



І. Я. Господарський, В. В. Грушко, К. В. Волинець
Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського

Можливості і проблеми застосування гепатопротекторів у хворих на хронічний гепатит С після завершення противірусної терапії

Мета — вивчити результати застосування комбінованого препарату аргініну і бетаїну у хворих на хронічний гепатит С після завершення противірусного лікування.

Матеріали та методи. Проведено вивчення клініко-біохімічних показників ефективності гепатопротекторів у 28 хворих на хронічний гепатит С без ознак цирозу впродовж 3 міс після завершення противірусної терапії. Хворих розподілили на дві групи: пацієнти першої групи не отримували комбінований препарат аргініну і бетаїну — «Бетаргін», а пацієнтам другої групи призначали «Бетаргін» по 2 ампули на добу перорально протягом усього періоду спостереження.

Результати. Після курсу противірусного лікування активність цитолітичного процесу, а отже, індекс активності достовірно знижувався протягом 3-місячного періоду спостереження ($p < 0,05$), але індекс фіброзу суттєво не змінювався ($p > 0,05$). У пацієнтів, які отримували «Бетаргін», індекс активності знижувався значно швидше ($p < 0,05$), а індекс фіброзу достовірно зменшився — з $0,65 \pm 0,03$ до $0,46 \pm 0,04$ ($p < 0,05$).

Висновки. У пацієнтів, які отримували «Бетаргін», виявлено швидшу нормалізацію показників функції печінки, зменшення індексу запалення та фібротичних змін у печінці, зумовлених вірусом гепатиту С.

Ключові слова: хронічний гепатит С, фіброз печінки, гепатопротектори.

За даними ВООЗ, понад 1 млрд осіб інфіковані вірусами гепатитів В і С [15]. З огляду на поширеність і високу частоту несприятливі наслідки цих інфекцій, проблема їх терапії — важливе завдання практичної охорони здоров'я [9].

Основними засобами етіотропної терапії у пацієнтів з гепатитами В і С є препарати інтерферону [9]. При застосуванні стандартних схем лікування, які включають пегільований інтерферон, рибавірин і за потреби інгібітор протеази, частота виліковуваності становить майже 90 % [10].

Доведено, що противірусне лікування дає потужний протифіброзний ефект у більшості хворих [1, 5, 7], особливо у разі вчасної діагностики гепатиту і короткого інтервалу між формуванням хронічного процесу у печінці та початком інтерферонотерапії.

При досягненні стійкої вірусологічної відповіді пацієнт припиняє лікування у лікаря-інфекціоніста, а фіброзні зміни у печінці залишаються. Нині не існує єдиної стратегії ведення таких пацієнтів. Одним з поширених варіантів стратегії є тактика вичікування. Проте такий підхід не забезпечує позитивного клінічного ефекту та поліпшення лабораторних показників і має суттєві недоліки, особливо за наявності супутніх захворювань та станів (цукрового діабету, метаболічного синдрому, ожиріння, патології щитоподібної залози тощо) [1, 5, 7]. У таких випадках найчастіше призначають різні схеми лікування на основі гепатопротекторів. У деяких з них доведено вплив на цитоліз (біофлавоноїдні препарати), у інших — також вплив на фібротичні процеси і баланс цитокінів (амінокислотні гепатопротектори, урсодезоксихолева кислота). Є дані про те, що застосування деяких гепатопротекторів метаболічного ряду не впливає на

фібротичні процеси у печінці або навіть може їх пришвидшити [2, 6, 8, 14].

Мета дослідження — вивчити результати застосування комбінованого препарату аргініну і бетаїну у хворих на хронічний гепатит С після завершення противірусного лікування.

Матеріали та методи

Проліковано 28 пацієнтів з хронічним гепатитом С без ознак цирозу, супутньої патології печінки та жовчовивідних шляхів, віком від 21 до 68 років, які завершили курс противірусної терапії і мали рівень фіброзу F_2 – F_3 . Пацієнти за випадковим принципом були рандомізовані на дві групи. Першу групу ($n = 15$) спостерігали протягом 3 міс, друга група ($n = 13$) отримувала перорально комбінований препарат аргініну і бетаїну («Бетаргін») по 2 ампули на добу протягом 3 міс.

Критерії залучення пацієнтів:

- завершення повного курсу противірусного лікування з приводу хронічного гепатиту С, за умови припинення реплікації вірусу С не пізніше 12-го тижня від початку лікування;
- рівень фіброзу F_2 – F_3 на час завершення противірусної терапії;
- наявність цитолітичного синдрому (аланін-амінотрансфераза не нижче ніж 60 ОД на момент завершення противірусної терапії).

Критерії виключення:

- наявність цирозу печінки;
- припинення реплікації вірусу С пізніше 12-го тижня після початку лікування;
- використання потрійної схеми противірусної терапії;
- коінфекція HBV і ВІЛ.

Пацієнтам проводили комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження на початку лікування і через 3 міс. Біохімічні показники функції печінки визначали загальноприйнятими методами, HCV-РНК — методом полімеразної ланцюгової реакції, рівень фіброзу — за допомогою фібротесту [12].

Результати та обговорення

Препарат «Бетаргін» є комбінацією двох амінокислот — L-аргініну і бетаїну [2]. Аргінін відіграє важливу роль у синтезі низки гормонів, які беруть участь в анаболізмі, а також поліамінов і NO. Будучи умовно незамінною для дорослих і незамінною для дітей амінокислотою, аргінін стимулює продукцію соматотропного гормону. Дефіцит аргініну у раціоні уповільнює ріст і розвиток організму. Крім того, збільшуючи рівень

соматотропного гормону, він має позитивний психотропний ефект: поліпшує активність, увагу, пам'ять. З огляду на спільність регуляції нервової і імунної систем, він модулює імунну відповідь, збільшуючи активність Т-клітинного імунітету (посилює продукцію інтерлейкіну-2 і експресію рецепторів до нього, підвищує вміст лімфоцитів та їх рецепторну активність) та усуваючи імунодефіцитні стани. Аргінін посилює проліферацію Т-лімфоцитів, відновлює їх функції та морфологічні характеристики. Введення аргініну спричиняє стійку вазодилатацію. Він збільшує концентрацію інсуліну та інсуліноподібного фактора росту в плазмі крові, активує процеси мітогенезу лімфоцитів. Дефіцит аргініну підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу [2]. L-аргінін потенціює захисну роль фізичного навантаження при гіпоксії. Аргінін збільшує швидкість загоєння ран, позитивно впливає на редукцію запальних процесів, зменшує розростання сполучної тканини у паренхіматозних органах, зокрема у печінці.

Глутамін, який утворюється з аргініну, є умовно незамінною амінокислотою і також відіграє важливу роль у метаболізмі. Він використовується переважно ентероцитами тонкого кишечника (будучи «паливом» для органів травлення), лімфоїдними клітинами, макрофагами, міоцитами. Глутамін запобігає атрофічним процесам у слизовій оболонці тонкої кишки, поліпшує функціональний стан ентероцитів, знижує викид протизапальних цитокінів, поліпшує обмін протеїнів і запобігає дефіциту глутатіону в м'язовій тканині.

Багато ефектів аргініну пояснюються тим, що він є попередником NO, що виробляється ендотеліальними клітинами судин, макрофагами і нейтрофілами. Аргінін з позитивним ефектом використовують при гепатозах, гепатитах та цирозах печінки [12]. Морфологічними дослідженнями доведено, що він значно зменшує вираженість жирової дистрофії гепатоцитів, некрозу, запалення і фіброзу в печінці. За результатами імуногістохімічного аналізу виявлено, що *in vivo* аргінін зменшує індуковані етанолом перицелюлярний фіброз і колагеноутворення у печінці.

Завдяки наявності L-аргініну у складі «Бетаргін» при призначенні препарату пацієнтам з хронічними гепатитами В та С підвищується рівень у крові аргініну і нітратів/нітритів, поліпшуються мікроциркуляція і процеси обміну, зменшуються метаболічні порушення. Наявність донатора NO у складі «Бетаргін» патогенетично обґрунтовує його призначення хворим на цироз печінки, зокрема за наявності порталь-

ної гіпертензії. У процесі лікування у хворих значно поліпшуються показники портальної і печінкової гемодинаміки та мікроциркуляції (зокрема, збільшується об'ємна швидкість кровотоку в портальній вені), зменшується ступінь гіпоксії гепатоцитів [2].

Бетаїн — продукт окиснення холіну. Він бере участь у синтезі метіоніну, який є важливою ланкою продукції фосфоліпідів мембран [3, 11], транспорті жирних кислот у мітохондрії, де вони підлягають окисненню, сприяє мобілізації жирів з печінки, нормалізації рівня тригліцеридів у крові при гіпертригліцеридемії. Остання властивість має важливе значення при панкреатиті, оскільки гіпертригліцеридемія може бути його етіологічним чинником або посилювати клінічні вияви. При зловживанні алкоголем виснажуються резерви бетаїну, блокується синтез метіоніну. У людини здатність до ендogenous синтезу бетаїну є обмеженою, тому при зловживанні алкоголем розвивається жирова дистрофія печінки і підшлункової залози, що потребує екзогенного введення бетаїну [13]. При хронічному гепатиті бетаїн сприяє зменшенню біохімічних виявів холестази [4], агрегації тромбоцитів, поліпшує мікроциркуляцію (це має важливе значення при поєднаному ураженні печінки і підшлункової залози).

Препарат загалом добре переносився пацієнтами, побічних ефектів при його прийомі не спостерігали у жодного з пацієнтів.

При порівнянні лабораторних показників функції печінки до лікування та після (табл. 1) відзначено відсутність достовірної різниці за всіма досліджуваними показниками ($p > 0,05$).

Протягом усього періоду спостереження концентрація білірубіну суттєво знизилася лише у пацієнтів, які отримували «Бетаргін». Активність сироваткових трансамін аз достовірно зменшувалася в обох групах, але аланінаміно-трансферази — значно більше у другій групі.

Також проведено визначення показників імунної відповіді (табл. 2).

При аналізі показників клітинної ланки до лікування відзначено відсутність достовірної різниці у концентрації основних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів у групах пацієнтів ($p > 0,05$). В обох групах спостерігали практично повну нормалізацію основних показників клітинного імунітету протягом 3 міс після завершення курсу протівірусного лікування. Особливу увагу привертає високий показник імунорегуляторного індексу CD4/CD8 у пацієнтів, які щойно завершили лікування препаратами пегільованих інтерферонів. Через 3 міс цей показник нормалізувався у пацієнтів обох груп незалежно від варіанта лікування. Після 3-місячного періоду спостереження не виявлено достовірної різниці по жодному з досліджуваних показників між пацієнтами обох груп ($p > 0,05$).

Після курсу протівірусного лікування активність цитолітичного процесу, а отже, індекс

Таблиця 1. Лабораторні показники функції печінки до та через 3 міс лікування

Група	Перша група (n = 15)		Друга група (n = 13)	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
Білірубін, мкмоль/л	21,2 ± 4,5	20,8 ± 1,7	21,9 ± 4,1	13,9 ± 2,2**
Аланінамінотрансфераза, од./л	84,1 ± 7,3	50,4 ± 2,1*	85,0 ± 6,2	33,3 ± 2,4**
Аспартатамінотрансфераза, од./л	54,5 ± 5,6	34,4 ± 3,3*	57,8 ± 6,7	28,1 ± 2,4*

Примітка. * Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

** Різниця щодо першої групи статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники клітинної ланки імунітету до та через 3 міс лікування

Група	Перша група (n = 9)		Друга група (n = 9)	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
CD3, %	66,7 ± 2,2	68,1 ± 3,3	64,2 ± 1,6	65,6 ± 4,4
CD4, %	46,4 ± 2,2	51,1 ± 3,1	48,0 ± 2,3	49,9 ± 4,4
CD8, %	13,1 ± 1,6	16,1 ± 2,1	12,8 ± 1,4	15,2 ± 3,3
CD4/CD8	4,21 ± 0,07	2,69 ± 0,05*	4,15 ± 0,08	2,74 ± 0,04*

Примітка. * Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Показники рівня фіброзу та активності запального процесу у печінці до та через 3 міс лікування

Група	Перша група (n = 9)		Друга група (n = 9)	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
Індекс фіброзу	0,61 ± 0,05	0,57 ± 0,03	0,65 ± 0,03	0,46 ± 0,04**
Індекс активності	0,75 ± 0,04	0,51 ± 0,04*	0,71 ± 0,06	0,30 ± 0,05**

Примітка. * Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща (p < 0,05).

** Різниця щодо першої групи статистично значуща (p < 0,05).

активності продовжував достовірно знижуватися (p < 0,05) протягом 3-місячного періоду спостереження, але індекс фіброзу суттєво не змінювався (p > 0,05) (табл. 3). У пацієнтів другої групи, індекс активності знижувався набагато швидше, ніж у пацієнтів першої групи (p < 0,05), а індекс фіброзу зменшився достовірно (p < 0,05).

Таким чином, застосування комбінованого амінокислотного препарату «Бетаргін» у пацієнтів, які завершили курс противірусного лікування з приводу хронічного гепатиту С, сприяє швидшому усуненню цитолітичного синдрому, достовірному зниженню некротично-запальних та фібротичних змін у печінці.

Висновки

Застосування препарату «Бетаргін» у хворих на гепатит С, які завершили курс противірусного лікування, сприяє нормалізації показників печінкових ферментів, зникненню лабораторних виявів цитолітичного синдрому.

Після завершення лікування інтерферонами протягом 3 міс у більшості пацієнтів практично повністю нормалізувалися показники імунограми. Застосування гепатопротектора суттєво не впливає на цей процес.

При вивченні показників фібротесту виявлено достовірне зниження індексу запалення та індексу фіброзу у пацієнтів, які протягом 3 міс отримували «Бетаргін».

Список літератури

1. Господарский И.Я., Вольнец К.В., Грушко В.В. Особенности лечения больных гепатитом В и С при сопутствующей криоглобулинемии // Экспер. и клин. фармакол. — 2013. — № 12. — С. 34—37.
2. Колесникова Е.В. Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 2 (76) — С. 85—94.
3. Abdelmalek M. F. Betaine for non-alcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial // Hepatology. — 2009. — Vol. 50 (6). — P. 1818—1826.
4. Duong F.H., Christen V., Filipowicz M., Heim M.H. S-Adenosyl-methionine and betaine correct hepatitis C virus induced inhibition of interferon signaling in vitro // Hepatology. — 2006. — Vol. 43 (4). — P. 796—806.
5. Faustini A., Colais P., Fabrizi E. et al. Hepatic and extra-hepatic sequelae, and prevalence of viral hepatitis C infection estimated from routine data in at-risk groups // BMC Infect. Dis. — 2010. — Vol. 10. — P. 97.
6. Hawke R.L., Schriber S.J., Soule T.A. Silymarin ascending multiple oral dosing phase i study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C // J. Clin. Pharmacol. — 2010. — Vol. 50 (4). — P. 434—449.
7. Hsu Y.C., Lin J.T., Ho H.J. et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients // Hepatol. — 2013. — Oct 12. doi: 10.1002.
8. Ivanov A.V., Bartosch B., Smirnova O.A. HCV and oxidative stress in the liver // Viruses. — 2013. — Vol. 5 (2). — P. 439—469.
9. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus // Clin. Microbiol. Infec. — 2011. — Vol. 17 (2). — P. 107—115.
10. Mangia A., Santoro R., Copetti M. Treatment optimization and prediction of HCV clearance in patients with acute HCV infection // J. Hepatol. — 2013. — Vol. 59 (2). — P. 21—28.
11. Mukherjee S. et al. Betaine and non-alcoholic steatohepatitis: back to the future? // World J. Gastroenterology. — 2011. — Vol. 17 (32). — P. 3663—3664.
12. Paris A.J., Snapir Z., Christopherson C.D.A. Polymorphism that delays fibrosis in hepatitis C promotes alternative splicing of AZIN1, reducing fibrogenesis // Hepatol. — 2011. — Vol. 54 (6). — P. 2198—2207.
13. Ratzin V., Thibault V., Benhamou Y. et al. Pharmacological therapy of non-alcoholic steatohepatitis // Clin. Liver Dis. — 2009. — Vol. 13 (4). — P. 667—688.
14. Reddy K.R., Belle S.H. Rationale, challenges, and participants in a Phase II trial of a botanical product for chronic hepatitis C // Clin. Trials. — 2012. — Vol. 9 (1). — P. 102—112.
15. Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection // Lancet. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 5. — P. 558—567.

И. Я. Господарский, В. В. Грушко, К. В. Волюнец

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Возможности и проблемы применения гепатопротекторов у больных хроническим гепатитом С после завершения противовирусной терапии

Цель — изучить результаты применения комбинированного препарата аргинина и бетаина у больных хроническим гепатитом С после завершения противовирусного лечения.

Материалы и методы. Проведено изучение клинико-биохимических показателей эффективности гепатопротекторов у 28 больных хроническим гепатитом С без признаков цирроза в течение 3 мес после завершения противовирусной терапии. Больных распределили на две группы: пациенты первой группы не получали комбинированный препарат аргинина и бетаина — «Бетаргин», а пациентам второй группы назначали «Бетаргин» по 2 ампулы в сутки перорально в течение всего периода наблюдения.

Результаты. После курса противовирусного лечения активность цитолитического процесса, а соответственно, индекс активности достоверно снижались в течение 3-месячного периода наблюдения ($p < 0,05$), а индекс фиброза существенно не изменялся ($p > 0,05$). У пациентов, получавших «Бетаргин», индекс активности снижался значительно быстрее ($p < 0,05$), а индекс фиброза достоверно уменьшился — с $0,65 \pm 0,03$ до $0,46 \pm 0,04$ ($p < 0,05$).

Выводы. У пациентов, получавших «Бетаргин», выявлено более быстрая нормализация показателей функции печени, уменьшение индекса воспаления и фибротических изменений в печени, обусловленных вирусом гепатита С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, гепатопротекторы.

I. Ya. Hospodarsky, V. V. Hrushko, K. V. Volynets. Possibilities and problems of hepatoprotectors applying in the patients with chronic hepatitis C after the completion of antiviral therapy.

Objective was to study the results of application of the combined preparation of arginine and betaine for patients with chronic hepatitis C after completion of antiviral treatment.

Materials and methods

A studying of clinical and biochemical data of hepatoprotectors efficiency in 28 patients with chronic hepatitis C after the completion of full-course antiviral therapy have been performed during 3 months in the dynamic. Patients got the combined preparation of arginine and betaine — betargin — for 2 ampoules on days during all the period of investigation orally.

Results and discussion

After the conducted course of antiviral treatment for patients activity of cytolytic process, and accordingly the index of activity continued to go down during 3-month period of investigation ($r < 0,05$). But the index of fibrosis here did not change significantly ($r > 0,05$).

But for patients which got betargin, the index of activity went down substantially quick than for the patients of the control group ($R < 0,05$). Thus for these patients and the index of fibrosis diminished significantly — from $0,65 + 0,03$ to $0,46 + 0,04$ ($R < 0,05$).

Conclusions

A significant acceleration on liver function indices normalization, inflammatory index and hepatitis C induced fibrotic changes reduction have been determined for patients that have got betargin.

Key words: chronic viral hepatitis C, liver fibrosis, hepatoprotectors.

Контактна інформація

Господарський Ігор Ярославович, ступінь????, проф.

46001, м. Тернопіль, м. Воли, 1

E-mail: gospodar_igor@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 2015 р.