

УДК 616.36-002.1:612.017.11-053

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

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНАЦІЇ L-ГЛУТАМІНУ L-АРГІНІНУ (ГЛУТАРГІНУ), ЛАФЕРОБІОНУ ТА СУБАЛІНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С, СПОЛУЧЕНИЙ З ХРОНІЧНИМ БЕЗКАМ'ЯНИМ ХОЛЕЦИСТИТИТОМ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ****Соцька Я.А., Фролов В.М., Круглова О.В.***ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

**Вступ.** В теперішній час хронічні вірусні захворювання печінки, та поперед усього, хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) є вельми актуальною проблемою у клінічній практиці як в Україні, так і в інших країнах світу, у зв'язку з неухильним зростанням кількості хворих з даною патологією, нерідким розвитком резистентності до терапії, що проводиться та частим виникненням небажаних побічних ефектів стандартної інтерферонотерапії [4, 5, 8, 32]. Клінічний досвід показує, що ХВГС в сучасних умовах нерідко перебігає на тлі хронічних уражень гепатобіліарної системи (ГБС), насамперед хронічного безкам'яного холециститу (ХБХ) та неалкогольної жирової хвороби печінки (НЖХП) [1, 6, 17, 21]. В сучасних умовах ХБХ та НЖХП вважають дуже поширеними хворобами ГБС, які особливо часто реєструються у мешканців екологічно несприятливих регіонів України [22, 23]. НЖХП має тенденцію до прогресування з трансформацією стеатозу печінки (СП) до стеатогепатита [20]. Хронічна сполучена (коморбідна) патологія органів травлення вважається дуже характерною для сьогодення [32]. Клінічний досвід показує, що при наявності такої поєднаної патології печінки та жовчного міхура (ЖМ), при порівняльно низькому ступені активності інфекційного процесу у паренхимі печінки, в клінічній картині цієї сполученої хвороби нерідко на перший план виступає саме симптоматика загострень хронічного запального процесу у ЖМ, у той час як перебіг ХВГС як би «маскується» черговими загостреннями ХБХ на тлі НЖХП, зокрема СП [18, 21, 34]. У таких хворих гепатит С в більшості випадків діагностується лише внаслідок додаткового імунологічного обстеження на наявність у крові хворих маркерів HCV та особливостей продукції цитокінів клітинами моноцитарно/макрофагального ряду [9]. При цьому встановлено, що саме при тривалому збереженні запального процесу у ЖМ, що періодично загострюється, як правило, відмічається формування СП та поряд з цим помірно вираженого синдрому внутрішньопечінкового холестазу, що потребує урахування при плануванні лікувальних та імунореабілітаційних заходів у хворих з даною коморбідною патологією гепатобіліарної системи (ГБС) [18, 21]. У хворих на ХВГС, сполучений з ХБХ, в наших попередніх дослідженнях встановлено наявність порушень продукції цитокінів мононуклеарами периферійної крові [16]. Виходячи з вищенаведеного, можна вважати, що при проведенні лікування хворих на ХВГС, коморбідний з ХБХ на тлі НЖХП потрібно застосовувати комбінацію препаратів, які водночас володіють протівірусними, антиоксидатними, детоксикуючими, імуномодулюючими та метаболічно активними властивостями [4, 9, 29, 30].

При розробці раціональних підходів до лікування хворих на ХВГС, сполучений з ХБХ та НЖХП, нашу увагу привернула можливість застосування в комплексній терапії хворих з даною коморбідною патологією ГБС комбінації сучасних препаратів вітчизняного виробництва - глутаргіну, лаферобіону та субаліну. *Глутаргін* (L-глутаміну-L-аргінін) – це вітчизняний метаболічно активний препарат, який має дуже широкий спектр фармакологічної дії, зокрема проявляє гепатозахисну, антиоксидантну, детоксикуючу, імуномодулюючу, мембраностабілізуючу активності, а також зменшує інтенсивність запальних процесів у жовчівивідних шляхах, оскільки володіє протизапальним і помірним жовчогінним ефектами [2, 3]. До речі, авторами статті вперше виявлено імуномодулюючі ефекти L-глутаміну-L-аргініна [11]. Показано також, що глутаргін покращує процеси репаративної регенерації печінки, сприяє зниженню концентрації «середніх молекул» у крові та тому зменшує прояви синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації, стимулює енергетичний метаболізм [13]. За останні роки було конкретизовано механізми фармакологічної дії глутаргіну в плані його позитивного впливу на обмін оксиду азоту в організмі, що у значному ступені й забезпечує його імуномодулюючий ефект [12].

*Лаферобіон* – це препарат, який містить в якості основної діючої субстанції рекомбінантний альфа-2 $\beta$  ІФН, що володіє вираженими антивірусними та імуномодулюючими властивостями [15]. Крім того, до складу лаферобіону входять вітаміни з антиоксидантною активністю - токоферолу ацетат і аскорбінова кислота. Внаслідок наявності у складі лаферобіону вітамінів з антиоксидантною дією, протівірусна активність ІФН в цьому лікарському засобі суттєво збільшується, а також підсилюється його імуномодулюючий вплив на показники клітинної ланки імунітету, вміст загального імуноглобуліну Е та попереджується утворення антитіл, що нейтралізують антивірусну активність альфа-2 $\beta$  ІФН, навіть при його застосуванні протягом тривалого часу [15, 29, 30].

*Субалін* являє собою мікробну масу живої антагоністично активної культури *Bacillus subtilis* УКМ В – 5020. Препарат володіє протівірусною, антибактеріальною та чітко вираженою імуномодулюючою активністю [19].

**Метою** роботи було вивчення ефективності комбінації сучасних вітчизняних препаратів глутаргіну, лаферобіону та субаліну в комплексній терапії хворих на ХВГС, сполучений з ХБХ та НЖХП у фазі помірного загострення патологічного процесу у паренхимі печінки.

**Матеріали і методи.** Під наглядом знаходилося 134 хворих на ХВГС, коморбідний з ХБХ та НЖХП у фазі помірного загострення, у віці від 22 до 52 років. Тривалість захворювання на ХБХ, за даними анамнезу, складала від 3 до 8 років. З числа обстежених були виключені особи, що зловживають алкоголем або мають досвід використання наркотичних речовин з урахуванням негативного впливу цих чинників на імунний статус і клінічний перебіг захворювання. Діагноз ХВГС, ХБХ та НЖХП в усіх обстежених був поставлений на основі клініко-біохімічних, сонографічних даних і результатів ІФА з обов'язковим підтвердженням ПЛР [9]. При цьому критеріями включення у 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, яке перевищує  $150 \times 10^3$  копій/мл сироватки і не менше, ніж чотирикратне підвищення активності сироваткової АлаТ (тобто 2,7 ммоль/л\*год та більш).

Для реалізації мети дослідження було сформовано дві групи – основна (68 пацієнтів) і зіставлення (66 хворих), рандомізовані за статтю, віком, тяжкістю перебігу захворювання і показником вірусного навантаження. В обох групах проводили лікування ІФН: при вірусному навантаженні  $1 \times 10^6$  копій/мл та більш хворі також отримували вітчизняний протівірусний препарат рибарин (по 0,4 г 2 рази на день на протязі 40-45 діб поспіль). Як препарат ІФН хворі основної групи отримували вітчизняний засіб лаферобіон, пацієнти групи зіставлення – віферон (РФ).

Хворим основної групи призначали вітчизняний гепатозахисний препарат глутаргін [3] по 0,5-0,75 г 3 рази на день усередину протягом 30-40 діб поспіль, а також препарат ІФН українського виробництва лаферобіон [15] по 3 ректальних супозиторія (3 млн МО) протягом 10-15 діб поспіль, потім по 2 ректальних супозиторія (2 млн МО) протягом 15-20 діб поспіль та в подальшому по 1 супозиторію (1 млн МО) протягом 25-30 діб поспіль, та потім через день здійснювали ще 10-20 введення лаферобіону по 1 млн МО у вигляді ректальних свічок, в залежності від досягнутого клініко-біохімічного ефекту. Додатково хворим основної групи вводили усередину також вітчизняний препарат субалін [19] по 2 флакони ( $4 \times 10^9$  живих мікробних клітин) за 20-30 хвилин до прийому їжі 3 рази на добу протягом 30-40 днів поспіль.

Раніше нами вже було відмічено на різноманітних клінічних моделях вірусних інфекцій взаємопотенціюючі ефекти фармакологічної дії даних препаратів, та, поперед усього, у плані імунокорегуючого ефекту і нормалізації інтерферонового статусу організму [29, 30]. Таким чином, пацієнти основної групи отримували в якості імунотропних та інтерфероніндукуючих засобів лаферобіон та субалін, та як гепатопротектор – метаболічно активний препарат глутаргін. У групі зіставлення використовували препарат ІФН віферон (РФ) та призначали стандартні гепатопротекторні засоби – есенціале Н і карсил.

Поряд із загальноприйнятим клініко-біохімічним дослідженням, всі обстежені хворі досліджу-

валися імунологічно із визначенням показників Т-клітинної ланки імунітету (число CD3+, CD4+, CD8+ і CD22+-лімфоцитів із застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ) у цитотоксичному тесті [25]. Фенотипування лімфоцитів периферійної крові проводили за допомогою метода непрямої імуофлуоресценції після адсорбції на мембранах лімфоїдних клітин МКАТ до поверхневих диференціовальних антигенів, тобто кластерів диференціації (cluster of differentiation – CD) з подальшим підрахуванням їхньої кількості на клітинному сортері. У роботі використовували комерційні МКАТ виробництва НВЦ «МедБіоСпектр» (РФ-Москва) класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+. При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т-лімфоцитів, CD4+ – до субпопуляції Т-хелперів/індукторів, CD8+ – до субпопуляції Т-супресорів/кілерів, CD22+ – до тотальної популяції В-лімфоцитів [10]. Підраховували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, як співвідношення лімфоцитів переважно з Т-хелперною та Т-супресорною активністю [28]. Діагностика імунних порушень з боку субпопуляційного складу Т-лімфоцитів здійснювалася методом «імунологічного компаса» [28]. Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом [14] з використанням в якості неспецифічного активатора (мітогена) ФГА. Вивчали також рівень ЦІК та їх молекулярний склад. Вміст ЦІК у сироватці крові визначали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 D [24]. Молекулярний склад ЦІК аналізували методом селективної диференційованої преципітації в 2%, 3,5% і 6% розчинах ПЕГ [26] із визначенням при цьому фракцій великомолекулярних (>19S), середньомолекулярних (11S-19S) і дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів (ІК). Стан макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) оцінювали виходячи із визначення фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) периферичної крові та тесту гальмування міграції макрофагів (ТГММ) дерми [7]. При постановці ФАМ застосовували чашечковий метод [27] в якості тест-об'єкту використовували живу добову культуру Staph. aureus (штам 505). Обчислювали стандартні показники фагоцитарної реакції – фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс атракції (ІА) та індекс перетравлення (ІП) [10, 27]. Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ методом дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2005, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських засобів [30].

**Результати та їх обговорення.** При проведенні генотипування вірусу в обстежених нами пацієнтів було виявлено, що ведучим генотипом НCV є перший (1), який встановлений у 93 пацієнтів (69,4%), із них у 46 хворих (34,3%) був виявлений генотип 1b. Генотип 2 НCV був виявлений у 10 пацієнтів (7,5%), генотип 3 – у 26 (19,4%). У 5 па-

цієнтів (3,7%) генотип HCV не був установлений. При кількісному визначенні за допомогою ПЛР вірусного навантаження встановлено, що у 51 хворого (38,06%) його рівень складав від  $150 \cdot 10^3$  до  $500 \cdot 10^3$  копій HCV-РНК/мл сироватки, у 48 хворих (35,82%) – від  $500 \cdot 10^3$  до  $1 \cdot 10^6$  копій HCV-РНК/мл, у 30 пацієнтів (22,39%) – від 1 до  $2 \cdot 10^6$  копій і 5 хворих (3,73%) більше  $2 \cdot 10^6$  копій HCV-РНК/мл сироватки. Відмічено, що в цілому із підвищенням інтенсивності вірусного навантаження в більшості випадків відмічалось також і посилення вираження клініко-біохімічних зсувів у хворих. Так, у пацієнтів із вірусним навантаженням більше  $1 \cdot 10^6$  копій HCV-РНК/мл, активність сироваткової АлАТ складала від 3,9 до 5,2 ммоль/л\*год, тобто мало місце перевищення норми даного показника в 5,7 – 7,6 рази. Для виключення аутоімунного гепатиту в обстежених хворих досліджували титр антинуклеарних антитіл (ANA) у сироватці крові. В цілому ANA було виявлено у 97 хворих (72,4%), в том числі в титрі 1:80 – у 28 осіб (20,9%), 1:160 – у 69 пацієнтів (51,5%), що свідчило про наявність у цих хворих на ХВГС аутоімунного компоненту. У тих окремих випадках, коли титр ANA складав 1:320 і вище, таких пацієнтів виключали із розробки.

Клінічна картина ХВГС, коморбідного із ХБХ та НЖХП, до початку лікування характеризувалася переважно загостренням запального процесу у ГБС та була типовою за симптоматику (загальна слабкість, нездужання, зниження апетиту, обкладення язика білим, жовтуватим або сірим брудним нальотом, гіркота або металевий присмак у роті, субіктеричність склер та у частини хворих також шкіри, тяжкість у правому підребер'ї, гепатоспленомегалія, чутливість або помірна болючість печінкового краю при пальпації, помірно позитивні симптоми Кера і Ортнера). В більшості обстежених хворих відмічалось також зниження загального емоційного тону та симптоматика астеничного, астено-невротичного, в окремих випадках навіть астено-депресивного регістру.

При біохімічному обстеженні в періоді загострення хронічного запального процесу в ГБС, у всіх

пацієнтів, які знаходилися під наглядом, до початку лікування були відмічені зсуви з боку показників, що характеризують функціональний стан печінки, у вигляді помірної гіпербілірубінемії з вірогідним збільшенням концентрації прямого білірубіну, гіпертрансфераземії, підвищення показника тимолової проби; була також достовірно підвищена загальна активність ЛДГ (КФ 1.1.1.27) та рівень її катодних («печінкових») фракцій ЛДГ<sub>4+5</sub>. У частини хворих відмічено помірне збільшення активності екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП, що свідчило про наявність часткового внутрішньопечінкового холестазу (холестатичного компоненту).

При проведенні сонографічного дослідження органів черевної порожнини в усіх обстежених хворих спостерігалися характерні зміни, які характеризувалися дифузною гепатомегалією, гіперлунощільністю паренхіми печінки, в тому числі у частини обстежених у вигляді так званої «білої печінки», погіршенням візуалізації та порушення ангіоархітектоніки печінкових вен, погіршенням візуалізації капсули печінки та границі між нею та жировою тканиною, потовщення стінки ЖМ (частіше в межах 3-6 мм), наявністю білярного сладжу в його порожнині, нерідко двоконтурністю тіні стінки ЖМ; досить часто виявлялася також деформація міхура спайками та перетинками.

При імунологічному обстеженні встановлено, що до початку лікування в обох групах – основній і зіставленні були виявлені однотипові зсуви імунологічних показників, які характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих CD4+-лімфоцитів і імунорегуляторного індексу CD4/CD8, істотним зменшенням показника РБТЛ з ФГА, що в цілому може бути охарактеризовано як наявність вторинного імунодефіцитного стану (ВІДС). Не було виявлено достовірних відмінностей між вихідними імунними показниками в обох вивчених групах хворих – основній та зіставленні ( $P > 0,05$ ), що дає основу вважати їх однотиповими не лише в клінічному, але і в імунологічному плані (табл. 1).

**Таблиця 1.** Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХВГС, коморбідний з ХБХ та НЖХП, до початку лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих		P
		Основна (n=68)	Зіставлення (n=66)	
CD3+ %	69,2±1,5	51,5±1,3***	52,1±1,5***	>0,1
Г/л	1,3±0,03	0,85±0,02***	0,86±0,02***	>0,1
CD4+ %	45,4±1,3	32,7±0,9***	33,4±0,8***	>0,1
Г/л	0,85±0,02	0,54±0,01***	0,55±0,01***	>0,1
CD8+ %	22,7±0,9	22,0±0,6	22,3±0,7	>0,05
Г/л	0,43±0,02	0,37±0,01*	0,37±0,01*	>0,05
CD4/CD8	2,0±0,03	1,49±0,03***	1,50±0,04**	>0,05
CD22+ %	21,6±0,8	20,7±0,9	21,0±0,8	>0,1
Г/л	0,41±0,015	0,34±0,01*	0,35±0,01	>0,1
РБТЛ %	65,3±1,8	47,6±1,5***	48,0±1,6***	>0,05

**Примітки:** в табл. 1-6 достовірність різниці відносно норми: \* - при  $P < 0,05$ , \*\* - при  $P < 0,01$ , \*\*\* - при  $P < 0,001$ ; стовпчик P – достовірність розбіжності між показниками основної групи і групи зіставлення.

При дослідженні вмісту ЦІК у сироватці крові було встановлено, що в обох групах до початку лікування кратність підвищення загального рівня ЦІК відносно норми була практично однаковою. При

цьому збільшення концентрації ЦІК у сироватці крові проходило переважно за рахунок підвищеного вмісту найбільш патогенних середньо- і дрібномолекулярних імунних комплексів (ІК) (табл. 2).

**Таблиця 2.** Концентрація ЦІК та їх молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХВГС, коморбідний з ХБХ та НЖХП, до початку лікування (M±m)

Лабораторні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=68)	зіставлення (n=66)	
ЦІК, г/л	1,88±0,03	2,34±0,06**	2,31±0,07**	>0,1
(>19S), %	44,5±2,3	24,8±1,2**	25,9±1,3**	>0,1
г/л	0,84±0,04	0,58±0,05*	0,6±0,06*	>0,1
(11S-19S), %	30,5±1,2	41,1±1,1**	39,8±1,2**	>0,1
г/л	0,57±0,04	0,96±0,07**	0,92±0,05**	>0,1
(<11S), %	25,0±1,6	34,1±1,2*	34,3±1,1*	>0,1
г/л	0,47±0,03	0,8±0,06**	0,79±0,05**	>0,1

Рівень основних фагоцитарних індексів ФАМ, а також показника ТГММ дерми був до початку лікування істотно знижений в обох групах обсте-

жених хворих, особливо ІІ, що свідчило про незавершеність фагоцитарної реакції (табл. 3).

**Таблиця 3.** Показники ФАМ і ТГММ дерми у хворих на ХВГС, коморбідний з ХБХ та НЖХП, до початку лікування (M±m)

Показники МФС	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=68)	зіставлення (n=66)	
ФІ, %	28,6±1,2	16,3±0,5***	16,9±0,5***	>0,1
ФЧ, %	4,0±0,3	2,3±0,2***	2,4±0,15***	>0,1
ІА, %	16,3±0,3	10,6±0,4**	10,9±0,3**	>0,1
ІІ, %	24,6±1,1	14,7±0,5***	15,1±0,6***	>0,05
ТГММ дерми %	30,0±1,7	10,8±1,5***	10,5±1,6***	>0,1

Проведення динамічного нагляду за обстеженими пацієнтами дозволило встановити, що в основній групі, яка отримувала запропонований комплекс імуноактивних вітчизняних препаратів в ході лікування, вже наприкінці першого або на початку другого тижня терапії мало місце суттєве покращення самопочуття хворих. Воно характеризувалося зменшенням загальної слабкості та нездужання, підвищенням емоційного тону хворих та поліпшенням їхнього суб'єктивного настрою. При контрольному огляді через 3 тижні з моменту початку лікування було встановлено позитивна динаміка, внаслідок чого в основній групі пацієнтів у більшості випадків самопочуття та стан обстежених пацієнтів суттєво покращилися. Поряд з цим, в

ході лікування у хворих основної групи суттєво покращилися біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки.

При повторному вивченні імунологічних тестів, які характеризують стан клітинної ланки імунітету, після завершення основного курсу лікування було встановлено, що в основній групі хворих (яка отримувала комбінацію глутаргіну, лаферобіону та субаліну) відмічена чітко виражена позитивна динаміка даних показників. Це проявлялося ліквідацією Т-лімпopenії, нормалізацією кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+) і імунорегуляторного індексу CD4/CD8, підвищенням до нижньої межі норми показника РБТЛ з ФГА (табл. 4).

**Таблиця 4.** Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХВГС, коморбідний з ХБХ та НЖХП, після завершення лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих		P
		Основна (n=68)	Зіставлення (n=66)	
CD3+ %	69,2±1,5	68,6±1,4	57,0±1,2**	<0,05
Г/л	1,3±0,03	1,27±0,025	0,97±0,02**	<0,05
CD4+ %	45,4±1,3	45,2±1,0	36,1±0,9**	<0,05
Г/л	0,85±0,02	0,84±0,02	0,63±0,015**	<0,05
CD8+ %	22,7±0,9	22,4±0,6	20,7±0,8	>0,05
Г/л	0,43±0,02	0,4±0,02	0,35±0,01	>0,05
CD4/CD8	2,0±0,03	2,01±0,04	1,74±0,03*	<0,05
CD22+ %	21,6±0,8	21,3±0,8	21,1±0,7	>0,05
Г/л	0,41±0,015	0,38±0,01	0,36±0,01	>0,05
РБТЛ %	65,3±1,8	63,4±1,8	54,7±1,5*	<0,01

У групі зіставлення також мала місце певна позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, але істотно менше виражена, у зв'язку з чим після завершення курсу лікування у більшості обстежених пацієнтів даної групи залишалися прояви ВІДС.

Після завершення курсу лікування в основній групі хворих відмічено зниження загального рівня ЦІК в крові і чітко виражена тенденція до нормалі-

зації молекулярного складу ІК. У групі зіставлення позитивна динаміка в цьому плані також мала місце, але істотно менш значима, ніж серед хворих основної групи. Тому на момент завершення лікування в групі зіставлення зберігалася достовірне підвищення як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи загальної концентрації ЦІК у крові (P<0,05) та вмісту середньо- і дрібномолекулярних ІК (P<0,05) (табл. 5).

**Таблиця 5.** Концентрація ЦІК та їх молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХВГС, коморбідний з ХБХ та НЖХП, після завершення лікування ( $M \pm m$ )

Рівень і молекулярний склад ЦІК	Норма	Групи хворих		P
		Основна (n=68)	Зіставлення (n=66)	
ЦІК сироватки, г/л в тому числі:	1,88±0,03	1,90±0,03	2,11±0,04*	<0,05
великомолекулярні % (>19S) г/л	45,5±1,9	42,6±2,0	30,5±1,3*	<0,05
	0,86±0,04	0,81±0,04	0,64±0,03*	<0,05
середньомолекулярні % (11S-19S) г/л	32,1±1,6	31,2±1,0	36,4±0,7*	<0,05
	0,6±0,03	0,59±0,05	0,77±0,04*	<0,05
дрібномолекулярні % (<11S) г/л	22,4±1,3	26,2±1,2	33,1±1,1*	<0,05
	0,42±0,02	0,50±0,02	0,70±0,02	<0,05

Після завершення курсу лікування в основній групі хворих (яка отримувала комбінацію глутаргіну, лаферобіону та субаліну) відмічена практично повна нормалізація показників ФАМ і ТГММ дерми. У групі зіставлення позитивна динаміка

даних показників була суттєво менше виражена, і тому на момент завершення курсу лікування зберігалось їхнє зниження як відносно норми, так і відносно відповідних показників у основній групі (табл. 6).

**Таблиця 6.** Показники ФАМ і ТГММ дерми у хворих на ХВГС, сполучений з ХБХ та НЖХП, після завершення лікування ( $M \pm m$ )

Показники МФС	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=68)	зіставлення (n=66)	
ФІ, %	28,6±1,2	28,1±0,9	23,5±0,6*	<0,01
ФЧ, %	4,0±0,3	3,8±0,25	3,1±0,2*	<0,05
ІА, %	16,3±0,3	16,0±0,3	13,2±0,25*	=0,05
ІІ, %	24,6±1,1	23,8±0,9	19,3±0,6**	<0,05
ТГММ дерми %	30,0±1,7	28,5±1,7	18,9±1,5***	<0,01

Показово, що позитивна динаміка імунологічних показників у хворих на ХВГС, коморбідний з ХБХ та НЖХП, основної групи в клінічному плані супроводжувалося більш швидкою ліквідацією симптоматики загострення хронічного гепатиту і досягненням стійкої клініко-біохімічної ремісії. Виходячи з цього, можна рекомендувати використання вказаних вітчизняних препаратів в комплексному лікуванні хворих на ХВГС, коморбідний з ХБХ та НЖХП, з метою нормалізації імунних показників та досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії, що також дає можливість істотно знизити сумарну терапевтичну дозу ІФН та синтетичних противірусних препаратів і, таким чином, суттєво зменшити вартість лікування хворих та ймовірність виникнення в них небажаних побічних реакцій на інтерферонотерапію.

**Висновки:**

1. Клінічна картина ХВГС, коморбідного із ХБХ на тлі НЖХП у фазі помірного загострення, до початку лікування характеризувалася наявністю загальної слабкості, нездужання, зниження апетиту, обкладання язика білим, жовтуватим або сірим брудним нальотом, гіркоти або металевого присмаку у роті, субіктеричності склер та у частини хворих також шкіри, тяжкості у правому підбер'ї, гепатоспленомегалії, чутливості або помірно болючості печінкового краю при пальпації, помірно позитивного симптому Кера і Ортнера, зниження загального емоційного тону.

2. При імунологічному обстеженні було встановлено, що для ХВГС, коморбідного з ХБХ на тлі НЖХП, характерна наявність вторинного імунодефіциту, який проявляється Т-лімфопенією, зниженням числа циркулюючих у периферійній крові лімфоцитів з фенотипом CD4+ (Т-хелперів/індукторів) і показника імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8, значним зменшенням функціо-

нальної активності Т-клітин за даними РБТЛ з ФГА, а також показників ФАМ і ТГММ дерми, що свідчить про пригнічення реактивності МФС. Одночасно у хворих на ХВГС, коморбідний з ХБХ на тлі НЖХП, відмічається накопичення ЦІК у сироватці крові, переважно за рахунок збільшення питомої ваги та абсолютного вмісту найбільш патогенних середньо- і дрібномолекулярної фракцій ІК.

3. Включення комбінації вітчизняних препаратів глутаргіну, лаферобіону та субаліну до комплексу лікування хворих на ХВГС, коморбідний з ХБХ на тлі НЖХП, сприяє відновленню імунологічного гомеостазу: ліквідації Т-лімфопенії та дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, підвищенню фагоцитарних індексів ФАМ та показника ТГММ дерми, зниженню вмісту ЦІК у сироватці крові та нормалізації молекулярного складу ІК, що в клінічному плані співпадає із досягненням стійкої і тривалої ремісії хронічної коморбідної патології ГБС.

4. Позитивна динаміка імунологічних показників у хворих на ХВГС, коморбідний з ХБХ та НЖХП, в клінічному плані супроводжувалося більш швидкою ліквідацією симптоматики загострення хронічного гепатиту і досягненням стійкої клініко-біохімічної ремісії ХВГС.

5. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично виправданим і клінічно перспективним включення комбінації препаратів вітчизняного виробництва - глутаргіну, лаферобіону та субаліну до лікувального комплексу при ХВГС, сполученим з ХБХ на тлі НЖХП, що в патогенетичному плані забезпечує відновлення імунологічного гомеостазу, а в клінічному відношенні істотно покращує стан хворих і сприяє прискоренню досягнення повноцінної клініко-біохімічної ремісії хронічної поєднаної патології ГБС.

6. Перспективою подальших досліджень мо-

жна вважати продовження вивчення фармакологічної дії запропонованої комбінації препаратів вітчизняного виробництва при лікуванні хворих

на ХВГС, коморбідний з ХБХ на тлі НЖХП, зокрема їхній можливий вплив на цитокіновий профіль крові і стан системи ІФН.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. **Бабак О.Я.** Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / **О.Я. Бабак** // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8-16.
2. **Бабак О.Я.** Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии / **О.Я. Бабак** // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №2 (12). – С. 85 – 88.
3. **Бабак О.Я.** Глутаргин – фармакологическое действие и клиническое применение / **О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко.** – Харьков; Луганск: изд-во Элтон, 2005. – 456 с.
4. **Бабак О.Я.** Хронический вирусный гепатит С: достижения и перспективные направления фармакотерапии / **О.Я. Бабак, И.Э. Кушнер** // Сучасна гастроентерологія. – 2004. - № 6 (20). – С. 17 - 24
5. **Блюм Х.Е.** Гепатит С: современное состояние проблемы / **Х.Е. Блюм** // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2005. - № 1. – С. 20-24.
6. **Болотовский Г.В.** Холецистит и другие болезни желчного пузыря / **Г.В. Болотовский.** – СПб.: Омега, 2007. – 156 с.
7. **Векслер Х.М.** Принципы современных подходов к изучению функционального состояния макрофагов в клинической практике / **Х.М. Векслер, Я.Д. Кейш** // Иммунологический гомеостаз и иммунорегулирующая терапия. – Рига: Зинатне, 1989. – С. 11 – 18.
8. **Возианова Ж.И.** Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени / **Ж.И. Возианова** // Сучасні інфекції. - 2007. - № 4. - С. 4 – 9.
9. Гепатит С: епідеміологія, діагностика, клініка, лікування / **Л.Л. Громашевська, А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський [та ін.]:** методичні рекомендації, 2 видання. – Київ, 2007. – 33 с.
10. **Дранник Г.Н.** Клиническая иммунология и аллергология / **Г.Н. Дранник.** - [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.
11. **Дранник Г.Н.** Оцінка ефективності глутаргину як імуномодулюючого препарату у хворих з наявністю метаболічного синдрому / **Г.М. Дранник, В.М. Фролов** // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2004. – Вип. 5 (58). – С. 161-167.
12. **Дранник Г.Н.** Оцінка впливу L-глутаміна L-аргініна на синтез оксиду азоту у хворих з синдромами підвищеної стомлюваності та хронічної втоми / **Г.М. Дранник, В.М. Фролов** // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2006. – Вип. 6 (75). – С. 73-83.
13. Ефективність комплексної імунокорекції та імунореабілітації при лікуванні хронічного вірусного гепатиту С / **В.М. Фролов, Я.А. Соцька, І.В. Санжаревська** [та інш.] // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 4. – С. 162 – 167.
14. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / **Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева** // Иммунология. – 1985. – № 1. – С. 76 - 78.
15. Лаферобіон: інструкція для медичного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 142 від 14.09.2005 р.
16. Патогенетичне значення порушень продукції цитокінів мононуклеарами периферійної крові хворих на хронічний вірусний гепатит С, сполучений із хронічним некалькульозним холециститом / **В.М. Фролов, Н.І. Хомутянська, Я.А. Соцька, І.В. Санжаревська** // Український медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 5. – С. 149 – 154.
17. Практический подход к диагностике и лечению стеатоза печени / **В.В. Чернявский, О.А. Братчук, Л.С. Гвоздецкая, Р.Н. Хайрнатов** // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - № 3 (47). – С. 29-33.
18. **Соцька Я.А.** Клінічні особливості хронічного некалькульозного холециститу, сполученого з хронічним вірусним гепатитом С з низьким ступенем активності, на тлі стеатоза печінки / **Я.А. Соцька** // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 6. – С. 151 – 153.
19. Субалін: інструкція для медичного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 112 від 13.08.2005 р.
20. **Фадеев Г.Д.** Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / **Г.Д. Фадеев, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова** // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3 (23). – С. 88 – 95.
21. **Філіпов Ю.О.** Стеатоз печінки при захворюваннях жовчовивідних шляхів / **Ю.О. Філіпов, Л.Я. Мельниченко, С.С. Ягмур** // Гастроентерологія: міжвід. збірник. – Дніпропетровськ, 2005. – Вип. 36. – С. 312 – 318.
22. **Філіпов Ю.О.** Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / **Ю.О. Філіпов** // Новости медицины и фармации. – 2008. - № 239. – С. 6-7.
23. **Філіпов Ю.О.** Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006-2008 рр. / **Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скирда** // Сучасні медичні технології. – 2010. - № 2 (6). – С. 56-59.
24. **Фролов В.М.** Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, В.Е. Рычнев** // Лабораторное дело. – 1986. – № 3. – С. 159 – 161.
25. **Фролов В.М.** Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин** // Лабораторное дело. – 1989. – № 6. – С. 71 – 72.
26. **Фролов В.М.** Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, П.К. Бойченко** // Врачебное дело. – 1990. - № 6. – С. 116 - 118.
27. **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.
28. **Фролов В.М.** Использование «иммунологического компаса» для диагностики иммунных нарушений / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, С.Е. Казакова** // Клинич. лаборат. диагностика. – 1994. - № 1. – С. 10-13.
29. **Фролов В.М.** Имунокоррекция и иммунореабилитация как основа терапии больных хро-

ническим вирусным гепатитом С / **В.М. Фролов, Н.И. Хомутянская, Я.А. Соцкая** // Иммунология та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 23 – 28.  
 30. **Фролов В.М.** Эффективность комплексной иммунокоррекции при лечении хронического вирусного гепатита С / **В.М. Фролов, Я.А. Соцкая, О.В. Круглова** // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 187-192.  
 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. **Elshtein N.** Polymorbidity in gastroenterological practice / **N. Elshtein** // Acta Medico. – 2006. – № 5. – P. 70–73.  
 33. Results of treatment with peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / **C. Pizarro, M. Venegas, K. Hola** [et al.] // Rev. Med. Chil. – 2011. Vol. 139, № 6. – P. 704-709.  
 34. **Schiff E.R.** Diagnosing and treating hepatitis C virus infection / **E.R. Schiff** // Am J Manag Care. – 2011. – Vol. 17. – P. 108-115.

**Соцкая Я.А., Фролов В.М., Круглова О.В.** Оцінка ефективності комбінації L-глутаміну L-аргініну (глутаргіну), лаферобіону та субаліну в комплексній терапії хворих на хронічний вірусний гепатит С, сполучений з хронічним безкам'яним холециститом та неалкогольною жировою хворобою печінки // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 2. – С. 177-183.

Проаналізована ефективність комбінації сучасних вітчизняних препаратів з імуноактивним ефектом глутаргіну, лаферобіону та субаліну в комплексній терапії хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС), сполучений з хронічним некалькульозним холециститом (ХБХ) та неалкогольною жировою хворобою печінки (НЖХП). В обстежених хворих виявлена наявність вторинного імунодефіциту, який проявляється Т-лімфопенією, зниженням числа циркулюючих в периферійній крові лімфоцитів з фенотипом CD4+ (Т-хелперів/індукторів) і імунорегуляторного індексу CD4/CD8, значним зменшенням функціональної активності Т-клітин, пригніченням показників фагоцитарної активності моноцитів та макрофагів дерми, накопиченням циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові, переважно за рахунок збільшення питомої ваги найбільш патогенних середньо- і дрібномолекулярної фракцій. Застосування комбінації глутаргіну, лаферобіону та субаліну в комплексній терапії хворих на ХВГС, сполучений з ХБХ та НЖХП, сприяло нормалізації вивчених імунологічних показників та прискоренню досягнення клініко-біохімічної ремісії хронічної коморбідної патології гепатобілярної системи.

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит С, хронічний некалькульозний холецистит, неалкогольна жирова хвороба печінки, імунологічні показники, патогенез, глутаргін (L-глутаміну L-аргінін), лаферобіон, субалін, лікування.

**Соцкая Я.А., Фролов В.М., Круглова О.В.** Оценка эффективности комбинации L-глутамин L-аргинина (глутаргина), лаферобиона и субалина в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С, сочетанным с хроническим бескаменным холециститом и неалкогольной жировой болезнью печени // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 2. – С. 177-183.

Проанализирована эффективность комбинации современных отечественных препаратов с иммуноактивным эффектом глутаргина, лаферобиона и субалина в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), сочетанным с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП). У обследованных больных выявлено наличие вторичного иммунодефицита, который проявляется Т-лимфопенией, снижением числа циркулирующих в периферической крови лимфоцитов с фенотипом CD4+ (Т-хелперов/индукторов) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, существенным уменьшением функциональной активности Т-клеток, угнетением показателей фагоцитарной активности моноцитов и макрофагов дермы, накоплением циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, преимущественно за счет увеличения квоты наиболее патогенных средне- и низкомолекулярной фракций. Применение комбинации глутаргина, лаферобиона и субалина в комплексной терапии больных ХВГС, сочетанным с ХБХ и НЖБП, способствовало нормализации изученных иммунологических показателей и ускорению достижения клинико-биохимической ремиссии хронической коморбидной патологии гепатобилиарной системы.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, хронический некалькулезный холецистит, неалкогольная жировая болезнь печени, иммунологические показатели, патогенез, глутаргин (L-глутамин L-аргинин), лаферобион, субалин, лечение.

**Sotska Ya.A., Frolov V.M., Kruglova O.V.** Efficiency of estimation L-glutamin L-arginin (glutargin), laferobion and subalin in the complex therapy of the patients with chronic viral hepatitis C, comorbide with chronic uncalculosis cholecystitis and nonalcoholic fatty liver disease // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 2. – С. 177-183.

Efficiency combination of modern domestic preparations with immunoactive effect such as glutargin, laferobion and subalin in the complex therapy of the patients with chronic viral hepatitis C (CVHC), combined with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) and nonalcoholic fatty liver disease (NFLD) was studied. For the inspected patients the presence of secondary immunodeficit was detected, which shows up T-lymphopenia, decrease of number lymphocytes with phenotype of CD4+ (T-helpers/inductors) in peripheral blood and immunoregulatory index CD4/CD8, considerable diminishing of T-cells functional activity, oppressing indexes of phagocytic activity of monocytes and dermal macrophages, accumulation of circulatory immune complexes in the blood serum, mainly due to gain in specific gravity of the most pathogenic average- and littlemoleculary fractions. Application of combination of glutargin, laferobion and subalin in the complex therapy of the patients of CVHC, combined with CUC and NFLD provided to normalisation of studied immunological indexes and assisted the acceleration of achievement of clinical-biochemical remission of chronic comorbide pathology of hepatobiliary system.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, chronic uncalculosis cholecystitis, nonalcoholic fatty liver disease, immunological indexes, pathogenesis, glutargin (L-glutamin L-arginin), laferobion, subalin, treatment.

Надійшла 26.01.2012 р.  
 Рецензент: проф. Л.М.Іванова