

СЛУЖБА  
ИЗДАТЕЛЬСКИ

4  
2000

ВОЗІАНОВА Ж.І., КОРЧИНСЬКИЙ М.Ч., ШКУРБА А.В.

*Національний медичний університет,*

*кафедра інфекційних хвороб*

*зав. кафедрою - член-кор. АМН України, професор Возіанова Ж.І.*

УДК: 616.36- 002.14-022:578.891-085.03

## **ДЕЯКІ СУПЕРЕЧЛИВІ ПИТАННЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ**

*ключові слова:*

*вірусні гепатити, хронічні форми, лікування*

**П**ринципи лікування хронічних вірусних гепатитів (ХВГ) у наш час вибухового накопичення нової інформації щодо етіології, патогенезу, терапії захворювань печінки, є не менш мінливими та дискусійними, ніж принципи лікування гострих ВГ. Отримані останнім часом нові дані наукових досліджень [1, 7, 11, 15] потребують, на нашу думку, перегляду навіть тих принципів лікування хворих на ХВГ, що вже здавалися фундаментальними і незмінними. Значна частина дискусійних питань принципів лікування ХВГ обумовлені об'єктивними причинами: відкриттям все нових й нових збудників, ланок патогенезу ХВГ.

Але зупинимося спочатку на дискусійних питаннях, виникнення яких, на наш погляд, суб'єктивне і обумовлене більш соціально-економічними та історичними особливостями розвитку медицини у нашій державі.

Насамперед, перед визначенням тактики лікування потрібно, в умовах України, ще й вирішити питання, хто і де повинен лікувати хворого на ХВГ.

Світовий досвід свідчить про потребу окремого спеціаліста - гепатолога та гепатологічних центрів для обстеження і лікування хворих як з гострою, так і хронічною патологією печінки. Її надзвичайно складна анатомія, гістоморфологія, фізіологія потребують фундаментальних знань та висувають до фахівців не менш вимог, ніж що існують у пульмонології, кардіології та інших галузях медицини. Якщо у більшості країн світу фахівці - гепатологи і гепатологічні центри чи відділення існують давно, то для України це становить певні проблеми, вирішення яких є невідкладною справою.

Перша проблема: на базі якої служби — гастроентерологічної чи інфекційної повинні бути організовані в нашій країні гепатологічні центри. При вирішенні цього питання слід зазначити, що особливості організації служби охорони здоров'я, медичної освіти, що дісталися у спадщину Україні від колишнього СРСР, потребують врахування набутого позитивного досвіду роботи створених на базі інфекційних стаціонарів гепатологічних центрів у Ризі, Москві, Нижньому Новгороді. Поряд з цим існує вже й власний досвід роботи таких центрів у Запоріжжі, Одесі, Харкові.

Переважання інфекційних чинників як гострої, так і хронічної патології печінки є найпершим аргументом щодо створення гепатологічних центрів саме на базі

інфекційної служби. Це насамперед обумовлено зростанням захворюваності ВГ з значною летальністю, поширенням серед населення вірусних гепатитів В, С, D, G, TTV, відкриттям нових збудників. У світі, за даними ВООЗ, ознаки перенесеної або наявної HBV - інфекції мають щонайменше 2 мільярди людей, з яких 400 мільйонів є носіями вірусу [9], більш 500 мільйонів — хворі на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) [14]. Від цирозу печінки (ЦП) та первинної гепатокарциноми (ПГК), головними етіологічними чинниками яких на сьогодні вважаються HCV, HBV та HDV [2, 4, 10, 11], щорічно у світі гинуть більш 700 000 чоловік [9].

Другим аргументом є значна поширеність мікст-патології печінки [4, 6, 11], при якій поряд з алкогольними, медикаментозними та аутоімунними ураженнями значну роль можуть відігравати й віруси гепатитів В, С, D, G, TTV, що потребує не тільки корекції лікування, а й відповідних, не звичних для гастроентерологів протиепідемічних заходів.

Третім аргументом є системність уражень та поширеність позапечінкових проявів хвороби при HBV- та, особливо, HCV - інфекції [4, 5, 6, 8]. При останній ураження печінки може бути мінімальним на тлі переважання патології інших органів та систем [3, 4, 5]. Тож обстеження та лікування таких хворих більш звичне для інфекціоніста, ніж для гастроентеролога.

Четвертим аргументом є значна поширеність вірусних-мікст гепатитів, як гострих, так і хронічних [4, 6, 7, 11]. В той же час нерідкі випадки, коли етіологічний діагноз і відповідне етіотропне лікування ґрунтуються на визначенні у крові хворого маркерів лише одного, будь-якого з маркерів ВГ. Нерідкі і нашарування гострих ВГ на ХВГ, які створюють помилкове враження про загострення хронічного процесу з відповідною зміною тактики лікування. Насправді ж, у цих випадках можуть бути просто гострі ВГ будь-якої етіології (а деякі з них навіть не потребують активної медикаментозної терапії) на тлі ХВГ. З іншого боку, наявність HCV- інфекції у хворих на ХВГ робить не ефективним лікування їх препаратами  $\alpha 2$  - інтерферону [7, 11, 12]. Щодо такого лікування мікст - інфекції ВГС + ВГG відомості поки що взаємопротилежні [4, 6, 9, 10].

П'ятим аргументом створення гепатологічних центрів на базі інфекційних стаціонарів є значні труднощі при диференційній діагностиці гострих і хронічних ВГС, ВГG, ВГD в умовах сучасної України, а хворі з гострими ВГ поки що лікуються лише в інфекційних стаціонарах. Одночасно існують відомості, що загострення навіть хронічного ВГВ у третині випадків за клініко-біохімічними ознаками важко відрізнити від гострого ВГВ, тактика лікування якого інша [4, 9].

Шостим аргументом є те, що переважна кількість хворих навіть на хронічну вірусну патологію печінки не менш "інфекційні", ніж хворі на гострі ВГ, навички роботи з якими значно більші і у лікарів, і у молодшого персоналу інфекційних відділень. Крім того, хворі на ХВГ потребують окремого розміщення і не повинні контактувати з іншими пацієнтами, що знаходяться у гастроентерологічних відділеннях. Це також вимагає більш суворого та кваліфікованого відношення до обробки всього медичного обладнання та інструментарія багаторазового використання.

Сьомим аргументом є необхідність дотримання принципу послідовності у лікуванні хворого ВГ — від гострого ВГ до ЦП чи ПГК. Наглядати за хворим і послідовно призначати адекватне періоду хвороби лікування повинен один і той самий лікар - гепатолог. Йому, поряд з безумовно необхідними знаннями гастроентерології, необхідні навички та досвід лікаря-інфекціоніста.

Восьмим аргументом, чи не найважливішим з економічної точки зору, є необхідність надання відповідної матеріальної компенсації персоналу гастроентерологічних відділень за роботу з інфекційними хворими, що потребує ще й додаткових законодавчих змін і суттєвих витрат державних коштів.

Отже, обстеження та лікування хворі на ХВГ повинні проходити в умовах гепатологічних центрів, що мають бути створені на базі інфекційної служби, спільними зусиллями лікарів-інфекціоністів та гастроентерологів, лише в процесі діяльності яких можуть виникнути лікарі нового для України фаху — гепатологи.

Якщо питання, куди повинні бути госпіталізовані і хто повинен обстежувати та лікувати хворих на ХВГ з усього світу є дискусійним тільки для України та деяких країн

СНД, то інші принципи лікування таких хворих зараз постійно переглядаються у провідних клініках і є предметами сучасних наукових досліджень.

Так, обґрунтовується думка, що дотримання ліжкового режиму і значне обмеження фізичних навантажень не є обов'язковим навіть під час загострень ХВГ, за винятком випадків з загрозою печінкової енцефалопатії. Продемонстровано, що значне обмеження фізичних навантажень і, особливо — переведення на ліжковий режим хворих на ХВГ не тільки не впливає на кінцеві результати лікування, а й може інколи погіршувати їх за рахунок відриву хворого від звичного ритму та умов життя і пов'язаного з цим психологічного стресу [7, 11]. Але ми вважаємо, що до цієї цікавої інформації треба підходити диференційовано, з врахуванням реальних соціально-економічних умов сучасної України. Навряд чи десь в ній зараз амбулаторно можна створити такі ж умови для обстеження, медичного нагляду та лікування хворих з загостреннями ХВГ, які існують у більшості розвинених країн. Більшість амбулаторних закладів до цього не готові ні матеріально, ні за кваліфікацією та підготовкою медичних працівників. Не існує і відповідної законодавчої бази. Звідси впливає важливість іншого принципу лікування хворих на ХВГ — його прагматичність, необхідність ретельного врахування насамперед економічних факторів. Навіть у розвинених країнах вартість лікування є важливим чинником призначення того чи іншого препарату [7, 11].

Інший принцип лікування хворих на ХВГ, що, на нашу думку, вимагає дискусії — необхідність дотримання хворими на ХВГ суворого спеціального харчування (стіл № 5 а під час загострення). Сучасні дослідження [4, 7, 11] переконують, що печінка не є “дієтозалежним” органом, що обмеження деяких харчових продуктів і виключення інших може мати більше негативних, ніж позитивних наслідків для хворих на ХВГ. Інша справа, якщо в таких хворих одночасно є загострення гастродуоденіту, дискинезії жовчного міхура, холецистит і, особливо, панкреатит [2]. Вважаємо, що характер харчування повинен залежати насамперед від наявності та ступеня проявів цих супутніх захворювань. Якщо ж має місце “чисте” загострення ХВГ, то доцільним вважаємо тільки виключення алкоголю та інших гепатотоксичних речовин. Серед останніх, на жаль досить часто зустрічаються токсичні барвники, ароматизатори, консерванти і навіть ліки. Досить поширена в Україні і фальсифікація напоїв, харчових продуктів з використанням токсичних речовин. Тож більш актуальним для хворого на ХВГ є не питання “Що можна їсти?”, а питання “Де і ким, з якої сировини був виготовлений харчовий продукт, які були умови його зберігання?”.

Ще більш дискусійним є питання про необхідність призначення хворим на ХВГ етіотропної терапії та її характер.

Завдяки дуже широкому вибору етіотропних засобів лікування ХВГ, терапія кожного конкретного хворого стає все складнішою. Обговорення переваг та недоліків кожного конкретного препарату:  $\alpha 2$  - та  $\gamma$ -інтерферонів, рибавіріну, відарабіну, лобукавіру, фамцикловіру, ламівудіну, азидотимідіну, амантадіну, інвірази та інш. заслуговує окремих публікацій. Ми ж хотіли викласти своє ставлення до принципів етіотропної терапії ХВГ взагалі та закликати до дискусії широкий загал зацікавлених спеціалістів.

Монотерапія будь-яким етіотропним засобом, особливо препаратами інтерферону, визнана не ефективною або не досить ефективною, тобто такою, що не дає тривалих позитивних наслідків при ХВГВ, ХВГС, ХВГД [1, 7, 11, 15]. Але результати лікування значно покращуються при комбінації двох [1, 3, 5, 8, 13, 14] або й навіть трьох етіотропних засобів [1]. Перед тим, як вирішувати, яка комбінація препаратів найбільш доцільна, потрібно визначити, чи потрібне або чи можливе етіотропне лікування взагалі [7, 11]. Для цього вважаємо необхідним вирішити наступні питання:

- наскільки достовірно верифікований, за допомогою яких тест-систем, з визначенням яких маркерів діагноз ХВГ;
- чи дійсно йде мова про загострення ХВГ, чи можлива суперінфекція іншим вірусом, особливо якщо остання не потребує взагалі етіотропного лікування (наприклад, ВГА чи ВГЕ на тлі ХВГВ);
- чи є можливість своєчасного виявлення та усунення побічної дії призначених препаратів;

■ чи можливий достатньо об'єктивний контроль за ефективністю лікування з визначенням імунологічних показників, гістоморфологічних змін у біоптатах печінки, маркерів загострення ХВГ за допомогою ІФА та рівня вірусемії за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР);

■ чи достатньо повне обстеження хворих з вже встановленим діагнозом ХВГВ чи ХВГС на маркери інших гепатитів, що також можуть бути чинниками хронічної патології печінки : VGD, VGG, VGTT, а також на ВІЛ.

Слід пам'ятати, що етіотропна терапія гепатитів- мікст на сьогоднішній день є складною і майже не вивченою проблемою, яка потребує, насамперед, дослідження взаємовпливу та взаємодії самих гепатотропних вірусів [12, 16]. Останні можуть змінюватись при інфікуванні хворого третім чи четвертим гепато- чи імунотропним вірусом, і загальний результат їх взаємодії і імунної відповіді організму може бути різним і часто непередбачуваним — від фульмінантних форм до субклінічного перебігу, але з прискоренням формування ЦП чи ПГК у більшості випадків [10, 11, 12, 16]. При цьому без спеціальних методів досліджень з застосуванням пункційної біопсії печінки, кількісного визначення ДНК та РНК вірусів у крові, біоптатах печінки за допомогою ПЛР, без вивчення імунного стану організму та специфічної імунної відповіді, не можливо вирішити — проти якого з збудників ХВГ у першу чергу повинна бути спрямована терапія, як вона повинна бути змінена з врахуванням наявності та активності інших вірусів. Так, аналіз наявних наукових публікацій не дає змоги з впевненістю рекомендувати у першу чергу якісь одні етіотропні засоби (наприклад: Інtron-A + рибавірін при хронічному мікст-гепатиті С+В), хоча існує досить повідомлень про пригнічення HCV реплікації HBV у таких хворих [7, 10, 11, 12, 16]. З іншого боку, вважаємо недостатніми відомості щодо дії ламівудину чи фамцикловіру на HCV, HGV, щоб призначати лікування цими препаратами при відповідних поєднаннях з ХВГВ [5, 13]. Можливість одночасного призначення трьох і більше противірусних препаратів при лікуванні ХВГ, особливо при мікст- інфекції заслуговує окремого вивчення, а окремі повідомлення про успіх такої терапії [1] — критичного аналізу. Важливими принципами комбінованої етіотропної терапії ХВГ ми вважаємо:

■ визначення ступеня активності процесу (наявність і кількість вірусних РНК чи ДНК у крові, ступінь підвищення активності ферментів та інш.) ;

■ дослідження характеру змін у біоптатах печінки з визначенням гістологічного індекса активності та при виключенні ознак цирозу печінки;

■ можливість здійснення регулярного контролю під час лікування, враховуючи токсичність та частоту побічної дії препаратів, особливо інтерферону;

■ виключення переважання автоімунних та медикаментозних, токсичних факторів ураження печінки (алкоголь, наркотики) та можливість відповідного обстеження;

■ вивчення стану інших органів та систем (наприклад : виключення змішаної кріоглобулінемії, автоімунних тиреоїдиту, гломерулонефриту та інш. у хворих на ХВГС);

■ обов'язкове врахування термінів перебігу ХВГ, віку хворих, характеру супутніх захворювань;

■ хворий має бути попереджений про всі можливі як позитивні, так і негативні наслідки етіотропної терапії ;

■ негативні наслідки етіотропного лікування не повинні переважати негативні наслідки самої хвороби.

Ми цілком згодні з точкою зору [1], що у тому випадку, коли протягом 3 місяців не вдається одержати на тлі етіотропного лікування суттєвого позитивного ефекту, подальша терапія за вибраною схемою недоцільна.

Найбільш популярні схеми лікування хворих на ХВГ, і перш за все схеми лікування інтерфероном та його індукторами, заслуговують окремого обговорення та аналізу. Тому в найближчих номерах часопису ми плануємо надрукувати окремі статті, присвячені цим актуальним питанням.

Патогенетичне лікування хворих на ХВГ також має низку дискусійних питань. Слід завважити, що при виборі патогенетичної терапії так звані протоколи ведення хворих на

ХВГ у більшості випадків виявляються малоприйнятними, враховуючи безліч додаткових факторів, що впливають на перебіг захворювання і, перш за все, поліорганність уражень.

Головний принцип патогенетичної терапії — безпечність для хворого, максимально можливе оберігання хворої печінки. А тут вже успіх буде визначатись кваліфікованістю лікаря, вмінням уникати поліпрагмазії (у тому числі — і такої популярної у нас інтенсивної вітамінотерапії), здатністю орієнтуватись в океані широко рекламованих медикаментів та засобів народної медицини.

Патогенетичне лікування не може зашкоджувати чи знижувати ефективність етіотропних засобів.

Патогенетичне лікування повинно бути спрямованим на основні ланки патогенезу хронічного ураження печінки, враховувати ступінь впливу додаткових (крім вірусних) факторів - алкоголю, автоімунних процесів та інш. При цьому слід враховувати і можливість розвитку хронічного медикаментозного гепатиту на тлі ХВГ внаслідок тривалого застосування навіть таких відомих патогенетичних засобів, як гепатопротектори, індуктори інтерферону та імуномодулятори.

Препарати, в разі необхідності їх комбінованого застосування (наприклад, есенціале на тлі лікування інтерфероном та ламівудіном хворих на ХВГ з одночасним алкогольним ураженням печінки) повинні призначатись послідовно. При цьому слід переконатись, з призначенням якого засобу пов'язане виникнення побічної дії, чи дійсно додавання чергового препарату збільшило позитивний ефект.

Таким чином, кожен випадок ХВГ потребує найсуворішого індивідуального підходу і дуже чітко обґрунтованої лікувальної тактики. Тільки у тому випадку, коли буде забезпечена спадкоємність і послідовність у лікуванні хворих (ГВГ  $\Rightarrow$  ХВГ), можлива оптимізація лікувальних заходів, і звичайно ж хворий повинен лікуватись у одного й того ж лікаря, який знає особливості перебігу його хвороби, характерологічні особливості хворого і навіть його матеріальні можливості.

Автори будуть щиро вдячні за всі обґрунтовані зауваження щодо тих чи інших точок зору на принципи лікування ХВГ. Найцікавіші з них можуть бути надруковані у розділі "Дискусії" цього часопису.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Блохина Н.П. Нові стратегії інтерферонотерапії хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. - 2000. - № 2. - С.5 - 11.
1. Возианова Ж.И., Городецкий М.М. Хронические гепатиты: актуальность и особенности // Фарм.новости. - 1998. - № 3-4. - С.37 - 40.
2. Горбаков В.В. Современные подходы к диагностике и лечению вирусного гепатита С // Российские медицинские вести. - 1998. - № 2. - С.46 - 53.
3. Жданов К.В., Кошиль О.И., Огарков П.И. Хронические гепатиты // В кн.: Руководство по инфекционным болезням /Под ред. Ю.В.Лобзина. - СПб.: "Издательство Фолиант", 2000. - С.346 - 362.
4. Ивашкин В.Т. Прогресс в изучении и терапии хронических вирусных гепатитов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1997. - № 5. - С.22 - 26.
5. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М. Вирусные гепатиты. - СПб.: "Издательство Фолиант", 1999. - 104 с.
6. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практич.рук.: Пер.с нем./Под ред.А.А.Шептулина. - М.: Гэотар Медицина, 1999. - 432 с.
7. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Эттингер О.А., Волюнкина В.М. Хронический гепатит С // Российский медицинский журнал. - 1998. - № 5. - С. 12 - 16.
8. Радченко В.Г., Шабров А.В., Нечаев В.В. Хронические заболевания печени. - СПб.: Изд. "Лань", 2000. - 192 с.
9. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты - СПб.: ТЕЗА, 1998. - 325 с.
10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей : Практич. рук.: Пер. с англ. /Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А. Мухина. - М.: Гэотар. Медицина, 1999. - 864 с.
11. Liaw Y.F. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection.// Hepatology. - 1995. - Oct. - №22. - P.1101- 1108.
12. Hoofnagle J.H., Di Besceglie A.M. The treatment of chronic viral hepatitis.// New Engl. Med. 1997. - V.336.-N5 : 347-356.

13. Sherlock S. VIIth International Symposium on Viral Hepatitis: Summary. //Journal of Viral Hepatitis 1997.- N 4: 1-5.

14. Thomas H.C., Waters J.A. Future approaches to treatment of chronic hepatitis B and hepatitis C infection. Journal of Viral Hepatitis, 1997, 4 (2) : 92 - 97.

15. Tsai J.- E., Jeng J.-E., Ho M.- S. et al. Independent and additive effect modification of hepatitis C and B viruses infection on the development of chronic hepatitis. - J.Hepatol. - 1996. - V.24, № 3. - P.271-276.

\*\*\*

УДК: 616.36- 002.14-022:578.891-085.03

*Возианова Ж.И., Корчинский Н.Ч., Шкурба А.В.*

**Некоторые спорные вопросы тактики  
лечения больных хроническими  
вирусными гепатитами**

*Аргументирована организация гепатологических центров в Украине на базе инфекционной службы и необходимость создания специалистов - гепатологов для оказания помощи больным с патологией печени, включающей как острые, так и хронические вирусные гепатиты. Представлены основные дискуссионные вопросы тактики лечения больных хроническими вирусными гепатитами, касающиеся принципов этиотропной и патогенетической терапии, в том числе и хронических инфекций-микст, возможностей комбинированного применения противовирусных препаратов.*

UDK:616.36- 002.14-022:578.891-085.03

*Vozianova J. I., Korchinsky N.Ch., Shkurba A. V.*

**Some disputable questions of the treatment  
of chronic viral hepatitis' patients**

*The organization of hepatology centers in Ukraine are argued. It has to be based on the foundation of infection service. There is necessity in hepatology specialists' creation for helping the patients with the liver disease which includes acute and chronic viral hepatitis. It represents the main disputable questions of the treatment of chronic viral hepatitis' patients concerning the principles of anti-viral and pathogenetic therapy including chronic mixed infection, possibilities of using the combined anti-viral treatment.*