПВТ, так і при її протипоказах чи непереносимості.

Ключові слова: стеатоз, цукровий діабет, хронічний вірусний гепатит С, противірусна терапія, гептрал, урсофальк.

УДК 616. 36-002. 2:616. 37-008. 64]-085-035

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Дербак М. А.

Резюме. В работе приведены результаты лечения 118 больных хроническим гепатитом С (ХГС) сочетанным с сахарным диабетом 2 типа (СД), В исследование включено 68 пациентов ХГС, которые через 3 месяца противовирусной терапии (ПВТ) ответили ранним вирусологическим ответом (РНК HCV «-») и 50 больных ХГС, которые по разным причинам ПВТ не получали. В зависимости от вида терапии все больные разделены на три группы. Первая группа (n=32) получала стандартную ПВТ. Вторая группа пациентов (n=36) одновременно с ПВТ получала метаболическую терапию, которая включала адеметионин (гептрал)

и урсодезоксихолиевую кислоту (урсофальк) по предложенной нами схеме. Третья группа (n=50) получала только метаболическую терапию. Отмечено положительное влияние метаболической терапии на клинические проявления, липидный обмен и выразительность стеатоза печени у больных с ХГС из сопутствующим СД 2 типа. Также сочетанное применение гептрала и урсофалька в комплексе с ПВТ уменьшает ее побочные эффекты. Метаболическая терапия может быть рекомендована пациентам с ХГС в сочетании с СД 2 типа, как при проведении стандартной ПВТ, так и при противопоказаниях или ее непереносимости.

Ключевые слова: стетоз, сахарный диабет, хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, гептрал, урсофальк.

UDC 616. 36-002. 2:616. 37-008. 64]-085-035

The Effectiveness of Alternative Therapy of Chronic Hepatitis C of Patients with Diabetes

Derbak M. A.

Summary. This work presents the results of examination and treatment of 118 patients with chronic hepatitis C (CHC) combined with diabetes mellitus type 2 (DM) who underwent treatment in gastroenterology or endocrinology departments of A. Novak Transcarpathian Regional Clinical Hospital during 2010-2012. There were 55. 1% (65) men and 44,9% (53) women. The average age of patients was 58,5 years. All patients had visceral obesity. Thus, body mass index (BMI) made 25-29 kg/m², namely overweight, had 63 (53,4%) of patients, 41 (34,7%) patient had obesity of the 1 grade with BMI of 30-35 kg/m², 10 (8,5%) patients had obesity of the 2nd degree with BMI of 35-40 kg/m², and BMI > 40 kg/m², the obesity of the 3rd grade, had 4 (3,4%) patients. 46,6% (55) persons were treated by peroral hypoglycemic medicines (PHM), 17,8% (21) received PHM with insulin and 35,6% (42) patients got only insulin.

The study included 68 patients with chronic hepatitis C genotype 1b, which after 3 months of antiviral therapy (AVT) responded by an early virological response (RNA HCV-) and 50 patients with chronic hepatitis C genotype 1b, who did not receive AVT for various reasons. Depending on the intended therapy patients were divided into three groups.

The first group of patients (n = 32) were treated according to the clinical practical guidelines of the European Association of the Liver Study (EALS), in 2011, which included: Peg-IFN α -2a (pehasys) – 180 mg subcutaneously once a week during 48 weeks, ribavirin (kopehus) at a rate of 15 mg/kg/day divided in two doses at breakfast and supper every day. Since patients were of various degrees of fatty liver disease and insulin resistance, which are predictors of negative virological response, and taking into consideration the body weight, the therapy lasted over 48 weeks regardless of virological response.

When planning therapeutic interventions in chronic hepatitis C of patients with diabetes, we took into consideration the presence of hepatic steatosis and intrahepatic cholestasis and possible accumulation of pathological metabolic products during the treatment of AVT, which leads to the development of endogenous «metabolic» intoxication syndrome. Therefore, in the second group of patients (n = 36), the standard regimen (SoC) CHC included «metabolic» therapy, which consisted of taking of ademetionin (geptrol) 800 mg i/v 1 time per day 10 days before the beginning of AVT followed by peroral taking of the same dose for another 20 days and ursodezoksyholic acid 13-15 mg/kg of weight before the night for the whole duration of treatment. Ademetionin was repeated on the 4 th, 8 th and 12 th months of AVT.

The third group of patients (n = 50) received only a «metabolic» therapy. Duration of treatment of all groups was 48 weeks, regardless of viral load or received virological response. After the end of the treatment, the monitoring of patients was carried out for 24 weeks. The total observation period was 72 weeks.

The effectiveness of therapy was determined by the major clinical syndromes, biochemical parameters and viral load, which was assessed before treatment, after 12, 24 and 48 weeks of therapy and the results of ultrasound diagnostics of hepatobiliary system (before and after therapy).

As a result of the therapy of all patients, regardless of treatment options there was marked a decrease in clinical symptoms – astenovegetative, dyspeptic and reduction of the liver size. The positive effect of «metabolic» therapy combined with standard AVT was remarked on the lipid metabolism. Hypolipidemic effect of «metabolic» therapy appears not earlier than after six months from the start of treatment and reaches a maximum after year.

Under the influence of treatment in all groups of patients reduced the severity of hepatic steatosis, primarily due to the transition of expressed process in a moderate degree.

When checking the differences side effects of AVT was detected difference with high reliability ($p < 0. 001$). In the first group had side effects of AVT 100% of patients and in 31. 2% of them it was necessary to reduce the dose of Peg-IFN α -2a and ribavirin. In the second group, side effects were reported in 21% of patients, but the correction was not needed. Pronounced depression in patients of the second group was not observed in any patient, so metabolic therapy in the form of a combined use geptralom ursofalk and reduces the adverse effects AVT.

Metabolic therapy may be recommended for patients with chronic hepatitis C combined with diabetes, as while appointing standard PVT and in case of contraindications or intolerance of Pvt.

Key words: steatosis, diabetes mellitus, chronic hepatitis C, antiviral therapy, heptral, ursofalk.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 23.08.2013 р.