

© Андрейчин М.А., Копча В.С., Ніколаєв В.Г., 2010  
УДК 616.36-002-036.12-085/-085.246.9

**М.А. Андрейчин, В.С. Копча, В.Г. Ніколаєв**

## **ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ ПАСТИ «ЕНТЕРОСГЕЛЬ» ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,  
ЗАТ «Екологоохоронна фірма «КРЕОМА-ФАРМ» (Київ)

*Встановлено, що у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) розвивається HCV-асоційована ендотеліальна дисфункція. Концентрація тромбомодуліну зростає у фазу реактивації ХГС і корелює з активністю сироваткової АлАТ, що можна використати для оцінки активності перебігу гепатиту. Застосування циклоферону в комбінації з ентеросорбентом ентеросгелем приводить до зменшення рівня тромбомодуліну у крові таких осіб.*

*Аналіз результатів проведених досліджень підтверджує доцільність використання пасти ентеросгелю у комплексній терапії хворих на ХГС.*

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, ентеросгель, лікування.

Найчастішою причиною виникнення хронічних захворювань печінки досі залишається HCV-інфекція [1]. Проблема ускладнюється тим, що більшість пацієнтів уперше звертаються за медичною допомогою на пізніх стадіях хвороби. Мало-симптомний перебіг ХГС, тривале прогресування з подальшим розвитком термінального ураження печінки, висока частота позапечінкових проявів обумовлюють необхідність вдосконалення існуючих методів діагностики і лікування цього захворювання.

Для встановлення ступеня активності та стадії перебігу хронічного гепатиту, згідно з рекомендаціями, прийнятими на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.), використовують біохімічні та гістологічні критерії. Оскільки морфологічне дослідження біоптатів печінки на сьогодні залишається недоступним для широкого впровадження у систему практичної охорони здоров'я, більшість лікарів у повсякденній роботі користуються біохімічними критеріями, з яких основним є активність АлАТ у сироватці крові.

Суттєвим недоліком цього методу є те, що визначення активності ферментів цитолізу, в т.ч. АлАТ,

не повною мірою відображає некробіотичний процес у тканині печінки, оскільки характеризує переважно рівень руйнування гепатоцитів, не висвітлюючи патологічних змін у мікроциркуляторному руслі. Також слід враховувати наявність серед хворих на ХГС осіб з постійно нормальним рівнем АлАТ (інапарантна форма захворювання), що суттєво утруднює діагностику [1]. Тому значний інтерес для дослідників становить пошук нових шляхів неінвазивної оцінки активності хронічного гепатиту. Зокрема, заслуговує на увагу визначення у крові вмісту тромбомодуліну – маркера ендотеліальної дисфункції [2].

Метою роботи було вивчення впливу лікування ентеросгелем на рівень АлАТ у сироватці крові, а також показника активації та пошкодження ендотелію у хворих на ХГС – тромбомодуліну; дослідити вміст цього маркера ендотеліальної дисфункції у крові хворих на ХГС залежно від активності хвороби.

### **Пацієнти і методи**

Обстежили 32 хворих на ХГС віком від 19 до 58 років. Діагноз ХГС встановлювали на підставі клініко-епідеміологічних та лабораторних даних, етіологічне підтвердження здійснювали за допомогою кількарязового виявлення у пацієнтів сумарних антитіл до вірусу гепатиту С і маркерів реплікації (анти-HCV<sub>cor</sub> IgM і в частини хворих RNA-HCV). Кров для дослідження забирали перед початком лікування. Осіб із супутнім HBV-та ВІЛ-інфікуванням чи соматичними захворюваннями, які могли б призвести до судинних уражень, у дослідження не включали.

Хворі були поділені на 2 групи відповідно до загальноприйнятих критеріїв: перша група включала 10 осіб з латентним перебігом ХГС, друга – 22 пацієнти з реактивацією гепатиту. Контрольну групу склали 10 здорових людей, в яких не виявлено маркерів HCV і HBV.

Пацієнти з реактивацією ХГС у свою чергу також були розділені на дві групи: контрольна включала 10

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

осіб, які отримували циклоферон внутрішньом'язово в дозі 250 мг за схемою: в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дні лікування; досліджувану групу склали 12 хворих, котрі отримували циклоферон за цією ж схемою в комбінації з пастою ентеросгелю. Зазначений ентеросорбент отримували всередину 3 рази на добу за 1,5-2 год до або через 2 год після їди, запиваючи достатньою кількістю води [3]. Разова доза пасти ентеросгелю становила 15 г (столова ложка), добова – 45 г. Усі групи хворих були сформовані методом випадкової ознаки.

Отримані результати досліджень були піддані статистичній обробці у програмі *Statgraf i MS Excel 2000* [4].

### Результати досліджень та їх обговорення

У представників кожної групи концентрація тромбомодуліну до початку лікування суттєво перевищувала показники здорових осіб ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з реактивацією гепатиту вміст досліджуваного маркера у крові становив ( $17,56 \pm 0,81$  мкг/л), що перевищувало відповідне значення у хворих з латентним ХГС – ( $11,46 \pm 0,90$ ) мкг/л ( $p < 0,05$ , табл. 1).

Таблиця 1

Показники цитолізу гепатоцитів і ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові люди, n=10	1-а група (ХГС, латентна фаза), n=10	2-а група (ХГС, фаза реактивації), n=22
АлАТ, ммоль/(лхгод)	$0,54 \pm 0,04$	$1,24 \pm 0,11^*$	$2,75 \pm 0,20^{* **}$
Тромбомодулін, мкг/л	$4,46 \pm 1,36$	$11,46 \pm 0,90^*$	$17,56 \pm 0,81^{* **}$
Коефіцієнт кореляції Пірсона, r	-	0,34	0,55

Примітки: \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормальними показниками; \*\* – між показниками 1-ї і 2-ї груп; r – коефіцієнт кореляції між концентрацією тромбомодуліну та активністю АлАТ.

Статистично встановлено наявність позитивного зв'язку середньої сили між концентрацією тромбомодуліну та активністю АлАТ в обох групах, причому в 2-й групі він був суттєво вищим, ніж у 1-й.

Дослідження динаміки АлАТ у сироватці крові не засвідчило статистично значних змін до і після лікування циклофероном, хоча у кожній групі спостерігалася тенденція до зменшення активності цитолізу гепатоцитів (табл. 2). Так, до початку лікування у пацієнтів обох груп рівень АлАТ коливався в межах  $1,91-3,29$  ммоль/(лхгод). Відповідно після лікування (23-30-а доба від моменту ушпиталення) у пацієнтів обох груп активність АлАТ трохи знизилася ( $p > 0,05$ ), але ще перевищувала нормальні

показники утричі. При цьому статистичних відмінностей між показником цитолізу гепатоцитів у контрольній і досліджуваній групах не було.

Після проведеного курсу терапії у реконвалесцентів досліджуваної групи, які отримували циклоферон у комбінації з ентеросгелем, відбулося статистично достовірне зменшення показників ендотеліальної дисфункції, порівняно із пацієнтами контрольної групи, які отримували лише циклоферон. Так, у разі комбінованої з ентеросгелем терапії рівень тромбомодуліну знизився із ( $17,78 \pm 1,14$ ) до ( $10,72 \pm 1,57$ ) мкг/л ( $p < 0,05$ ), а у контрольній групі – з ( $17,24 \pm 1,29$ ) до ( $14,87 \pm 1,26$ ) мкг/л ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

Показники цитолізу гепатоцитів та ендотеліальної дисфункції у крові хворих на ХГС при різних методах лікування ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові люди, n=10	До лікування		Після лікування	
		контрольна група (тільки циклоферон), n=10	досліджувана група (циклоферон і ентеросгель), n=12	контрольна група (тільки циклоферон), n=10	досліджувана група (циклоферон і ентеросгель), n=12
АлАТ, ммоль/(лхгод)	$0,54 \pm 0,04$	$2,43 \pm 0,52^*$	$2,84 \pm 0,45^*$	$1,59 \pm 0,68^*$	$1,33 \pm 0,33^*$
Тромбомодулін, мкг/л	$4,46 \pm 1,36$	$17,24 \pm 1,29^*$	$17,78 \pm 1,14^*$	$14,87 \pm 1,26^*$	$10,72 \pm 1,57^{* **}$

Отже, збільшення концентрації тромбомодуліну у крові хворих, ймовірно, спричинене HCV-індукованим ураженням стінки як печінкових гемокапілярів, так, можливо, й інших судин, що підтверджує дані про розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС [1]. Пошкодження ендотеліального моношару гіпотетично може бути результатом реалізації патогенетичних ланок HCV-інфекції, які включають проходження вірусних часток через ендотеліальний бар'єр [2] та взаємодію імункомпетентних клітин із судинною стінкою [5]. Ще однією причиною порушення структурної цілісності внутрішньої вистилки судин в обстежених пацієнтів може бути дія антиендотеліальних антитіл, які часто виявляються у крові хворих на гепатит С [6].

Підвищення рівня тромбомодуліну при ХГС вказує на розвиток у таких пацієнтів HCV-асоційованої ендотеліальної дисфункції. Вміст зазначеного маркера ендотеліальної дисфункції у сироватці крові може відображати інтенсивність запального процесу в печінці, що доцільно використовувати для діагностики активності перебігу хронічного гепатиту. Застосування циклоферону в комбінації з ентеросгелем приводить до зменшення рівня вказаного маркера ендотеліальної дисфункції у крові хворих на ХГС.

### Висновки

1. У крові хворих на ХГС відзначено підвищення рівня тромбомодуліну, що вказує на наявність у них пошкодження ендотелію судинної стінки.
2. Концентрація тромбомодуліну зростає у фазу реактивації ХГС та корелює з активністю АлАТ, що можна використати для оцінки активності перебігу гепатиту.
3. Включення ентеросгелю і циклоферону у комплексну терапію хворих на ХГС приводить до швидшого зменшення рівня тромбомодуліну.

### Література

1. Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. HCV-инфекция (острая и хроническая): клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. – Київ, 2005. – 292 с.
2. Андрейчин М.А., Кубацький В.В. Тромбомодулін і фактор Віллебранда як маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 4. – С. 29-33.
3. Николаев В.Г. Энтеросгель. – Киев: Богдана, 2009. – 56 с.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: МОРИОН, 2000. – 320 с.
5. L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus / Cormier G.E., Durso J.R., Tsamis F. et al. // PNAS. – 2004. – Vol. 101, N 39. – P. 14067-14072.
6. Anti-endothelial cell auto-antibodies in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia / Cacoub P., Ghillani P., Revelen R. et al. // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 31, N 4. – P. 598-603.

### EFFICIENCY OF COMPLEX THERAPY WITH INCLUDING OF PASTURE «ENTEROSGEL» IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

M.A. Andreychyn, V.S. Kopcha, V.H. Nikolayev

*SUMMARY. It is set that application of cycloferon in combination with enterosgel results in diminishing of thrombomodulin level in blood of patients with chronic hepatitis C (CHC), and the increase of the noted marker level for such patients specifies on development for them of the HCV-associated endothelial disfunction.*

*The concentration of thrombomodulin grows in the phase of reactivation of CHC and correlates with activity of ALAT, that it is possible to utilize for the estimation of hepatitis motion activity.*

*The analysis of the conducted results researches confirms expedience of the use to pasture of enterosgel in complex therapy of patients with CHC.*

**Key words:** chronic hepatitis C, enterosgel, treatment.

Отримано 09.09.2010 р.