

вались после проведенного лечения показатели внутрипищеводного pH у больных ГЭРБ. Установлено, что у пациентов с ГЭРБ достоверно снижается уровень ионизированного кальция в слюне и желудочном соке. После проведенного лечения установлено достоверное повышение содержания ионизированного кальция в слюне, что вероятно может свидетельствовать об улучшении химического клиренса пищевода. Выводы. Установлено положительный клинический эффект без побочных воздействий комбинированного препарата Рабирил у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Рабирил снижает проявления гастроэзофагеального рефлюкса по данным суточного pH-мониторинга, нормализуя pH дистального отдела пищевода. Выявлено нормализацию уровня ионизированного кальция в слюне после проведенного лечения.

### Summary

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THERAPY FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Bychkov N. A.

Key words: gastroesophageal reflux disease, treatment, pH-metry, calcium, saliva, gastric juice.

The frequency of gastroesophageal reflux disease (GERD) tends to a constant increase in all countries throughout the world, indicating the lack of knowledge, imperfect approaches to therapy of GERD and justifying the need for the development of new algorithms and tactics in the management of this pathology. The aim of the study was to analyze the results obtained in consequence of the therapy with Rabiril in patients with GERD by daily intraesophageal pH-monitoring and by the content of calcium ions in saliva and gastric juice. Materials and methods. The study involved 22 patients with GERD. All patients underwent a survey based on a modified Likert questionnaire, endoscopic investigation of the upper gastrointestinal tract, the daily monitoring of esophageal pH and tests of saliva and gastric juice samples. Normal values of calcium in saliva and gastric juices of human were established on 18 healthy volunteers. Data obtained were statistically processed. Results. As the therapy was completed the clinical manifestations of GERD in patients disappeared. They reported good tolerance to Rabiril and rapid elimination of heartburn that is caused by the presence of prokinetics in the formulation of the medicine. No side effects associated with taking this medication were revealed. The indicators of intraesophageal pH in patients with GERD have become normal in the completion of the therapy. It has been established that patients with GERD significantly reduce the level of ionized calcium in saliva and gastric juice. After the treatment significantly higher levels of ionized calcium in saliva have been detected, that may probably show an improvement of chemical esophageal clearance. Conclusions. The research enables to establish clinical benefits and the absence of side effects produced by multi-purpose drug Rabiril in patients with gastroesophageal reflux disease. Rabiril reduces the manifestations of gastroesophageal reflux that has been proven by daily pH monitoring and normalizes pH of the distal esophagus and the level of ionized calcium in the saliva as well.

УДК 616.36-602.2-08:616.98

**Боднар В.А.**

## **РЕПЛІКАТИВНА ФОРМА ХРОНІЧНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЯК ПРЕДИКТОР НЕЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

*Метою роботи була оцінка ефективності противірусної терапії хворих на поєднані реплікативні форми хронічного гепатиту С (ХГС) та хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції (ХЕБВІ). Проведені дослідження показали, що ефективність противірусної терапії у хворих на ХГС з 1 генотипом при поєднанні з реплікативною формою ХЕБВІ вдвічі нижча, ніж при моноінфекції ХГС, спричиненої тим же генотипом вірусу із досягненням стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у 28,3% пролікованих (проти 58,8% при моноінфекції ХГС). Побічні ефекти противірусної терапії в осіб з реплікативними мікст-формами були типовими, помірно вираженими, характеризувалися у 1,5-2 рази вищою частотою проявів астеноневротичного синдрому (порушення сну, роздратованість, емоційна лабільність, стійке погіршення настрою). Отримані результати дозволяють припустити, що реплікативна форма ХЕБВІ може бути предиктором невідповіді на противірусну терапію хворих на ХГС.*

Ключові слова: хронічний гепатит С, Епштейна-Барр вірусна інфекція, ефективність противірусної терапії

### **Вступ**

На сьогодні не викликає сумніву, що успіх противірусної терапії хронічного гепатиту С (ХГС) визначається цілим рядом факторів. Значна частина з них уже відома. Так серед факторів вірусу на ефективність лікування безпосере-

дно впливає генотип, генетична варіабельність, вихідний рівень віремії тощо [1, 5, 7]. Серед факторів «хазяїна» велике значення має стеатоз печінки, синдром перенавантаження залізом, надлишкова маса тіла, зловживання алкоголем, імуносупресія [1, 2, 8, 10, 11]. Остання має місце

при коінфекції іншими гепатотропними вірусами. Доведено, що поєднання HBV-, HDV- чи HIV-інфекції з ХГС різко знижує ефективність терапії препаратами інтерферону [6, 7, 9]. Однак до цього часу не відомий вплив найбільш розповсюдженої з герпес-вірусних інфекцій у світі – Епштейна-Барр на ефективність протівірусної терапії ХГС.

#### Мета дослідження

Оцінити ефективність протівірусної терапії хворих на поєднані реплікативні форми ХГС та хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції (ХЕБВІ)

#### Об'єкт і методи дослідження

Під спостереженням знаходився 61 хворий з реплікативною формою ХГС. Обстежені були розподілені на 2 групи:

-ХГС поєднаний з реплікативною формою ХЕБВІ (основна група) – 18, з них 14 – з 1 та 4 – з 3 генотипом вірусу гепатиту С (ВГС);

-ХГС як моноінфекція (група зіставлення) – 43, з них 34 – з 1 та 9 – з 3 генотипом ВГС.

За статтю, віком, тривалістю інфікування ВГС та Епштейна-Барр вірусом (ЕБВ) групи були рівноцінними. Жоден з хворих раніше протівірусної терапії не отримував.

Діагноз ХГС встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду, міжнародної класифікації хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994) і підтверджували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів ВГС (anti-HCV IgM, anti-HCV IgG, anti-HCV core/NS -3, -4, -5) методом ІФА (тест-системи «DIA-HCV» АТЗТ НВК «Діапрофмед», Україна, НВО «Диагностические системы», Росія) та РНК ВГС методом полімеразної ланцюгової реакції - ПЛР (тест-системи «Ампли-Сенс HCV-240s/ВКО-440», Росія).

Діагноз ХЕБВІ встановлювали на підставі комплексу клінічних, серологічних та молекулярно-біологічних досліджень [3, 4] та підтверджували виявленням специфічних серологічних і молекулярно-біологічних маркерів ЕБВ (anti-VCA IgM, anti-VCA IgG, anti-EA IgG, anti-EBNA IgG) методом ІФА (тест-системи DSL (США) та ДНК ЕБВ у сироватці крові методом ПЛР (тест-системи «Ампли-Сенс TV 9-100», Росія).

Всім призначали пегільований інтерферон  $\alpha 2$ -в з розрахунку 1,5 мкг/кг на тиждень та рибавірин (800-1200 мг/добу) протягом 24-48 тижнів.

Ефективність терапії оцінювали за наступними критеріями: біохімічна відповідь – нормалізація рівня активності АлАТ; вірусологічна – зникнення РНК ВГС у сироватці крові; повна – поєднання вірусологічної та біохімічної відповіді; стійка повна – відсутність у сироватці хворого РНК ВГС та збереження нормальної активності АлАТ через 24 тижні після завершення терапії; рецидив захворювання – зникнення з сироватки

РНК ВГС в кінці лікування та поява її через 24 тижні.

Оцінку ефективності лікування з визначенням вірусологічної та біохімічної відповіді проводили на 4 (швидка вірусологічна відповідь (ШВВ), 12 (рання вірусологічна відповідь (РВВ), 24, 48 (безпосередня вірусологічна відповідь (БВВ) тижні та через 24 тижні після його закінчення (стійка вірусологічна відповідь (СВВ) . Тривалість лікування складала від 24 (при досягненні ШВВ та РВВ) до 48 тижнів.

#### Результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що поєднання реплікативних форм ХГС та ХЕБВІ може зумовлювати особливості відповіді на протівірусну терапію. Так, протівірусна терапія при 1 генотипі ВГС виявилася ефективною з досягненням СВВ та біохімічної відповіді менш ніж у третини хворих з поєднаною інфекцією (n=4; 28,3%). При ХГС як моноінфекції цей показник виявився вдвічі вищим (n=20; 58,8%).

Оцінка ефективності протівірусної терапії у хворих основної групи з 1 генотипом ВГС протягом всього курсу лікування показала наступні результати. На 4 тижні ШВВ отримали у 2 (14,3%) обстежених. Остання у всіх поєднувалася з біохімічною відповіддю, яка загалом була досягнута у 5 (35,7%) хворих. РВВ, оцінену на 12 тижні від початку терапії, спостерігали у 4 (28,3%) обстежених. При цьому активність трансаминаз нормалізувалася у 6 (42,8%) хворих. БВВ та СВВ вдалося досягти лише у 4 (28,3%) пролікованих основної групи.

При моноінфекції ХГС протівірусна терапія виявилася ефективнішою: СВВ та біохімічну відповіді спостерігали у 20 (58,8%) хворих. При цьому ШВВ досягнуто у 7 (20,6 %), РВВ – у 16 (47,1 %), БВВ – у 23 (67,6 %) пролікованих.

СВВ при 3 генотипі ВГС вдалося досягти в усіх хворих обох груп.

В подальшому охарактеризували побічні ефекти протівірусної терапії. Проведений аналіз показав, що в обох групах вони були подібні, помірно виражені та регресували після закінчення лікування.

У всіх обстежених обох груп після перших ін'єкцій інтерферону розвивався грипоподібний синдром з підвищенням температури до фебрильних цифр, м'язово-суглобовими болями. В процесі лікування температура знижувалася, натомість починали доминувати прояви астенонеротичного синдрому.

Характерним виявилось те, що у хворих основної групи температура нормалізувалася або знижувалася повільно (не раніше 5-6 ін'єкції інтерферону), а частота таких проявів астенонеротичного синдрому як порушення сну, роздратованість, емоційна лабільність, стійке погіршення настрою була достовірно вищою (табл. 1).

Таблиця 1.  
Побічні ефекти протівірусної терапії у хворих порівнювальних груп

Побічний ефект	Основна група, n=18		Група зіставлення, n=43	
	абс	%	абс	%
Грипоподібний синдром	18	100	43	100
Астеноневротичний синдром	18	100	43	100
Слабкість	18	100	43	100
Головний біль	6	33,3	14	32,5
Порушення сну	15	83,3	22	51,1*
Роздратованість	13	72,2	18	41,8*
Емоційна лабільність	15	83,3	20	46,5*
Стійке погіршення настрою	13	72,2	17	39,5*
Зниження маси тіла	18	100	43	100
Елементи себореї	5	27,7	13	30,2
Випадіння волосся	13	72,2	33	76,7
Сухість шкіри	13	72,2	18	41,8*
Місцеві реакції на ін'єкції	18	100	43	100
Лейкопенія	15	83,3	28	65,1
Нейтропенія	15	83,3	28	65,1
Тромбоцитопенія	10	55,5	30	69,7
Еритропенія	10	55,5	25	58,1
Зниження рівню гемоглобіна	13	72,2	33	76,7

Примітка. \* – різниця вірогідна між показниками основної та групи зіставлення,  $p < 0,05$

Порушення сну у хворих обох груп носили різноманітний характер: безсоння, переривчастий сон, сонливість у дні введення препарату, інверсія сну та, як видно з табл. 1, достовірно частіше реєструвалися при поєднаній інфекції.

Такі побічні ефекти з боку шкірних покривів як себорея, випадіння волосся проявлялися з однаковою частотою в групах, однак сухість шкіри виявлялася вдвічі частіше в основній. Всі пацієнти до кінця лікування втратили масу тіла від 3 до 8 кг.

У переважної більшості хворих на фоні лікування реєструвалися зміни гемограми, серед яких найчастіше – зниження лейкоцитів та нейтрофілів без достовірної різниці між групами. Деяко рідше з однаковою частотою в групах реєструвалися тромбоцитопенія та еритропенія (табл. 1).

Після закінчення лікування в усіх пролікованих побічні ефекти регресували протягом 1-2 місяців: зникли прояви астеноневротичного синдрому, роздратованість, апатичність; відновився сон та апетит, маса тіла, ріст волосся. У периферичній крові нормалізувався рівень гемоглобіну та кількість лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів.

Таким чином, отримані результати дозволяють припустити, що реплікативна форма ХЕБВІ може бути предиктором невідповіді на протівірусну терапію хворих на ХГС, що обумовлює необхідність подальшого дослідження клініко-патогенетичних особливостей мікст-форм цих інфекцій з метою розробки індивідуальних підходів до лікування.

### Висновки

1. Ефективність протівірусної терапії у хворих на ХГС з 1 генотипом при поєднанні з реплікативною формою ХЕБВІ вдвічі нижча, ніж при моноінфекції ХГС, спричиненої тим же гено-

типом вірусу, із досягненням СВВ у 28,3% пролікованих (проти 58,8% при моноінфекції ХГС).

2. Побічні ефекти протівірусної терапії в осіб з реплікативними мікст-формами ХГС та ХЕБВІ були типовими, помірно вираженими, характеризувалися у 1,5-2 рази вищою частотою проявів астеноневротичного синдрому (порушення сну, роздратованість, емоційна лабільність, стійке погіршення настрою).

### Література

1. Возіанова Ж.І. Проблеми лікування інтерфероном хворих на хронічні вірусні гепатити / Ж.І. Возіанова, М.Ч. Корчинський // Сучасні інфекції. – 2001. – № 2. – С. 55-65.
2. Буеверов А.О. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: нужно ли вносить изменения в стандартные схемы лечения? / А.О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии – 2005. – № 2. – С. 31-36.
3. Малашенкова И.К. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, Ж.Ш. Сарсания [и др.] // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 32-38.
4. Крамарев С.О. Клінічні варіанти інфекції, спричиненої вірусом Епштейна-Барр, у дітей / С.О. Крамарев, О.В. Виговська // Медична газета «Здоров'я України» – 2007. – № 2. – С. 44-46.
5. Малый В.П. HCV-инфекция (острая и хроническая) / Малый В.П. – К., 2005. – 292 с.
6. Chu C.J. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment / C.J. Chu, S.D. Lee // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – № 23 (4). – С. 512-520.
7. Dienstag J.L. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C / J.L. Dienstag, J.G. McHutchison // Gastroenterology. – 2006. – № 130. – С. 231-264.
8. Negro F. Hemochromatosis gene mutations in chronic hepatitis C patients with and without liver siderosis / F. Negro, K. Samii, L. Rubbia-Brandt [et al.] // J. Med. Virol. – 2000. – Vol. 60. – P. 21-27.
9. Singal A.K. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: clinical review / A.K. Singal, B.S. Anand // World J Gastroenterol. – 2009. – № 15 (30). – С. 3713-3724.
10. Strader D.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. / D.B. Strader, T. Wright, D.L. Thomas [et al.] // Hepatology. – 2004. – № 39. – С. 1147-1171.
11. Testino G. Influence of body mass index, cholesterol, triglycerides and steatosis on pegylated interferon alfa-2a and ribavirin treatment for recurrent hepatitis C in patients transplanted for HCV and alcoholic cirrhosis / G. Testino, A. Sumberaz, A. Ancarani [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2009. – № 56 (90). – С. 501-503.

### Реферат

РЕПЛИКАТИВНАЯ ФОРМА ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ КАК ПРЕДИКТОР НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Боднар В.А.

Ключевые слова: хронический гепатит С, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, эффективность противовирусной терапии

Целью работы была оценка эффективности противовирусной терапии больных с сочетанными репликативными формами хронического гепатита С (ХГС) и хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ХЕБВИ). Проведенные исследования показали, что эффективность противовирусной терапии у больных ХГС с 1 генотипом при сочетании с репликативной формой ХЕБВИ была вдвое ниже, в сравнении с моноинфекцией ХГС, вызванной тем же генотипом вируса, с достижением устойчивого вирусологического ответа (УВО) в 28,3% пролеченных (против 58,8% при моноинфекции ХГС). Побочные эффекты противовирусной терапии у лиц с репликативными микст-формами были типичными, умеренно выраженными, характеризовались высокой частотой проявлений астеноневротического синдрома (нарушение сна, раздражительность, эмоциональная лабильность, стойкое ухудшение настроения). Полученные результаты позволяют предположить, что репликативная форма ХЕБВИ может быть предиктором неответа на противовирусную терапию больных ХГС.

### Summary

REPLICATIVE FORM OF CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION AS A PREDICTOR OF ANTIVIRAL THERAPY INEFFECTIVENESS FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Bodnar V.A.

Key words: chronic hepatitis C, Epstein-Barr virus infection, efficiency of antiviral therapy

The aim of this work was to evaluate the efficacy of antiviral therapy in patients with co-replicative forms of chronic hepatitis C (CHC) and chronic Epstein-Barr virus infection (HEBVI). The findings obtained have shown that the efficacy of antiviral therapy in patients with CHC genotype 1 in combination with the replicative form of HEBVI was as twice as lower in comparison with HCV mono-infection caused by the same genotype. Sustained virologic response (SVR) was observed in 28.3% of the patients vs. 58.8% of patients with CHC mono-infection. Side effects of antiviral therapy in patients with mixed-replicative forms were typical, moderate, characterized by high frequency asteno-neurotic syndrome occurrence (sleeping disturbance, irritability, emotional liability, persistent mood worsening). These results suggest that the replicative form of HEBVI may serve as a predictor of non-response to antiviral therapy in patients with CHC.