

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Нікітін Є.В., Сервецький К.Л., Чабан Т.В., 2005
УДК 616.36-002.2:615.37-08

Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, Т.В. Чабан

ЗАСТОСУВАННЯ АМІКСИНУ В ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Одеський державний медичний університет

Обстежено 100 хворих на хронічний гепатит С (ХГС) і 30 практично здорових осіб. У сироватці крові та еритроцитах хворих встановлено накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і зниження активності антиоксидантної системи (АОС). 50 хворим призначали аміксин, проведено 5 курсів лікування з місячною перервою між курсами. 50 пацієнтів отримували патогенетичну терапію. Використання аміксину сприяло зниженню концентрації продуктів ПОЛ та активації АОС.

ХГС сьогодні є актуальною проблемою не лише в Україні, але й в усьому світі. За оцінками експертів ВООЗ, у світі інфіковано більше 300 млн людей вірусом гепатиту С (HCV) [1, 2]. У різних країнах показник частоти виявлення HCV серед здорового населення і, перш за все, донорів коливається від 0,14 до 6,0 %. HCV значно частіше, ніж інші віруси гепатитів, є причиною виникнення цирозу печінки та первинної гепатоцелюлярної карциноми [3, 4].

Несвоечасність діагностики захворювання на ранній стадії інфікування пов'язана із субклінічним і, в більшості випадків, безсимптомним перебігом хвороби. Незалежно від виразності клінічних проявів інфекційного процесу, у 60-80 % хворих розвивається хронічний гепатит [3,5]. Перші клінічні прояви ХГС можуть бути різноманітними залежно від стану імунної системи, джерела збудника та її тривалості. Часто у хворих випадково знаходять підвищення рівня амінотрансфераз або виявляють антитіла до вірусу гепатиту С [3, 6, 7]. Більшість таких хворих не має скарг, що характерні для гепатиту, та відмічають лише швидку втомлюваність, зниження працездатності, помірну загальну слабкість. Поряд з підвищеною активністю амінотрансфераз, реєструється ХГС, який перебігає з помірною або нормальною активністю цих ферментів [8, 9]. В літературі представлено спостереження, коли хвороба проявлялася вже на стадії цирозу печінки. Такі хворі помирили від кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, коагу-

лопатії, хронічної печінкової енцефалопатії. При встановленні діагнозу слід враховувати й високу частку (40-45 % випадків) різних позапечінкових проявів ХГС [10, 11]: пізня шкірна порфірія, вогнищевий лімфоцитарний сіалоаденіт, ізольовані кон'юнктивальні виразки Мурена, кріоглобулінемія II типу, мембранозно-проліферативний гломеруло-нефрит, автоімунний тиреоїдит та ін.

Описано стійкість HCV до проведеної терапії, що пов'язано з мутаціями збудника. Організм хворого виробляє антитіла, які нейтралізують вірус лише до конкретного серологічного різновиду. Таким чином, HCV є вірусом, який вислизає з-під імунного нагляду в результаті своєї високої мутагенності [12-14].

Проникнення вірусу в печінку та його репродукція є пусковими механізмами включення каскаду метаболічних, імунних реакцій, розвитку деструктивних, захисних і репаративних процесів. У розвитку патологічного процесу слід відмітити роль «метаболічної інтоксикації» [7, 15, 16]. Результатом цього є підвищення вмісту нормально існуючих метаболітів, продуктів їх розпаду та поява патологічних метаболітів. Серед пускових механізмів «метаболічної інтоксикації» можна виділити інтенсифікацію вільнорадикального окислення (ВРО), порушення в антиоксидантній системі, гіпоксію, зниження енергетичного потенціалу, підвищення концентрації середніх молекул тощо [7, 8]. Це сприяє накопиченню активних форм кисню, які є реакційноздатними молекулами, що прискорюють ланцюгові реакції ПОЛ. Активація реакцій ВРО призводить до порушення нормального функціонування клітин, змін фізико-хімічних властивостей біомембран гепатоцитів, підвищення їх бар'єрної проникності. У результаті відбуваються незворотні зміни та лізис клітин [16, 17].

Доведено, що при ХГС імунні порушення, в основному, відбуваються за рахунок функціонального дисбалансу між клітинною та гуморальною ланками імунітету. HCV не здійснює прямої цитопато-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

генної дії. Дисбаланс у співвідношенні Th1 і Th2-лімфоцитів може бути основним фактором хронізації та прогресування захворювання [18-20].

Встановлено певний взаємозв'язок між імунною та антиоксидантною (АОС) системами: компоненти АОС перешкоджають підвищеному радикалоутворенню в імунокомпетентних клітинах і, перш за все, у фагоцитах. Будь-які зміни з боку однієї з цих систем обов'язково призводять до змін в іншій. Розвивається вторинний імунодефіцит [20, 21].

Останнім часом з'явилися дані про те, що застосування імунотропних препаратів супроводжується нормалізацією біохімічних показників і клінічних проявів. Таким чином, імунотропні засоби здатні впливати не лише на імунну систему, але й мають загальнобіологічну дію, можуть пригнічувати репродукцію вірусу в клітині, знижувати вірусне навантаження [22-24].

У цьому плані найбільшу перевагу, на наш погляд, має аміксин, здатний через активацію інтерферогенезу здійснювати позитивний вплив на імунну систему, володіє прямою противірусною дією [25, 26].

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 100 хворих на ХГС та 30 практично здорових осіб. З них 50 хворих, терапія яких включала аміксин, склали дослідну групу. Аміксин призначали по 125 мг 1 раз на день 2 дні поспіль на тиждень протягом 5 тижнів (курс лікування). Усім пацієнтам проведено 5 курсів лікування з місячною перервою між ними. Контрольну групу склали 50 осіб, які отримували лише патогенетичну терапію – гепатопротектори, урсофальк (урсосан), ентеросорбенти.

Діагноз ХГС встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних і лабораторних показників, підтверджували виявленням у крові маркерів вірусу гепатиту С (RNA HCV, анти-HCV IgM, анти-HCV IgG, структурні та неструктурні білки). У динаміці вивчали концентрацію загального білірубіну та його фракцій, загального білка, активність амінотрансфераз, показник тимолової проби. Стан і розміри печінки досліджували ехоскопічним методом.

У сироватці крові та еритроцитах визначали концентрацію дієвих кон'югатів (ДК) за методом І.Д. Стальної, маломовного диальдегіду (МДА) – за І.Д. Стальною та Т.Г. Гаришвілі, відновленого глутатіону (G-SH) – за Ф.Є. Путиліною та С.Д. Зоїдзе, активність глутатіонредуктази (ГР) – за методом, запропонованим Ф.Є. Путиліною.

Дослідження проводили тричі: під час звертання хворих до гепатоцентру, через 1 міс. від початку терапії й по закінченню 5-го курсу лікування.

Клінічна картина захворювання, маркери цитолізу гепатоцитів, показники активності ПОЛ та АОС до лікування в обох групах хворих були ідентичними.

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих на ХГС, в терапію яких включали аміксин, встановлено зменшення строків інтоксикації, тривалості диспепсичних явищ порівняно з групою контролю. Нормалізація активності амінотрансфераз у більшій частині хворих (63 %) відзначена наприкінці 5-го курсу лікування.

У хворих на ХГС до лікування в сироватці крові та еритроцитах встановлено збільшення концентрації ДК і МДА порівняно зі здоровими особами (табл. 1).

Накопичення продуктів ПОЛ супроводжувалося пригніченням активності АОС, що проявлялося зниженням вмісту G-SH і низькою активністю ГР (табл. 2).

Таблиця 1

Концентрація ДК і МДА в сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС залежно від лікування (M±m)

Термін лікування	ДК		МДА	
	сироватка крові, нмоль/л сироватки	еритроцити, нмоль/л завису еритроцитів	сироватка крові, нмоль/л сироватки	еритроцити, нмоль/л завису еритроцитів
До лікування	32,56±1,24*	14,29±2,12*	603,55±11,75*	356,84±9,33*
1-й курс				
Контрольна група	27,22±1,11*	12,89±1,57*	532,98±6,35*	320,17±8,97*
Дослідна група	21,05±1,29*,**	10,58±1,11*,**	410,68±10,87*,**	256,85±7,96*,**
5-й курс				
Контрольна група	20,37±2,52*	10,63±0,13*	436,85±8,24*	275,98±5,63*
Дослідна група	14,77±1,32*,**	6,87±0,41*,**	301,10±8,03*,**	176,32±8,59*,**
Здорові особи	10,96±0,45	5,01±0,07	244,60±5,47	148,23±3,87

Примітки (тут і далі): * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових осіб, ** – з контрольною групою хворих.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Концентрація G-SH і активність ГР у сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС залежно від лікування (M ± m)

Термін лікування	G-SH		ГР	
	сироватка крові, мг/мл сироватки	еритроцити, мг/мл завису еритроцитів	сироватка крові, нмоль НАДФ·Н ² /хв на 1 г білка	еритроцити, нмоль НАДФ·Н ² /хв на 1 г Нб
До лікування	81,57±2,36*	275,29±8,74*	19,37±2,53*	180,75±5,44*
I-й курс				
Контрольна група	83,84±1,72*	299,94±9,21*	21,51±2,53*	193,49±7,45*
Дослідна група	107,93±8,77* **	323,22±6,78* **	29,91±2,74* **	214,89±6,392* **
5-й курс				
Контрольна група	98,25±6,32*	311,97±7,11*	28,14±1,19*	201,93±8,18*
Дослідна група	114,78±7,37 **	346,50±9,42* **	32,87±2,54**	219,82±7,59* **
Здорові особи	124,12±5,48	381,64±6,13	36,70±1,41	235,18±3,25

Призначення аміксину мало помітний вплив на концентрацію продуктів ПОЛ у сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС. Вміст ДК і МДА у хворих, які отримували аміксин, наприкінці 1-го місяця лікування був значно нижчим, ніж у хворих, які отримували лише патогенетичну терапію. Після закінчення 5-го курсу терапії концентрація ДК і МДА у хворих дослідної групи наближалась до показників здорових донорів.

У всіх хворих на ХГС до початку лікування встановлено зниження активності АОС. Наприкінці 1-го курсу лікування аміксином встановлена помірна активація ГР і підвищення концентрації G-SH в сироватці крові та еритроцитах порівняно з показниками до лікування. У кінці 5-го курсу терапії з використанням аміксину активність ГР і вміст відновлених еквівалентів глутатіону у хворих дослідної групи були значно вищими, ніж у хворих контрольної групи, але в сироватці крові не досягали показників здорових осіб.

Таким чином, застосування аміксину в комплексній терапії хворих на ХГС сприяє активації глутатіонової протиперекисної системи, що, у свою чергу, приводить до захисту біомембран гепатоцитів від ушкоджуючої дії продуктів ПОЛ.

Висновки

1. У хворих на ХГС активуються процеси ПОЛ на фоні пригнічення функціональної активності АОС.

2. Призначення аміксину хворим на ХГС сприяє зменшенню строків інтоксикації, диспепсичних розладів. У більшості хворих наприкінці 5-го курсу лікування нормалізується активність амінотрансфераз.

3. Використання аміксину в комплексній терапії хворих на ХГС має позитивний вплив на концентрацію продуктів ПОЛ та активність АОС: відзначено зниження вмісту ДК і МДА, підвищення концентрації G-SH й активацію ГР.

Література

1. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2000. – Вип. 9, Кн. 4. – С. 56-60.
2. Мариевский В.Ф., Гураль А.Л., Шагинян В.Р. и др. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатита С // Журн. практ. врача. – 1996. – № 3. – С. 9-11.
3. Горбаков В.В. Вирусный гепатит С. Распространенность, течение, диагностика, лечение: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 40 с.
4. Поставит В.А., Мандрик М.В. Клініка та наслідки вірусного гепатиту С // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 3. – С. 35-38.
5. Козлова А.В., Хлопова И.Н., Чешик С.Г. и др. Клинико-лабораторная характеристика вирусного гепатита С при различных генотипах HCV // Вопр. вирусологии. – 2000. – № 1. – С. 17-20.
6. Богомолов Б.П., Костюнина М.К. Диагностика и лечение вирусного гепатита С // Клин. медицина. – 1997. – № 9. – С. 62-64.
7. Громашевська Л.Л. Питання біохімічних досліджень при хронічному гепатиті С // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2000. – Вип. 9, Кн. 4. – С. 53-56.
8. Возіанова Ж.І., Шкурба А.В. Чи мають значення методики визначення активності амінотрансфераз для верифікації діагнозу «вірусний гепатит» // Лабор. діагностика. – 1998. – № 1. – С. 8-11.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

9. Громашевская Л.Л., Вовк А.Д., Гураль А.Л. и др. Активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови у больных острым гепатитом С в остром периоде и отдаленные сроки наблюдения // *Лабор. диагностика.* – 1999. – № 1. – С. 9-12.
10. Грачева Л. Поздняя кожная порфирия и инфекция вирусами гепатита В и С // *Рус. мед. журн.* – 1997. – Т. V, № 23. – С. 16-17.
11. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронического гепатита С // *Терапевт. архив.* – 1998. – Т. 70, № 11. – С. 9-16.
12. Ключарева А.А. Хронические гепатиты В и С (критерии диагностики, клиника, патоморфология, интерферонотерапия): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Минск, 1998. – 46 с.
13. Кобрин Т.І. Критерії ефективності інтерферонотерапії у хворих з хронічним гепатитом С за показниками HCV-віремії в динаміці лікування // *Сучасні інфекції.* – 2002. – № 2. – С. 83-86.
14. Крель П.Е. Противовирусная терапия хронических заболеваний печени // *Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1997. – № 1. – С. 84-88.
15. Логинов А.С., Матюшин Б.Н., Якимчук Г.Н. Эффективность фармакотерапии у больных с хронической патологией печени и состояние ферментов антиоксидантной защиты // *Терапевт. архив.* – 1995. – № 2. – С. 3-6.
16. Невзорова Т.Г., Сологуб Т.В., Кулбужева М.И., Татарова Н.А. Особенности клинического течения хронической формы HCV-инфекции и состояние антиоксидантной защиты у беременных // VI Всероссийский съезд инфекционистов: Материалы съезда. – СПб, 2003. – С. 270-271.
17. Никитин Е.В., Миронов В.Ю., Пясецкий Б.Н., Сервещкий К.Л. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в патогенезе хронических вирусных гепатитов // *Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.* – Київ, 2000. – Вип. 9, Кн. 4. – С. 117-120.
18. Маммаев С.Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии // *Клин. лаб. диагностика.* – 2002. – № 7. – С. 15-18.
19. Масалова О.В., Абулмеджидова А.Г., Моргунов К.В. и др. Изменение показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С различной тяжести // *Вопросы вирусологии.* – 2003. – № 4. – С. 15-19.
20. Сенников С.В., Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Козлов В.А. Экспрессия генов и продукция основных регуляторных цитокинов при вирусном гепатите С // *Цитокины и воспаление.* – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 10-13.
21. Тутельян А.В. Разработка системы оценки иммунотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе анализа взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты // *Аллергология и иммунология.* – 2004. – Т.5, № 2. – С.289-299.
22. Андрейчин М.А. Комплексная терапия вирусных гепатитов // *Междунар. мед. журн.* – 2002. – № 1-2. – С. 187.
23. Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M. The treatment of chronic viral hepatitis // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – N 336. – P. 347-356.
24. Main J., McCarron B., Thomas H.C. Treatment of chronic viral hepatitis // *Antiviral. Chem. Chemother.* – 1998. – № 9. – P. 449-460.
25. Лукашик С.П., Цыркунов В.М. Амиксин – эффективное средство для лечения больных хроническими вирусными гепатитами // VI Всероссийский съезд инфекционистов. Материалы съезда. – СПб, 2003. – С. 213-214.
26. Рычков В.Г., Притулина Ю.Т. Монастырский А.А., Криворучко И.В. Опыт применения амиксина в лечении вирусных гепатитов В и С // Там же. – СПб, 2003. – С. 326-327.

AMIXIN USING IN THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C

Ye.V. Nikitin, K.L. Servetsky, T.V. Chaban

SUMMARY. 100 patients with chronic hepatitis C and 30 practically healthy people were examined. The accumulation of lipid peroxidation (LP) products and lowering of antioxidant system (AOS) activity was established. Amixin was prescribed to 50 patients, 5 courses of treatment with a monthly interval between the courses were completed. Pathogenetic therapy was used for 50 patients. Using of amixin promoted the further decreasing of LP products concentration and AOS activation.