

УДК 616.36-002.1:612.017.11-053

© Фролов В.М., Соцька Я.А., Круглова О.В., Ткачук З.Ю., 2012

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НУКЛЕКСУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Фролов В.М., Соцька Я.А., Круглова О.В., Ткачук З.Ю.*Інститут молекулярної біології та генетики НАН України (Київ); ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

Вступ. Хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) є досить поширеним захворюванням печінки, що з'являє собою одну з найбільш важливих проблем сучасної інфекційної патології та гепатології в Україні, і в інших країнах світу [1, 5, 35]. Класичне лікування ХВГС включає введення інтерферонів (ІФН), в тому числі пегільованих, по 3 млн МО 3 рази на тиждень протягом 9-12 місяців поспіль (так званий «золотий стандарт терапії») [2, 33]. Разом з тим більшість дослідників вважає доцільним додатково до інтерферонотерапії призначати протівірусні препарати (зокрема рибавірін), що підвищує ефективність лікування та зменшує кількість випадків ХВГС, резистентних до даної терапії [15, 29]. В той же час клінічний досвід показує, що при тривалій інтерферонотерапії суттєво підвищується ймовірність виникнення ускладнень та небажаних побічних ефектів у вигляді тромбоцитопенії, лейкопенії, геморагічних васкулітів, депресії та інш. [18, 30]. Вважають, що вказані побічні ефекти інтерферонотерапії переважно пов'язані з виникненням аутоімунних реакцій та формуванням при цьому антитіл до рекомбінантних ІФН, які тривало вводять хворим на ХВГС [32].

Так, дослідження Кокранівської спілки доказової медицини, дозволили встановити, що поряд з поліпшенням результатів лікування ХВГС, використання пегільованих ІФН призводить до суттєвого збільшення частоти ускладнень інтерферонотерапії та в результаті цього – до зменшення прихильності хворих до подальшого лікування [18, 34]. Важливою обставиною є також той факт, що тривале введення у високих дозах рекомбінантних ІФН за законом зворотного зв'язку істотно пригнічує продукцію власних ендогенних ІФН в організмі хворого, що зберігається і після відміни парентерального введення препаратів ІФН [13]. Разом з тим залишаються недостатньо вивченими імунологічні зміни, які виникають при тривалому перебігу ХВГС, в тому числі з наявністю супутньої патології гепатобілярної системи (стеатоз печінки, хронічний холецистит, холестероз жовчного міхура), що характерно для більшості хворих на ХВГС [7, 12, 17].

Наше попереднє вивчення імуного статусу хворих ХВГС, у тому числі з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) або холестерозом жовчного міхура дозволили встановити, що в таких пацієнтів закономірно виникають вторинні імунодефіцитні стани (ВІДС), які характеризуються порушеннями клітинної ланки імунітету, підвищенням вмісту у сироватці крові рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), переважно за рахунок найбільш патогенних середньо- та дрібномолекулярних фракцій, зниженням активності макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) на тлі дисбалансу цитокінового профілю крові (ЦПК) з переважним підвищенням вмісту у сироватці крові рівня прозапальних цитокінів (ЦК) - ІЛ-1 β , ФНП α та порушенням продукції ЦК мононуклеарами периферійної крові пацієнтів [14, 19-21].

На наш погляд, використання високих доз і надмірно тривалих курсів лікування рекомбінантними ІФН саме по собі не завжди достатньо обгрунтовано. Воно спрямоване тільки на вірусний агент і ставить своїм завданням пригнічення його реплікації, але зовсім не враховує особливості імуного статусу організму хворого, на фоні якого здійснюється таке лікування [30]. Відомо, що при всіх хронічних інфекційних захворюваннях в основі феномена хронізації хвороби, тісно пов'язаної з проблемою вірусної (або бактеріальної) персистенції, в основі патогенезу лежить саме зміна (найбільш часто - зниження) імуноної реактивності організму [4] і ХВГС тут не є виключенням. Така думка підкреслюється і іншими авторами, які вивчали цю проблему [12, 17, 18].

Виходячи з цього, нами були розроблені раціональні підходи до лікування та медичної реабілітації хворих на ХВГС з хронічною патологією жовчного міхура (ЖМ), спрямовані на відновлення показників імуного гомеостазу [30]. Аналогічні погляди на перспективність використання імуномодуляторів в терапії ХВГС як удосконалення стандартного підходу до лікування хворих з даною патологією печінки, висловлюють і інші автори [18].

При розробці конкретних методів лікування хворих на ХВГС з використанням імуноактивних препаратів наша увага була звернена на сучасні препарати на основі дріжджової РНК, які використовуються в клінічній практиці як імуномодулятори при лікуванні хронічних та рецидивуючих інфекційних захворювань [7]. Одним з найбільш ефективних препаратів цього ряду є протівірусний препарат нуклекс, який володіє протирапальною та імуномодулюючою активністю [9]. Субстанція, з якої виробляється нуклекс, складається з особливо чистого, гомогенного олігорибонуклеотиду без домішок ДНК, білку та полісахаридів. В результаті температурного процесінгу відбувається зміна конформації молекули олігорибонуклеотиду, яка призводить до набуття специфічної протівірусної активності, що стабільно зберігається протягом тривалого часу [24]. Нуклекс володіє мембраностабілізуючою дією; стимулює процеси клітинного метаболізму, посилює біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів; підвищує міотичну активність клітин кісткового мозку [25, 26]. На експериментальних моделях було встановлено, що нуклекс також володіє потужною протівірусною дією до широкого кола вірусів, зокрема проти вірусів гепатитів та простого герпесу [23]. В обмежених клінічних дослідженнях було показано ефективність використання нуклексу у хворих на ХВГС, причому перспективним вважають використання нуклексу при монотерапії хворих на гепатит С з початковим низьким рівнем вірусного навантаження НСВ (<800 000 МО/мл) в добовій дозі 1,5 г [6]. Відомо також робота щодо застосування нуклексу для підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гепатит С та ВІЛ-інфекцію [3, 16].

Виходячи з цього, ми вважали перспективним провести комплексні клініко-імунологічні дослідження ефективності використання нуклексу у хворих на ХВГС, у тому числі в яких встановлено наявність супутнього ХНХ у фазі нестійкої ремісії, та внаслідок цього мали місце чітко виражені зміни з боку імунних показників, у тому числі ЦПК.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до сумісного плану науково-дослідних робіт (НДР) Інституту молекулярної біології та генетики НАН України та ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР: «Клініко-патогенетична характеристика хронічного вірусного гепатиту С на тлі вторинних імунodefіцитних станів, лікування та медична реабілітація» (№ держреєстрації 0108U004716).

Метою роботи було вивчення ефективності сучасного противірусного та імуноактивного препарату нуклекс при лікуванні хворих на ХВГС.

Матеріали і методи. Під наглядом перебувало 108 хворих на ХВГС у фазі загострення у віці від 22 до 50 років, у тому числі 59 чоловіків (54,6%) та 49 жінок (45,4%). Тривалість захворювання на ХВГС, за даними анамнезу, становила від 3 до 6 років. З числа обстежених були виключені особи, які зловживають алкоголем і приймають наркотики, з урахуванням негативного впливу цих чинників на імунний статус і клінічний перебіг захворювання. Діагноз ХВГС у всіх обстежених поставлений на основі клініко-біохімічних, інструментальних (сонографічне дослідження органів черевної порожнини) даних і результатів ІФА з обов'язковим підтвердженням ПЛР. При цьому критеріями включення до дослідження хворих на ХВГС була наявність анти-НСV в сироватці, які визначалися методом ІФА з високою їх концентрацією, наявністю НCV РНК при постановці ПЛР з вірусним навантаженням, що перевищувало 150×10^3 копій/мл сироватки і не менше, ніж чотириразове підвищення активності сироваткової АлАТ (тобто 2,7 ммоль/л·год і вище). Пункційна біопсія печінки з подальшим морфологічним вивченням біоптатів здійснювалося вибірково у 28 пацієнтів з їх згоди для уточнення характеру патологічного процесу в печінковій паренхімі.

При проведенні генотипування вірусу у обстежених хворих на ХВГС було встановлено, що основним генотипом НCV був перший (1), наявність якого відзначено у 74 пацієнтів (68,5%), з них у 36 хворих (33,3%) виявлено генотип 1b. Генотип 2 НCV виявлено у 8 пацієнтів (7,4%), генотип 3 - у 22 (20,4%). У 4 пацієнтів (3,7%) генотип НCV не був встановлений. При кількісному визначенні ПЛР вірусного навантаження встановлено, що у 43 хворих (39,8%) його рівень склав 150×10^3 до 500×10^3 копій НCV-РНК/мл сироватки, у 37 хворих (34,3%) - 500×10^3 до 1×10^6 копій НCV-РНК/мл, у 27 пацієнтів (25,0%) - від 1 до 2×10^6 копій і у 1 хворого (0,9%) - більше 2×10^6 копій НCV-РНК/мл сироватки.

Відзначено, що в цілому зі збільшенням інтенсивності вірусного навантаження відзначалося і підвищення вираження клініко-біохімічних порушень у хворих. Так, у пацієнтів з вірусним навантаженням більше 1×10^6 копій НCV-РНК/м, активність сироваткової АлАТ становила від 3,9 до 5,2 ммоль/л·год, тобто спостерігалось перевищення норми даного показника в 5,7 - 7,6 рази, в клінічному плані зазначалося наявність виражених асте-

нічних, астено-невротичних або астено-депресивних розладів, гепатоспленомегалії, тенденції до схуднення за останні місяці хвороби, зниження тургору шкіри тощо.

Для виключення аутоімунного гепатиту досліджували титр антинуклеарних антитіл (ANA) в крові хворого. В цілому ANA виявлені у 77 хворих (71,3%), у тому числі в титрі 1:80 - у 23 пацієнтів (21,3%), 1:160 - 55 пацієнтів (50,9%), що свідчило про наявність у хворих аутоімунного компонента. У тих окремих випадках, коли титр ANA становив 1:320 і вище, цих пацієнтів виключали з даного клінічного дослідження. При морфологічному дослідженні біоптатів печінки у 28 хворих встановлена типова патогістологічна картина ураження печінкової паренхіми, яка характеризувалася наявністю вогнищ некрозів гепатоцитів, лімфоцитарною інфільтрацією портальних трактів і їх фіброзу різного ступеня вираженості.

За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини в обстежених хворих встановлено збільшення розмірів печінки та селезінки, посилення лунощільності печінки, та в більшості випадків її нерівномірна лунощільність, іноді розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків. У частини хворих було також встановлено потовщення стінки ЖМ, переважно в межах 3-6 мм, в деяких пацієнтів хворих - двокоонтурність його стінки, нерідко відмічалася деформація ЖМ спайками або перетинками, наявність у порожнині ЖМ концентрованої жовчі (біліарного сладжу) та мікролітів.

Для реалізації мети дослідження обстежені пацієнти були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю, загальною тривалістю хвороби та частотою загострень ХВГС за останній календарний рік - основну (56 осіб) та зіставлення (52 хворих). В обох групах призначали препарати α -2 β рекомбінантного ІФН (віферон або лаферобіон). Віферон або лаферобіон вводили у вигляді ректальних свічок по 1 млн. МО 3 рази на день протягом 20 - 25 днів (до стійкого зниження активності АлАТ), потім по 1 млн. МО 1 раз на день до виписки із стаціонару, в подальшому по 1 млн МО 2 рази на тиждень протягом 3 місяців. При такому методі введення препаратів ІФН в жодному випадку не відмічалось їхнього негативного впливу на картину крові а також інших несприятливих побічних ефектів. Крім того, хворі основної групи додатково отримували сучасний противірусний препарат нуклекс по 2 капсули (0,5 г) 3 рази на день, тобто в добовій дозі 1,5 г протягом 3 місяців поспіль. При цьому обов'язково вивчали чутливість імунокомпетентних клітин обстежених хворих до нуклексу у концентрації 10^{-4} у тестах Е-РУК та адгерентності [10]. Введення нуклексу проводили у тих випадках, якщо ступінь підвищення кількості Е-РУК (Т-лімфоцитів) та А-клітин (моноцитів/макрофагів) після обробки розчином нуклексу підвищувалося не менш як 15 % [10]. Хворі групи зіставлення жодного імуноактивного препарату не вживали.

Крім загальноприйнятих біохімічних досліджень уніфікованими методами [27], всім хворим, які перебували під наглядом, проводили спеціальне імунологічне дослідження, що включає вивчення показників фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ), які характеризують функціональний стан МФС. В якості основного методу вивчення показників МФС застосовували визначення ФАМ периферійної крові чашечковим методом [28]; при

цьому в якості тест-об'єкту використовували живу добову культуру Staph. aureus, штам 505. Підраховували наступні показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ) – кількість поглинутих бактеріальних клітин на 1 моноцит, фагоцитарний індекс (ФІ) – відсоток моноцитів, які приймають участь у фагоцитарній реакції, індекс атракції (ІА) – число мікробних клітин, фіксованих на 100 моноцитах і індекс перетравлення (ІП) – відсоток перетравлених мікробних клітин від загального їх числа, поглинутих 100 моноцитами [4]. У хворих, що знаходилися під наглядом, вивчали також концентрацію про-і протизапальних ЦК в сироватці крові методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імуноферментному аналізаторі PR 2100. Концентрацію ЦК (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) в крові визначали за допомогою сертифікованих в Україну реагентів виробництва ТОВ "Протеиновый контур" (ProCon) (РФ - СПб) - ProCon IL1 β (IL-1 β), ProCon TNF α (TNF α), ProCon IL2 (IL-2), ProCon IL4 (IL-4), ProCon IL6 (IL-6), ProCon IL10 (IL-10) у відповідності до інструкцій фірми-виробника [22]. Слід підкреслити, що усі обстежені хворі постійно мешкали в умовах великого промислового регіону Донбасу, переважно поблизу джерел екологічного забруднення довкілля (великих підприємств гірнорудної, металургійної, коксохімічної, хімічної або машинобудівної індустрії) та тому підлягали негативному впливу хімічно шкідливих речовин (ксенобіотиків), які містяться у відходах вказаних підприємств, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я та імунні показники [11].

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600 з допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, при цьому враховували принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [31].

Результати та їх обговорення. При проведенні клінічних спостережень було встановлено, що до початку лікування в обстежених хворих на ХВГС в більшості випадків відмічалась наявність загальної слабкості, нездужання, підвищеної стомлюваності, зниження працездатності та емоційного тону. Нерідко також мали місце скарги на зниження апетиту, порушення сну у вигляді пізнього засинання, раннього прокидання, поверхневого неспокійного сну, що не дає почуття ранкової свіжості, часто з наявністю страхітливих сновидінь; підвищену дратівливість, значну емоційну лабільність, експлозивність, що приводило до конфліктів на роботі, в сім'ї та побуті. Майже третина хворих скаржилася на почуття тривоги, якихось безпри-

чинних страхіть, що обумовлювало в цілому наявність у таких хворих тужливо-тривожного настрою. Більш ніж у половини хворих був постійний або нападopodobний дифузний головний біль без чіткої локалізації, що періодично виникав, особливо при розумовому навантаженні, нерідко також відмічалось запаморочення. Зі скарг, що мали безпосередньо відношення до патології печінки, треба відмітити тяжкість у правому підребер'ї, гіркоту, іноді металевий присмак у роті. В обстежених нами хворих нерідко відмічалась субіктеричність склер, частіше по периферії, наявність блакитного кольору склер (ознака Високовича), помірно виражена пальмарна еритема, мармуровість кистей (частіше долонь) та передпліч, матовість нігтьових лож, ціаноз нігтів, телеангіоектазії (як правило, в невеликій кількості), розширення дрібних венозних судин на шкірі бокових поверхонь тулуба, в окремих випадках також на обличчі. Язик у всіх обстежених був щільно обкладений білим або брудним жовтуватим нальотом. Як правило, відмічалась помірна гепатомегалія: печінка виступала на 2-4 см з-під реберного краю, ущільнена; край печінки був частіше тупий, заокруглений, чутливий при пальпації. Селезінка в більшості випадків пальпувалася нижнім полюсом у положенні хворого на правому боці або в положенні стоячи. Таким чином, в клінічному плані у хворих на ХВГС в період загострення або нестійкої ремісії хронічного патологічного процесу в печінці відмічалось поєднання диспептичного, больового, гепатоспленомегалічного, астено-невротичного або астено-депресивного симптомокомплексів.

При біохімічному обстеженні хворих встановлено, що до початку лікування була характерна наявність помірної гіпербілірубінемії, переважно за рахунок підвищення фракції прямого білірубіну, гіпертрансфераземії, збільшення показника тимолової проби; у частини хворих виявлені біохімічні ознаки помірно вираженого внутрішньопечінкового холестази, які характеризувалися підвищенням активності екскреторних ферментів (ЛФ та ГГТП), концентрації у крові холестерину та β -ліпопротеїдів. У клінічному плані наявність холестази в обстежених хворих була відносно малосимптомною, лише у поодиноких пацієнтів мав місце помірно виражений свербіж шкіри. Біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, до початку проведення лікування в обох обстежених групах суттєво не відрізнялися, що свідчить про однотиповість виявлених зсувів в основній групі та групі зіставлення.

При проведенні імунологічного обстеження було встановлено, що у хворих на ХВГС до початку лікування у осіб обох груп (основній та зіставлення) мали місце однотипові зміни з боку показників ФАМ (табл. 1).

Таблиця 1. Показники ФАМ у хворих на ХВГС до початку лікування (M \pm m)

| Показники ФАМ | Норма | Групи хворих на ХВГС | | P |
|---------------|----------------|----------------------|--------------------|------|
| | | основна (n=56) | зіставлення (n=52) | |
| ФІ, % | 26,2 \pm 1,2 | 14,4 \pm 1,3*** | 14,7 \pm 1,1*** | >0,1 |
| ФЧ | 4,0 \pm 0,02 | 2,2 \pm 0,1** | 2,3 \pm 0,15** | >0,1 |
| ІА, % | 14,8 \pm 0,3 | 11,0 \pm 0,6* | 11,3 \pm 0,5* | >0,1 |
| ІП, % | 25,0 \pm 1,5 | 12,3 \pm 0,8*** | 12,8 \pm 0,7*** | >0,1 |

Примітки: в табл. 1-4 достовірність різниці відносно норми: * - при P < 0,05 ** - P < 0,01 *** - P < 0,001; стовпчик P - достовірність розбіжностей між відповідними по-показником основної групи і групи зіставлення.

Так, у осіб, що знаходилися під наглядом, було встановлено суттєве зниження показників ФАМ, а

саме ФІ в основній групі – в середньому в 1,82 рази відносно норми (відповідно до (14,4 \pm 1,3)%) при

нормі $26,2 \pm 1,2\%$; $P < 0,01$), в групі зіставлення - в 1,78 рази ($14,7 \pm 1,1\%$; $P < 0,01$), ФЧ було знижено в 1,81 рази в основній групі хворих ($2,2 \pm 0,1$ при нормі $4,0 \pm 0,02$; $P < 0,01$), та в 1,74 рази в групі зіставлення ($2,3 \pm 0,15$ при нормі $4,0 \pm 0,02$; $P < 0,01$), ІА був помірно знижений – в основній групі хворих в 1,35 рази ($11,0 \pm 0,6\%$ при нормі $14,8 \pm 0,3\%$; $P < 0,05$), у групі зіставлення – в 1,31 рази ($11,3 \pm 0,5\%$; $P < 0,05$). У той же час було відмічене суттєве зменшення ІІІ, що свідчить про незавершеність процесу фагоцитозу – в основній групі в

2,03 рази ($12,3 \pm 0,8\%$ при нормі $25,0 \pm 1,5\%$; $P < 0,001$), у групі зіставлення – в 1,95 рази ($12,8 \pm 0,7\%$; $P < 0,001$).

До початку проведення лікувальних заходів у хворих на ХВГС, що знаходилися під наглядом, при імунологічному дослідженні були також встановлені вірогідні порушення з боку проаналізованих показників ЦПК, які принципово заключалися у суттєвому підвищенні вмісту у сироватці крові концентрації прозапальних ЦК (ІІ-1 β ,) (табл. 2).

Таблиця 2. ЦПК хворих на ХВГС до початку лікування (М \pm m)

| Показники | Норма | Групи хворих на ХВГС | | P |
|----------------------|-----------------|----------------------|--------------------|-------|
| | | основна (n=56) | зіставлення (n=52) | |
| ІІ-1 β , пг/мл | 18,8 \pm 1,2 | 47,5 \pm 1,8*** | 46,9 \pm 1,9*** | >0,05 |
| TNF α , пг/мл | 39,6 \pm 2,2 | 73,4 \pm 2,6*** | 73,0 \pm 1,9*** | >0,05 |
| ІІ-2, пг/мл | 20,8 \pm 2,1 | 43,9 \pm 2,1*** | 43,4 \pm 2,0*** | >0,05 |
| ІІ-4, пг/мл | 47,2 \pm 1,6 | 58,3 \pm 1,4* | 57,9 \pm 1,3* | >0,05 |
| ІІ-6, пг/мл | 22,7 \pm 1,6 | 39,5 \pm 1,9* | 39,1 \pm 2,0* | >0,05 |
| ІІ-10, пг/мл | 17,2 \pm 1,3 | 22,8 \pm 1,3* | 22,6 \pm 1,1* | >0,05 |
| ІІ-1 β /ІІ-10 | 1,09 \pm 0,04 | 2,08 \pm 0,19*** | 2,07 \pm 0,2*** | >0,05 |
| TNF α /ІІ-10 | 2,3 \pm 0,03 | 3,22 \pm 0,07** | 3,23 \pm 0,09** | >0,05 |
| ІІ-2/ІІ-4 | 0,44 \pm 0,03 | 0,75 \pm 0,04** | 0,75 \pm 0,05** | >0,05 |

Так, в основній групі концентрація ІІ-1 β до початку лікування перевищувала значення норми в середньому в 2,53 рази ($P < 0,001$), складаючи при цьому в середньому ($47,5 \pm 1,8$) пг/мл, а в групі зіставлення - в 2,49 рази ($P < 0,001$), рівняючись при цьому в середньому ($46,9 \pm 1,9$) пг/мл. Рівень TNF α в сироватці крові був вище норми в осіб основної групи в 1,85 рази ($P < 0,001$) і досягав значення в середньому ($73,4 \pm 2,6$) пг/мл, а у пацієнтів групи зіставлення - в 1,84 рази ($P < 0,001$), дорівнюючи ($73,0 \pm 1,9$) пг/мл. Концентрація ІІ-2 до початку проведення лікування була збільшена в середньому в 2,11 рази відносно норми в основній групі і становила ($43,9 \pm 2,1$) пг/мл; в групі зіставлення - в 2,08 рази і дорівнювала ($43,4 \pm 2,0$) пг/мл ($P < 0,001$). Рівень ІІ-4 у пацієнтів основної групи до початку проведення терапії становив в середньому ($58,3 \pm 1,4$) пг/мл, що перевищувало норму даного показника в середньому в 1,24 рази ($P < 0,05$). У групі зіставлення концентрація ІІ-4 до початку лікування перевищувала значення норми для даного показника в середньому в 1,23 рази ($P < 0,05$) і становила при цьому ($57,9 \pm 1,3$) пг/мл. На момент першого обстеження концентрація в сироватці крові ІІ-6 у хворих на ХВГС, що знаходилися під наглядом, була збільшена в середньому в 1,74 рази в основній групі ($P < 0,001$) і становила при цьому ($39,5 \pm 1,9$) пг/мл, у групі зіставлення кратність підвищення цього показника становила 1,72 рази відносно норми ($P < 0,001$) і він дорівнював ($39,1 \pm 2,0$) пг/мл. Вміст ІІ-10 до початку лікування був збільшений в 1,33 рази відносно норми, складаючи ($22,8 \pm 1,3$) пг/мл в основній групі і в 1,31 рази в групі зіставлення, дорівнюючи ($22,6 \pm 1,1$) пг/мл ($P < 0,05$). Коефіцієнти, що відображають співвідношення ЦК в сироватці крові з прозапальною та протизапальною активністю до початку лікування були підвищеними - в основній групі коефіцієнт ІІ-1 β /ІІ-10 збільшувався відносно норми в середньому в 1,91 рази ($P < 0,001$), в групі зіставлення - в 1,9 рази ($P < 0,001$), TNF α /ІІ-10 - відповідно в середньому в 1,4 рази в основній групі ($P < 0,01$) і в 1,41 рази -

у групі зіставлення ($P < 0,01$), ІІ-2/ІІ-4 - в 1,7 рази в основній групі та в групі зіставлення ($P < 0,001$). Таким чином, в обох групах обстежених хворих ХВГС до початку лікування спостерігалось значне збільшення концентрації в сироватці крові прозапальних ЦК на тлі незначного підвищення рівня протизапальних ЦК.

Проведення динамічного нагляду за обстеженими хворими дозволило встановити, що в основній групі, яка отримувала лікування із застосуванням нуклексу, поступово відмічалось покращення самопочуття хворих. Воно характеризувалось зменшенням загальної слабкості та нездужання, підвищенням емоційного тону хворих та їхнього настрою. Було встановлено, що в основній групі хворих у більшості випадків загальний стан хворих суттєво покращився: зникли загальна слабкість та нездужання, покращилися сон та апетит, ліквідувалась жовтяниця, зменшився наліт на язичку. Встановлено також поступове зменшення розмірів печінки та селезінки, край печінки при пальпації був не болючий, симптоми Кера та Ортнера – негативними. Поряд з позитивною динамікою клінічних показників, в обстежених пацієнтів основної групи (які отримували нуклекс) відмічалось відновлення функціонального стану печінки, що проявлялося нормалізацією рівня білірубину, АЛАТ, АсАТ, активності екскреторних ферментів (ЛФ та ГГТП), концентрації у крові холестерину та β -ліпопротеїдів.

При повторному імунологічному обстеженні хворих, що були під наглядом після завершення лікування було встановлено, що в основній групі хворих на ХВГС відмічається чітка тенденція до нормалізації імунологічних показників, а саме підвищення ФІ до ($25,5 \pm 1,6\%$), ФЧ – до $3,9 \pm 0,03$, ІА – до ($14,6 \pm 0,25\%$), ІІІ - ($24,5 \pm 1,5\%$), тобто до нижньої межі норми (табл. 3).

Отже, отримані дані свідчать про позитивний вплив нуклексу на вивчені показники ФАМ. У групі зіставлення, хворі якої отримували лише загальноприйнятні препарати, позитивна динаміка показників, які характеризують функціональний стан МФС, а саме ФАМ однак суттєво менш ви-

ражена, ніж у хворих основної групи (див. табл. 3). У пацієнтів, які отримували лише загальноприйняте лікування ХВГС, на момент завершення курсу терапії ФІ залишався вірогідно нижче норми у 1,42 рази та нижче відповідного показника у осіб основної групи в 1,3 рази, складаючи при цьому (18,5±1,0)%; ФЧ складало в середньому 3,0±0,04, що було менше значення норми у середньому в 1,33 рази та відповідного показника у основній групі в 1,3 рази; ІА на момент завершення лікування із застосуванням загаль-

ноприйнятих засобів складав (12,4±0,2)%, що було однак все ж таки менш норми та відповідного показника у основній групі в 1,2 рази; ІІ залишався вірогідно нижче норми у 1,52 рази та нижче відповідного показника у осіб основної групи в 1,48 рази, складаючи при цьому (16,5±1,3)%. Таким чином, після завершення лікування у хворих групи зіставлення зберігалися вірогідні розбіжності низки вивчених показників МФС стосовно як норми, так і відповідних показників у основній групі обстежених.

Таблиця 3. Показники ФАМ у хворих на ХВГС після лікування (M±m)

| Показники ФАМ | Норма | Групи хворих на ХВГС | | P |
|---------------|----------|----------------------|--------------------|-------|
| | | основна (n=56) | зіставлення (n=52) | |
| ФІ, % | 26,2±1,2 | 25,5±1,6 | 18,5±1,0* | <0,05 |
| ФЧ | 4,0±0,02 | 3,9±0,03 | 3,0±0,04* | <0,05 |
| ІА, % | 14,8±0,3 | 14,6±0,25 | 12,4±0,2* | <0,05 |
| ІІ, % | 25,0±1,5 | 24,5±1,5 | 16,5±1,3** | <0,05 |

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення курсу лікування було встановлено, що в основній групі спостерігалася позитивна динаміка проаналізованих по-

казників ЦПК, при цьому на момент завершення терапії відзначалося зниження проаналізованих прозапальних ЦК до верхньої межі норми (табл. 4).

Таблиця 4. ЦПК хворих на ХВГС після лікування (M±m)

| Показники | Норма | Групи хворих на ХВГС | | P |
|--------------|-----------|----------------------|--------------------|-------|
| | | основна (n=56) | зіставлення (n=52) | |
| ІL-1β, пг/мл | 18,8±1,2 | 19,2±1,3 | 36,9±1,7** | <0,01 |
| TNFα, пг/мл | 39,6±2,2 | 41,1±1,5 | 59,6±1,8** | <0,05 |
| ІL-2, пг/мл | 20,8±2,1 | 21,3±1,7 | 35,5±1,9** | <0,05 |
| ІL-4, пг/мл | 47,2±1,6 | 47,8±1,4 | 55,1±1,3* | =0,05 |
| ІL-6, пг/мл | 22,7±1,6 | 23,2±1,7 | 35,7±1,5 | <0,05 |
| ІL-10, пг/мл | 17,2±1,3 | 17,5±1,2 | 19,7±1,1* | >0,05 |
| ІL-1β/ІL-10 | 1,09±0,04 | 1,1±0,04 | 1,87±0,02* | <0,01 |
| TNFα/ІL-10 | 2,3±0,03 | 2,35±0,05 | 3,02±0,03* | <0,01 |
| ІL-2/ІL-4 | 0,44±0,03 | 0,45±0,03 | 0,64±0,02* | <0,05 |

У пацієнтів групи зіставлення спостерігалось суттєво менша тенденція до відновлення показників ЦПК, тому після завершення курсу лікування у обстежених цієї групи показники ЦПК суттєво відрізнялися як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи. Так, рівень ІL-1β у сироватці крові хворих групи зіставлення дорівнював в цей період обстеження в середньому (36,9±1,7) пг/мл, що все ж таки було вище відповідного показника норми в 1,96 разів і в 1,92 рази більше аналогічного показника в основній групі пацієнтів (P<0,01), концентрація TNFα складала на момент завершення лікування (59,6±1,9) пг/мл, але при цьому залишалася в 1,51 рази вище норми і в 1,45 рази більше відповідного показника в основній групі осіб (P<0,01), рівень ІL-2 досягав значення (35,5±1,9) пг/мл, але при цьому залишався в 1,71 рази вище норми і в 1,67 рази більше відповідного показника в основній групі осіб (P<0,01), концентрація ІL-4 на момент завершення курсу лікування залишалася вище нормальних значень в 1,2 рази і в 1,15 разів вище відповідного показника в основній групі (P<0,05), рівень ІL-6 дорівнював (35,7±1,5) пг/мл і був при цьому в 1,57 рази вище норми і в 1,54 рази більше аналогічного показника в основній групі; зміст ІL-10 в сироватці крові складав (19,7±1,1) пг/мл і при цьому залишався в 1,14 рази вище норми і в 1,13 рази більше відповідного показника в основній групі (P<0,05), коефіцієнт ІL-1β/ІL-10 у хворих групи зіставлення на момент

завершення курсу становив 1,87±0,02, що було в 1,71 рази більше норми і в 1,7 рази вище аналогічного показника в основній групі (P<0,01); коефіцієнт TNFα/ІL-10 зменшувався до 3,02±0,03, але при цьому залишався в 1,31 рази більше норми та в 1,29 рази вище аналогічного показника у основній групі хворих (P<0,05), коефіцієнт ІL-2/ІL-4 становив 0,64±0,02, що було в 1,45 рази вище норми і в 1,42 рази більше аналогічного показника в основній групі (P<0,05). Таким чином, як видно з отриманих даних, у осіб групи зіставлення, незважаючи на позитивну динаміку, нормалізації вивчених показників на момент завершення курсу лікування ЦПК не відбувалося.

Порівняння вірусного навантаження у хворих на ХВГС в динаміці лікування дозволило встановити, що в основній групі (яка отримувала нуклекс) суттєво зменшилася кількість хворих з високим рівнем вірусного навантаження, при цьому повністю були відсутні пацієнти з цим показником більш 1,0x10⁶ (табл. 5). Переважали хворі з мінімальним ступенем вірусного навантаження в межах (150-499)x10³, які складали 78,6% від загальної кількості хворих основної групи, при цьому у 6 осіб (10,7%) основної групи на момент завершення терапії наявність HCV виявлено не було (табл. 5).

В групі зіставлення, яка не отримувала імуноактивних препаратів, частота виявлення хворих з вірусним навантаженням 500x10³ та більш складала 48,1%, що було в 4,5 рази більш, ніж серед паціє-

ентів основної групи ($P < 0,01$). При цьому у 17,3% випадків вірусне навантаження в обстежених хворих групи зіставлення складало $(1,05-2,0) \times 10^6$, в той час як в основній групі ця градація навантаження HCV була повністю відсутня. У групі зіставлення пацієнтів без вірусної навантаження після 3-місячного курсу лікування не було виявлено. Це свідчить, що проведення лікування із застосуван-

ням нуклексу сприяє суттєвому зменшенню вірусного навантаження у хворих на ХВГС, що підтверджує протівірусну дію вказаного препарату. Встановлено, що у хворих з генотипом HCV 1b, який за даними багатьох дослідників резистентний до інтерферонотерапії, призначення нуклексу сприяє покращенню результатів лікування та зменшенню резистентності до терапії, що проводиться.

Таблиця 5. Вірусне навантаження у хворих на ХВГС в динаміці лікування

| Вірусне навантаження | До лікування | | Після лікування | |
|-------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| | основна (n=56) | зіставлення (n=52) | основна (n=56) | зіставлення (n=52) |
| Відсутність віруса | 0 | 0 | 6/10,7 | 0 |
| $(150-499) \times 10^3$ | 22/39,3 | 21/40,4 | 44/78,6 | 27/51,9 |
| $500 \times 10^3 - 1,0 \times 10^6$ | 19/33,9 | 18/34,6 | 6/10,7 | 16/30,8 |
| $(1,05-2,0) \times 10^6$ | 14/25,0 | 13/25,0 | 0 | 9/17,3 |
| $2,05 \times 10^6$ та більш | 1/2,0 | 0 | 0 | 0 |

Отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним та перспективним застосування сучасного протівірусного препарату нуклексу у комплексі лікування хворих на ХВГС. Встановлено, що використання нуклексу сприяє відновленню функціонального стану МФС та нормалізації ЦПК пацієнтів з даною патологією, що має патогенетичне значення в плані відновлення показників імунологічного гомеостазу, що забезпечує зменшення подальшого прогресування хронічного патологічного процесу в паренхімі печінки хворих на ХВГС.

Висновки:

Клінічна картина ХВГС характеризувалася поєднанням астено-невротичного або астено-депресивного, диспептичного та гепатобіліарного симптомокомплексів, а також порушеннями з боку біохімічних показників щодо функціонального стану печінки (помірна гіпербілірубінемія, підвищення вмісту прямого, гіпертрансфераземія, у частини хворих – підвищення активності екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП, показника тимолової проби тощо).

До початку лікування у хворих на ХВГС відмічалися суттєві розлади з боку імунологічних показників, які характеризують стан МФС, а саме зниження ФІ, ФЧ, ІА та особливо ІІ ФАМ, що свідчить про незавершеність процесів фагоцитозу та пригнічення функціонального стану макрофагально-моноцитарної ланки імунітету. Так, ФІ в основній групі був знижений у середньому в 1,82 рази відносно норми, у групі зіставлення - в 1,78 рази, ФЧ в основній групі хворих - в середньому в 1,81 рази, у групі зіставлення - в 1,74 рази, ІА в основній групі - в середньому в 1,35 рази, у групі зіставлення - в 1,31 рази, ІІ в основній групі був нижче норми у середньому в 2,03 рази, у групі зіставлення - в 1,95 рази.

У хворих на ХВГС до початку лікування виявлено суттєве підвищення рівня прозапальних ЦК (TNF α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6) в сироватці крові, при цьому рівень протизапальних ЦК змінювався незначно. Так, в основній групі концентрація ІЛ-1 β в сироватці крові перевищувала значення норми в середньому в 2,53 рази, а в групі зіставлення - в 2,49 рази; рівень TNF α в цей період обстеження перевищував норму в осіб основної групи в 1,85 рази, а в осіб групи зіставлення - в 1,84 рази, рівень ІЛ-2 - в 2,11 рази в основній групі і в 2,08 рази в групі зіставлення; концентрація ІЛ-6 збільшувалася відносно норми в середньому в 1,74 рази, а у групі

зіставлення - в 1,72 рази; рівень ІЛ-4 в крові був збільшений в середньому в 1,24 рази в основній групі, а в групі зіставлення - в 1,23 рази відносно норми; концентрація ІЛ-10 в крові збільшувалася в 1,33 рази відносно норми в основній групі і в 1,31 рази в групі зіставлення. Таким чином, до початку лікування у хворих на ХВГС відзначалися суттєві порушення показників ЦПК.

Встановлено, що до початку лікування пацієнтів з наявністю ХВГС коефіцієнти, які відображають співвідношення ЦК в сироватці крові з прозапальною та протизапальною активністю, були підвищеними: в основній групі коефіцієнт ІЛ-1 β /ІЛ-10 був збільшений в 1,91 разів відносно норми, в групі зіставлення - в 1,90 рази, коефіцієнт TNF α /ІЛ-10 - відповідно в середньому в 1,4 рази в основній групі і в 1,41 рази - в групі зіставлення, коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-4 - в 1,7 рази в основній групі і в групі зіставлення; в цілому отримані дані свідчать про переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

Використання у комплексі лікування хворих на ХВГС сучасного протівірусного препарату нуклексу обумовило позитивну динаміку клінічних показників та поліпшення в них функціонального стану печінки, а у патогенетичному плані - нормалізацію показників МФС і ЦПК та, виходячи з цього, в цілому сприяло прискоренню досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії хронічної патології печінки.

У хворих групи зіставлення, які в комплексі лікування отримували лише загальноприйняте лікування, також мала місце позитивна динаміка вивчених показників, але суттєво менша ніж в хворих основної групи. Так, у хворих групи зіставлення ФІ на момент завершення лікування був нижче норми у середньому в 1,42 рази, ФЧ - в 1,3 рази, ІА - в 1,2 рази, ІІ - в 1,52 рази. Концентрація ІЛ-1 β у хворих групи зіставлення перевищувала норму в 1,96 рази, TNF α - в 1,51 рази, ІЛ-2 - в 1,71 рази, ІЛ-4 - в 1,2 рази, ІЛ-6 - в 1,57 рази, ІЛ-10 - в 1,14 рази, коефіцієнт ІЛ-1 β /ІЛ-10 - в 1,71 рази, TNF α /ІЛ-10 - в 1,31 рази, ІЛ-2/ІЛ-4 - в 1,45 рази. Таким чином, застосування загальноприйнятих засобів лікування не забезпечує повної нормалізації показників імунологічного гомеостазу.

В ході лікування у хворих на ХВГС, що отримували нуклекс, відмічалася суттєва зниження вірусного навантаження, а саме у переважній кількості хворих основної групи (78,6%) після завершення терапії відмічався мінімальний ступінь віру-

сного навантаження в межах $(150-499) \times 10^3$, а в частині хворих, а саме 6 осіб (10,7 %) вірусу взагалі не виявлено. В групі зіставлення на момент завершення терапії із застосуванням загальноприйнятих препаратів кількість хворих з вірусним навантаженням 500×10^3 та більш складала 48,1%, що було в 4,5 рази більш, ніж серед пацієнтів основної групи ($P < 0,01$), при цьому у 17,3% випадків вірусне навантаження в обстежених хворих групи зіставлення складало $(1,05-2,0) \times 10^6$. Це свідчить,

що проведення лікування із застосуванням нуклеосу сприяє суттєвому зменшенню вірусного навантаження у хворих на ХВГС та успішну реалізацію противірусної дії вказаного препарату.

Отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним та перспективним застосування сучасного противірусного препарату нуклеосу у комплексі лікування хворих на ХВГС.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Блюм Х.Е.** Гепатит С: современное состояние проблемы / **Х.Е. Блюм** // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2005. - № 1. – С. 20-24.
2. **Бабак О.Я.** Хронический вирусный гепатит С: достижения и перспективные направления фармакотерапии / **О.Я. Бабак, И.Э. Кушнир** // Сучасна гастроентерологія. – 2004. - № 6 (20). – С. 17 – 24.
3. Вірусно-імунологічні та гематологічні ефекти нуклеосу у ВІЛ-інфікованих осіб / **Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, З.Ю. Ткачук, Р.С. Остяк, Н.В. Васкул** // Інфекційні хвороби – 2011. - № 4 (66). – С.31-34.
4. **Дранник Г.Н.** Клиническая иммунология и алергология / **Г.Н. Дранник**. - [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.
5. Гепатит С: епідеміологія, діагностика, клініка, лікування / **Л.Л. Громашевська, А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський** [та ін.]: методичні рекомендації [2-ге вид.]. – Київ, 2007. – 33 с.
6. Застосування препарату нуклекс в терапії гепатиту С / **З.Ю. Ткачук, Б.М. Дикий, О.Є. Кондрин** [та ін.] // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 200-203.
7. Иммунокорригирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / **А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков, Н.Г. Бычкова**. - Київ: Здоров'я, 1994. - 232 с.
8. **Мороз Л.В.** Імуногенетичний профіль у хворих на хронічний гепатит С / **Л.В. Мороз, І. В. Яцик** // Гепатологія. – 2011. - № 2. – С. 28-33.
9. Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 01.09. 2010 р. Наказом МОЗ України № 752.
10. Определение чувствительности иммунокомпетентных клеток больных к иммунокорригирующим препаратам: методич. рекомендации / **А.Ф. Блюгер, Х.М. Векслер, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин**. – Рига, 1990. – 28 с.
11. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / **И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко** [и др.] // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – 33 – 35.
12. Особенности иммунитета у больных хроническим гепатитом С / **В.В. Макашова, М.А. Яковенко, А.И. Флоряну** [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. - № 2. – С. 58-62.
13. Особенности специфического и неспецифического иммунного ответа при HCV-инфекции / **В.Н. Козько, А.О. Соломенник, А.Е. Бондарь** [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2011. - № 2. – С. 76-81.
14. Патогенетичне значення порушень продукції цитокінів мононуклеарами периферійної крові хворих на хронічний вірусний гепатит С, сполучений із хронічним некалькульозним холециститом / **В.М. Фролов, Н.І. Хомутианська, Я.А. Соцька, І.В. Санжаревська** // Український медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 5. – С. 149 – 154.
15. **Печінка А.М.** Лікування хронічного гепатиту С та фармакоекономіка / **А.М. Печінка** // Ліки України. – 2011. - № 3 (149). – С. 44-48.
16. Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гепатит С та ВІЛ-інфекцію при застосуванні противірусного препарату нуклекс / **Б.М. Дикий, З.О. Ткачук, О.Я. Пришляк** [та інш.]. // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: матер. Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (19-20 травня 2011 р., м. Суми). - Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. – С. 17-18.
17. **Попова Л.Л.** Особенности иммунного ответа у больных хронической HCV-инфекцией / **Л.Л. Попова** // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Том 89, № 5. – С. 633-637.
18. **Романцов М.Г.** Иммуномодуляторы в терапии хронического гепатита С: совершенствование стандартного подхода / **М.Г. Романцов, Н.В. Кремень, Т.В. Сологуб** // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Том 73, № 4. – С. 14-17.
19. **Соцька Я.А.** Показники системи фагоцитуючих макрофагів у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з хронічним вірусним гепатитом С з мінімальним ступенем активності / **Я.А. Соцька** // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2007. – Вип. 1–2 (76–77). – С. 224–234.
20. **Соцька Я.А.** Рівень циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з хронічним вірусним гепатитом С з мінімальним ступенем активності / **Я.А. Соцька** // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2007. – Вип. 3–4 (78–79). – С. 105–117.
21. **Соцька Я.А.** Показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з вірусним гепатитом С мінімального ступеню активності в періоді медичної реабілітації при застосуванні антралю та артіхолу / **Я.А. Соцька** // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2009. – Вип. 3 (90). – С. 96 – 112.
22. Тест системи ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), ProCon TNF α (ФНО α), ProCon IL2 (ИЛ-2), ProCon IL4 (ИЛ-4), ProCon IL6 (ИЛ-6), ProCon IL10 (ИЛ-10) [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
23. **Ткачук З.Ю.** Спосіб лікування запальних захворювань та пов'язаних з ним розладів та спосіб покращення рівня показників крові з використанням очищеного дріжджової РНК. Патент на винахід № 66416. Бюлетень № 5, 2004.

24. **Ткачук З.Ю.** Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії дріжджової РНК *in vivo* та *in vitro* / **З.Ю. Ткачук, В.В. Ткачук, Л.В. Ткачук** // Біополімери і клітина. – 2006. – № 2. – С.109-116.
25. **Ткачук З.Ю.** Вплив препаратів дріжджової РНК на проліферацію стовбурових клітин кісткового мозку мишей при сингенній трансплантації / **З.Ю. Ткачук, Т.Г. Яковенко** // Доповідь НАН України. – 2006. – № 12. – С. 161-166.
26. **Ткачук З.Ю.** Вивчення протизапальної дії препаратів нуклеїнових кислот на моделі агрегації тромбоцитів / **З.Ю. Ткачук, Л.В. Ткачук, В.В. Ткачук** // Вісн. фармакології та фармації. – 2010. – № 5. – С. 44-48.
27. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации // Под ред. **Л.Л. Громашевской**. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
28. **Федяк І.О.** Клініко-економічний аналіз фармакотерапії хворих з хронічними вірусними гепатитами / **І.О. Федяк** // Ліки України. – 2010. - № 1 (140). - С. 40-46.
29. **Фролов В.М.** Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова** // Лабораторное дело. – 1990. – № 9. – С. 27 - 29.
30. **Фролов В.М.** Иммунокоррекция и иммунореабилитация как основа терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / **В.М. Фролов, Н.И. Хомутянская, Я.А. Соцкая** // Иммунология та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 23 – 28.
31. **Юнкеров В.И.** Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / **В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев**. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
32. **Kondo Y.T.** Dysfunction of immune systems and host genetic factors in hepatitis C virus infection with persistent normal ALT / **Y. Kondo, Y. Ueno** // *Hepat Res Treat.* – 2011. - № 6. – P. 14-17.
33. **Pockros P.J.** Drugs in development for chronic hepatitis C: a promising future. **P.J. Pockros** // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2011. - Vol. 11, № 12. – P. 1611-1622.
34. **Poordad F.** Emerging therapeutic options in hepatitis C virus infection / **F. Poordad, V. Khungar** // *Am. J. Manag. Care.* – 2011. - № 4. - P. 123-130.
35. **Schiff E.R.** Diagnosing and treating hepatitis C virus infection / **E.R.Schiff** // *Am. J. Manag. Care.* – 2011. – Vol. 17. – P. 108-115.

Фролов В.М., Соцкая Я.А., Круглова О.В., Ткачук З.Ю. Оцінка ефективності нуклексу в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 1. – С. 157-164.

Проведена оцінка ефективності нуклексу в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС). Встановлено, що проведення лікування із застосуванням сучасного імуноактивного препарату нуклексу сприяє нормалізації показників фагоцитарної активності моноцитів і цитокинового профілю крові, а також суттєвому зменшенню вірусного навантаження у хворих на ХВГС, що свідчить про реалізацію противірусної дії вказаного препарату.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, нуклекс, лікування.

Фролов В.М., Соцкая Я.А., Круглова О.В., Ткачук З.Ю. Оценка эффективности нуклексу в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С // Украинский медицинский альманах. - 2012. - Том 15, № 1. – С. 157-164.

Проведена оценка эффективности нуклекса в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС). Установлено, что проведение лечения с применением современного иммуноактивного препарата нуклекса способствует нормализации показателей фагоцитарной активности моноцитов и цитокинового профиля крови, а также существенному уменьшению вирусной нагрузки у больных ХВГС, что свидетельствует о реализации противовирусного действия указанного препарата.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, нуклекс, лечение.

Frolov V.M., Sotskaya Ya.A., Kruglova O.V., Tkachuk Z.Yu. Estimation of nuclex effectivity at the treatment of the patients with chronic viral hepatitis C // Украинский медицинский альманах. - 2012. - Том 15, № 1. – С. 157-164.

Estimation of nuclex effectivity at the treatment of the patients with chronic viral hepatitis C (CVHC). It is set that treatment with the modern immunoactive preparation nuclex provided normalization of monocytes phagocytic activity indexes and cytokine blood profile and also substantial diminishing of the viral loading for the patients with CVHC, that testifies to realization of antiviral action the indicated preparation.

Key words: chronic viral hepatitis C, nuclex, treatment.

Надійшла 15.11.2011 р.

Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак