

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2011
УДК 616.36-002+616.379-008.64+616.008

**О.Я. Пришляк, Б.М. Дикий, О.В. Маринчак, О.В. Копчак, Р.С. Остяк,
Л.І. Будеркевич**

ДЕЯКІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ В У ХВОРИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Івано-Франківський національний медичний університет,
Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня

*Вивчено ефективність препарату урсодезоксихо-
левої кислоти урсолізину у пацієнтів з гострим гепа-
титом В на фоні цукрового діабету. Встановлено, що
включення препарату урсолізин у комплексне лікуван-
ня таких хворих сприяє кращому регресу загальноін-
токсикаційних проявів і деяких показників холеста-
зу.*

Ключові слова: гострий гепатит В, цукровий діа-
бет, інтоксикаційний синдром, холестаза, урсолізин.

Упродовж останніх десятиліть в лікуванні хво-
рих на вірусні гепатити (в тому числі й гострі) домі-
нують підходи, спрямовані на пригнічення реплі-
кації збудників цих хвороб. За цим досягається
запобігання прогресуванню захворювання, зни-
ження ризику розвитку ускладнень, обмеження
патологічного процесу, покращення морфологіч-
ної структури печінки [1].

Сучасні методи лікування хворих на вірусні
гепатити стали можливими завдяки вивченню
особливостей патогенезу гепатитів В та С, роз-
витку методів лабораторної діагностики, які зро-
били доступною ідентифікацію збудників для ба-
гатьох пацієнтів.

На сьогодні для лікування хворих на гострі і
хронічні гепатити В і С активно використовуються
рекомбінантні препарати інтерферону альфа 2а,
2b, ламівудин, рибавірин [1, 2].

Недоліком існуючих методів лікування хворих
на вірусні гепатити є побічні ефекти, зв'язані з
прийомом цих препаратів, та неможливість засто-
сування їх у пацієнтів з тяжкими супутніми хворо-
бами, а особливо – ендокринопатіями.

В останні роки частка хворих з цукровим діа-
бетом серед ендокринологічних пацієнтів значно
зросла [3]. Серед пацієнтів із гострим гепатитом
В кількість хворих на цукровий діабет сягає 7-15 %.

Для цієї групи пацієнтів притаманні тяжкий перебіг
гепатиту, вища схильність до хронізації патологіч-
ного процесу, вираженіші холестатичний, інтокси-
каційний синдроми.

Нашу увагу привернула можливість викорис-
тання у хворих на гострий гепатит В із супутнім
цукровим діабетом у комплексному лікуванні пре-
парату урсолізину. Урсолізин – це препарат урсо-
дезоксихолевої кислоти (УДХК), який має доволі
широкий спектр використання в медицині.

Так, виявлені цитопротективні властивості за-
безпечуються гідрофільною групою (7 β-гідрок-
сил) – УДХК вбудовується у фосфоліпідний шар
клітинної мембрани гепатоциту і холангіоциту,
відновлюючи структуру клітин і підвищуючи стійкість
до пошкоджуючих факторів. Доведено, що УДХК
знижує літогенність жовчі внаслідок формування
рідких кристалів з молекулами холестерину [4].
Володіючи гіпохолестеринемічною дією, УДХК зни-
жує всмоктування холестрину в кишечнику і син-
тез його в печінці, екскрецію останнього в жовч.
Крім того, УДХК є оптимальним холеретиком: здат-
на витіснити пул токсичних гідрофобних жовчних
кислот за рахунок конкурентного захоплення ре-
цепторами в здухвинній кишці, стимулювати ек-
зоцитоз в гепатоцитах шляхом активації Са-залеж-
ної протейнінази, що веде до зменшення концент-
рації гідрофобних жовчних кислот; індукує
гідрокарбонатний холерез, підсилюючи виведен-
ня гідрофобних жовчних кислот в кишечник [5].
Позитивним є і те, що УДХК володіє імуномодулю-
вальними та антиоксидантними властивостями.

Вищевказані механізми дії не вичерпуються
зазначеними. Вони кардинально доповнились в
кінці ХХ і на початку ХХІ сторіч такими властивос-
тями, як антиапоптична, антифібротична і антикан-
церогенна дії УДХК.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наукові публікації свідчать, що УДХК є найперспективнішим препаратом, що впливає на основні ланки патогенезу внутрішньопечінкового холестазу. Її широко використовують при хворобах, що супроводжуються холестатичними порушеннями [6, 7].

Перші роботи про використання УДХК для лікування хворих на гострий гепатит В були опубліковані ще в 1988 р. Більш пізні плацебо-контрольовані дослідження показали, що УДХК запобігає переходу гострого гепатиту В у хронічну форму [2, 6].

З 2008 р. в Україні зареєстровано на фармацевтичному ринку препарат УДХК – урсолізін (виробник *Magis Farmaceutici S.p.A.*, Італія) у капсулах по 150 або 300 мг УДХК.

Мета роботи – оцінити вплив урсолізіну на клініко-лабораторні показники інтоксикаційного і холестатичного синдромів у хворих на гострий гепатит В із супутнім цукровим діабетом.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 22 хворих на гострий гепатит В із середньотяжким і тяжким перебігом та супутньою патологією – цукровим діабетом. Для реалізації мети дослідження обстежені пацієнти були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком і статтю. Основну групу склали 10 осіб, які в комплексі лікування з базовою терапією (детоксикація, ферменти, сорбенти) отримували урсолізін по 10 мг/кг/добу 1 раз в день впродовж 20 днів (препарат отримували з моменту настання пігментної кризи). До групи порівняння увійшло 12 пацієнтів, які отримували базову терапію.

Діагноз патології встановлювали експертним шляхом з урахуванням анамнезу, результатів клінічного та лабо-

раторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини.

Гостру HBV-інфекцію встановлювали шляхом виявлення маркерів вірусу гепатиту В у сироватці крові методом ІФА (позитивні HBsAg IgM та від'ємні HBsAg IgG) з наступним підтвердженням діагнозу методом ланцюгової полімеразної реакції. У дослідження включали хворих на гострий гепатит В із середньотяжким і тяжким перебігом, у яких був цукровий діабет. Діагноз цукрового діабету встановлювали з даних анамнезу (за амбулаторними картами та після огляду ендокринолога).

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, визначення вмісту цукру в крові, функціональний стан печінки вивчали за допомогою уніфікованих методів. Визначали наступні біохімічні показники: рівень загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз – АлАТ, АсАТ та екскреторного ферменту – лужної фосфатази; вміст холестерину та показник тимолової проби.

У всіх обстежених аналізували лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за Кальф-Каліфом та вміст молекул середньої маси (МСМ) за методикою Габрієляна і Ліпатової при довжині хвилі СФ 254.

Результати досліджень та їх обговорення

На початку дослідження переважна більшість обстежених пацієнтів пред'являли скарги на виражену загальну слабкість, сухість в роті, різке зниження працездатності. Майже у третини хворих були порушення сну із пізнім засинанням, частими пробудженнями та підвищена сонливість удень. Усі пацієнти скаржились на свербіж шкіри від помірного до вираженого (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка суб'єктивних проявів у хворих на гострий гепатит В із супутнім цукровим діабетом на тлі лікування урсолізином, %

Симптом	До лікування		Через 20 днів лікування	
	базова терапія, n=12	використання урсолізіну, n=10	базова терапія, n=12	використання урсолізіну, n=10
Загальна слабкість	10/83,3	10/100	8/66,7	2/20,0
Сухість в роті	10/83,3	9/90,0	2/16,7	3/30,0
Зниження працездатності	12/100	10/100	7/58,3	2/20,0
Порушення сну	4/33,3	3/30,0	1/8,3	2/20,0
Сонливість в день	4/33,3	3/30,0	–	–
Свербіж шкіри	12/100	10/100	7/58,3	–

Примітка. В чисельнику абсолютна кількість хворих із зазначеною ознакою, у знаменнику – їх відсоток.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як видно з цієї таблиці, частота скарг у хворих основної групи після прийому урсолізину була значно меншою, ніж у групі зіставлення, а саме загальної слабкості та зниження працездатності – на 80,0 % ($p < 0,05$). Крім того, свербіж не було у жодного з пацієнтів, які отримували урсолізін, тоді як у групі порівняння він реєструвався ще у 7 хворих. Зауважимо, що рівень цукру в крові коригувався щодня ендокринологом і коливався впродовж доби в обстежуваних хворих від ($6,70 \pm 2,04$) до ($8,20 \pm 1,97$) мкмоль/л.

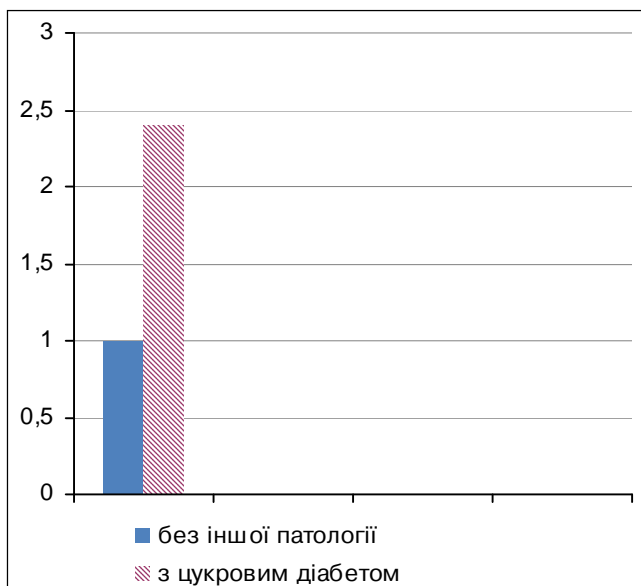
З метою визначення причин утримування вищевказаних симптомів у хворих із цукровим діабетом ми проаналізували середні показники тривалості інтоксикації та холестатичного синдрому у пацієнтів із фоною патологією та без неї.

Тривалість інтоксикаційного синдрому при гепатиті В на фоні цукрового діабету була в 2,5 разу довшою, ніж у хворих без фонової ендокринопатії ($P < 0,05$).

Для об'єктивної характеристики інтоксикаційного синдрому ми застосували визначення ЛПІ, що вказує на інтенсивність впливу інтоксикації на клітини крові.

Значення ЛПІ у хворих на гепатит В із поєднаним цукровим діабетом показано на малюнку 1. Поєднання гепатиту В із цукровим діабетом приводило до достовірного наростання рівня ЛПІ.

У пацієнтів, які отримували урсолізін, динаміка нормалізації ЛПІ була швидшою і після 20 днів



Мал. 1. Рівень ЛПІ у хворих на гострий гепатит В із супутнім цукровим діабетом

прийому урсолізину у всіх пацієнтів основної групи показник ЛПІ був у межах норми, тоді як у групі порівняння у 5 хворих ЛПІ залишався у 1,5 разу вищим ($p < 0,05$).

Прийом урсолізину в основній групі призводив до нормалізації синдрому холестази на ($6,3 \pm 1,7$) дня швидше, ніж у хворих, які отримували тільки базову терапію (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка біохімічних показників у хворих на гострий гепатит В із цукровим діабетом на тлі лікування урсолізином ($M \pm m$)

Показник	До лікування	Через 20 днів лікування
Основна група (n=10)		
Загальний білірубін, мкмоль/л	238,2±4,8	69,9±5,1
Прямий білірубін, мкмоль/л	169,1±5,4	30,5±3,7
Активність АлАТ, ммоль/л/год	5,6±0,9	1,3±0,5
Активність лужної фосфатази, ум.од.	6415,3±84,5	2998,3±75,9
Холестерин	9,0±0,8	5,6±0,1
Група порівняння (n=12)		
Загальний білірубін, мкмоль/л	230,2±5,3	65,4±6,0
Прямий білірубін, мкмоль/л	165,4±4,0	33,4±3,7
Активність АлАТ, ммоль/л/год	5,2±0,9	2,6±0,8*
Активність лужної фосфатази, ум.од.	6528,6±109,2	2880,3±80,4
Холестерин	8,9±0,6	7,4±0,5*

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з групою хворих, лікованих урсолізином.

У хворих на гострий гепатит В із фононим цукровим діабетом під впливом урсолізину виявлено позитивний клініко-біохімічний ефект. Крім того,

нами була відмічена добра переносність препарату хворими. Вірогідну позитивну динаміку через 20 днів лікування урсолізином ми спостерігали

у зменшенні активності АлАТ з $(5,6 \pm 0,9)$ до $(1,3 \pm 0,5)$ ммоль/л/год у пацієнтів основної групи, тоді як у групі порівняння активність АлАТ склала $(2,6 \pm 0,8)$ ммоль/л/год ($p < 0,05$). Добрий результат був і за вмістом холестерину в сироватці крові: під впливом урсолізину він знизився до $(5,6 \pm 0,1)$ ммоль/л, залишаючись на рівні $(7,4 \pm 0,5)$ ммоль/л у хворих на базисній терапії ($p < 0,05$).

Висновки

Лікування хворих на гострий гепатит В із фоновим цукровим діабетом з додатковим призначенням урсолізину до базової терапії сприяло швидшому регресу загальноінтоксикаційних проявів та швидшій нормалізації деяких показників синдрому холестази і лізису гепатоцитів. Препарат добре переносився пацієнтами, не даючи побічних проявів.

Література

1. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C AASLD Practice Guideline / D.B. Strader, T. Wright, L. David [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, № 4. – P. 1147-1171.
2. Anna S.F. Chronic Hepatitis B: Update of Recommendations AASLD Practice Guideline / S.F. Anna, L. Brian, J. McMahon // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 1-5.
3. Боднар П.М., Михальчишин Г.Б. Актуальні питання діагностики та лікування цукрового діабету // *Мистецтво лікування*. – 2003. – № 1. – С. 51-55.
4. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of

pregnancy: a case series from central Europe / C.M. Ambros-Rudolph, M. Glatz, M. Trauner [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2007. – Vol. 143, № 6. – P. 757-762.

5. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity / S. Uraz, V. Tahan, C. Aygun [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53, № 4. – P. 1071-1077.

6. Применение препаратов урсоедоксиголевой кислоты в лечении острых и хронических вирусных гепатитов: Информ. письмо / Рейзис А.П., Матанина Н.В. и др. – М., 2006. – 20 с.

7. A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients / S. Sato, T. Miyake, H. Tobita [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 22. – P. 2782-2786.

SOME CLINICAL-LABORATORY PECULIARITIES OF ACUTE HEPATITIS B IN PATIENTS WITH DIABETES AND ITS TREATMENT

O.Ya. Pryshlyak, B.M. Dyky, O.V. Marynychak, O.V. Kopychak, R.S. Ostyak, L.I. Buderkevych

SUMMARY. The efficiency of ursolisin medicine in patients with acute hepatitis B and diabetes was studied. The following fact is established that inclusion of ursolisin to the complex treatment in such patients helps for faster regression of intoxication and cholestasis manifestation.

Key words: acute hepatitis B, diabetes, intoxication syndrome, cholestasis, ursolisin.

Отримано 1.08.2011 р.

© Живиця Д.Г., 2011

УДК 616.9:612.017.1: 615.281-07-036.8

Д.Г. Живиця

ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ ПРОТЯГОМ З РОКІВ ПРОВЕДЕННЯ ВИСОКОАКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Вивчено імунологічну ефективність високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) і виживання хворих на ВІЛ-інфекцію протягом 3 років спостереження. На фоні ВААРТ у ВІЛ-інфікованих вже через

24 тижні після початку лікування статистично значимо підвищується абсолютна й відносна кількість CD4-лімфоцитів, імунорегуляторний індекс. Кумулятивне виживання хворих на ВІЛ-інфекцію за період