

УДК 616.36-002.1:612.017.11-053

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

ВПЛИВ ПРОТИВІРУСНОГО ПРЕПАРАТУ НУКЛЕКСУ НА ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У 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); ДУ «Луганський державний медичний університет»

Фролов В.М., Соцька Я.А., Круглова О.В., Ткачук З.Ю. Вплив противірусного препарату нуклексу на показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний вірусний гепатит С // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 99-105.

У хворих на хронічний вірусний гепатит С встановлені порушення з боку клітинної ланки імунітету, які характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості CD4⁺-клітин (Т-хелперів/індукторів) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, суттєвим зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ з ФГА. Проведення комплексного лікування з включенням противірусного препарату нуклексу та α -2 β рекомбінантного інтерферону у цих хворих сприяло вираженій позитивній клінічній динаміці та нормалізації показників клітинної ланки імунітету.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, противірусна дія, клітинний імунітет, нуклекс, лікування, імунокорекція.

Фролов В.М., Соцька Я.А., Круглова О.В., Ткачук З.Ю. Влияние противовирусного препарата нуклекса на показатели клеточного звена иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом С // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 99-105.

У больных хроническим вирусным гепатитом С установлены нарушения со стороны клеточного звена иммунитета, которые характеризовались Т-лимфопенией, снижением количества CD4⁺-клеток (Т-хелперов/индукторов) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, существенным уменьшением функциональной активности Т-клеток по данным РБТЛ с ФГА. Проведение комплексного лечения с применением противовирусного препарата нуклекс и α -2 β рекомбинантного интерферона у данных больных способствовало позитивной клинико-биохимической динамике и нормализации показателей клеточного звена иммунитета.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусное действие, клеточный иммунитет, нуклекс, лечение, иммунокоррекция.

Frolov V.M., Sotska Ya.A., Kruglova O.V., Tkachuk Z.Yu. Influence of antiviral drug nuclex on the cellular immunity at the patients with chronic viral hepatitis C // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 99-105.

The patients with chronic viral hepatitis C have violations from the side of cellular immunity. They were characterized by T-lymphopenia, disbalance of the subpopulation of T-lymphocytes, mainly due to the decline amount of circulatory in a peripheral blood CD4⁺ (T-helpers/inductors) and immunoregulatory index CD4/CD8, by substantial reduction of the T-cell functional activity. A comprehensive treatment with the antiviral drug nuclex and α -2 β recombinant interferon in these patients contributed to the positive clinical and biochemical dynamics and normalization of cellular immunity.

Key words: chronic viral hepatitis C, antiviral action, cellular immunity, nuclex, treatment, immunocorrection.

Вступ. Хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) є досить розповсюдженим захворюванням печінки та являє собою одну з найбільш важливих проблем сучасної інфекційної патології як в Україні, так і в більшості інших країн світу [1, 3]. За останні роки детальному дослідженню підлягали проблеми імунних порушень у хворих на ХВГС [11, 12, 16]. Виявлені у них зміни з боку імунних показників свідчать про дисфункції імунної системи, яка сприяє тривалій персистенції HCV та формуванню саме хронічного перебігу хвороби [12, 30]. Тому зараз доцільна розробка раціональних підходів до корекції виявлених порушень з боку імунної системи у хворих на ХВГС, як важливої складової лікування і медичної реабілітації пацієнтів з даною патологією печінки [27, 28].

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») [31, 33]. Разом з тим більшість дослідників вважає доцільним додатково до інтерферонотерапії призначати противірусні препарати (зокрема рибавірін), що підвищує ефективність лікування та зменшує кількість випадків ХВГС, резистентних до даної терапії [14, 31]. В той же час клінічний досвід показує, що при тривалій інтерферонотерапії суттєво підвищується ймовірність виникнення ускладнень та небажаних побічних ефектів у вигляді тромбоцитопенії, лейко-

пенії, геморагічних васкулітів, депресії та інш. [1, 32]. 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 [17].

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 [14, 17]. Важливою обставиною є також той факт, що тривале введення у високі дози 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 [27, 28].

Разом з тим при стандартній терапії ХВГС залишаються чітко виражені імунологічні порушення, які закономірно виникають при тривалому перебігу ХВГС, в тому числі при наявності супутньої патології гепатобіліарної системи (стеатоз печінки, хронічний холецистит, холестероз жовчного міхура), що характерно для більшості хворих на ХВГС [11, 16-18].

На наш погляд, використання високих доз і надмірно тривалих курсів лікування ре-

комбінантними ІФН саме по собі не завжди достатньо обґрунтовано. Воно спрямоване тільки на вірусний агент і ставить своїм завданням пригнічення його реплікації, але зовсім не враховує особливості імунного статусу організму хворого, на фоні якого здійснюється таке лікування [18, 27]. 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) імунної реактивності організму [4] і ХВГС тут не є виключенням. Така думка підкреслюється і іншими авторами, які вивчали цю проблему [11, 12, 16, 17].

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 імунного гомеостазу [27, 28]. Аналогічні погляди на перспективність використання імуномодуляторів в терапії ХВГС як удосконалення стандартного підходу до лікування хворих з даною патологією печінки, висловлюють і інші автори [17].

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 противірусні препарати при лікуванні хронічних та рецидивуючих інфекційних захворювань [6, 24]. Одним з найбільш ефективних препаратів цього ряду є противірусний препарат нуклекс, який також володіє протизапальною та імуномодулюючою активністю [8, 19]. 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 противірусної активності, що стабільно зберігається протягом тривалого часу [8, 20]. Нуклекс володіє мембраностабілізуючою дією; стимулює процеси клітинного метаболізму, посилює біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів; підвищує мітогічну активність клітин кісткового мозку [20, 21]. Встановлено чітко виражена антивірусна активність препарату нуклекс на клітинній моделі вірусу гепатиту С [13]. На експериментальних моделях було встановлено, що нуклекс також володіє потужною противірусною дією до широкого кола вірусів, зокрема проти вірусів гепатитів та простого герпесу [22]. 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 HCV (<800 000 МО/мл) в добовій дозі 1,5 г [5, 15, 34]. Відомі також роботи щодо застосуванні нуклексу для підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гепатит С та ВІА-інфекцію [2, 15].

Виходячи з цього, ми вважали перспективним провести комплексні клініко-імунологічні дослідження ефективності використання нуклексу у хворих на ХВГС у фазі нестійкої ремісії або помірному загостренні, та з чітко вираженими змінами імунних показників, зокрема клітинної ланки імунітету.

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 імунодефіцитних станів, лікування та медична реабілітація» (№ держреєстрації 0108U004716).

Метою роботи було вивчення впливу противірусного препарату нуклексу на показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХВГС.

Матеріали і методи. Під наглядом перебувало 110 хворих на ХВГС у фазі помірному загостренні або нестійкої ремісії у віці від 22 до 50 років, у тому числі 61 чоловік (55,5%) та 49 жінок (44,5%). 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 ПАР. При цьому критеріями включення до дослідження хворих на ХВГС була наявність анти-HCV в сироватці, які визначалися методом ІФА з високою їх концентрацією, наявність HCV РНК при постановці ПАР 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 тоді і вище).

При проведенні генотипування вірусу у обстежених хворих на ХВГС було встановлено, що основним генотипом HCV був перший (1), наявність якого відзначено у 75 пацієнтів (68,2%), з них у 37 хворих (33,6%) виявлено генотип 1b. Генотип 2 HCV виявлено у 8 пацієнтів (7,3%), генотип 3 - у 23 (20,9%). У 4 пацієнтів (3,6%) генотип HCV не був встановлений. При кількісному визначенні ПАР вірусного навантаження встановлено, що у 43 хворих (39,1%) його рівень склав 150×10^3 до 500×10^3 копій HCV-РНК/мл сироватки, у 38 хворих (34,5%) - 500×10^3 до 1×10^6 копій HCV-РНК/мл, у 28 пацієнтів (25,5%) - від 1 до 2×10^6 копій і у 1 хворого (0,9%) - більше 2×10^6 копій HCV-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 HCV-РНК/мл, активність сироваткової АЛАТ становила від 3,9 до 5,2 ммоль/л тоді, тобто спостерігалось перевищення норми даного показника в 5,7 - 7,6 рази, в клінічному плані зазначалося наявність виражених астеничних, 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 78 хворих (70,9%), у тому числі в титрі 1:80 - у 23 пацієнтів (20,9%), 1:160 - 55 пацієнтів (50,0%), що свідчало про наявність у хворих аутоімунного компонента. У тих

окремих випадках, коли титр АНА становив 1:320 і вище, цих пацієнтів виключали з даного клінічного дослідження.

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 - двоконтурність 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 (58 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 відмічалася їхнього негативного впливу на картину крові а також інших несприятливих побічних ефектів. Крім того, хворі основної групи додатково отримували 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 адгеренс-тесті [9]. 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 % [9]. Хворі групи зіставлення жодного імуноактивного препарату не вживали.

Крім загальноприйнятих біохімічних досліджень уніфікованими методами [23], всім хворим, які перебували під наглядом, проводили спеціальне імунологічне дослідження, що включає вивчення показників клітинного імунітету, а саме кількість Т-, В- лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів та Т-супресорів/кілерів у цитотоксичному тесті [25] з моноклональними антитілами (МКАТ). Використовували комерційні МКАТ класів CD3+ (до загальної популяції Т-клітин), CD4+ (до субпопуляції Т-хелперів/індукторів), CD8+ (до субпопуляції Т-супресорів/кілерів), CD22+ (до популяції В-клітин) НВЦ «МедБіоСпектр» (РФ-Москва). Аналіз виявлених змін з боку імунного статусу пацієнтів проводився шляхом використання метода «імунологічного компаса» [26]. Функціональна активність Т-лімфоцитів оцінювали за даними реакції бласттрансформації (РБТА) з ФГА з її використанням мікрометодом [7].

Слід підкреслити, що усі обстежені хворі постійно мешкали в умовах великого промислового регіону Донбасу, переважно поблизу джерел екологічного забруднення довкілля (великих підприємств гірнору-

гальної, 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 [10].

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 [29].

Результати та їх обговорення. При проведенні клінічних спостережень було встановлено, що до початку лікування в обстежених хворих на ХВГС в більшості випадків відмічалася 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 просинання, 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 безпричинних страхів, 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 відмічалася запаморочення. Зі скарг, що мали безпосередньо відношення до патології печінки, треба відмітити тяжкість у правому підребір'ї, гіркоту, іноді металевий присмак у роті. В обстежених нами хворих нерідко відмічалася 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, відмічалася 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 відмічалася поєднання диспептичного, больового, гепатоспленомегалічного, астено-невротичного або астено-депресивного синдрома комплексів.

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 холестазу, які характеризувалися підвищенням активності екскреторних ферментів (АФ та ГТТФ), концентрації у крові холестерину та β -ліпопротеїдів. У клінічному плані наявність холестазу 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 ліку-

вання 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 клітинної ланки імунітету (табл. 1).

Таблиця 1. Показники клітинної ланки імунітету в обстежених хворих на ХВГС до початку лікування (M \pm m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=58)	зіставлення (n=52)	
CD3+, %	69,6 \pm 1,6	54,2 \pm 2,1*	53,8 \pm 2,0*	>0,1
Г/Л	1,3 \pm 0,03	0,86 \pm 0,03**	0,87 \pm 0,03**	>0,1
CD4+, %	45,5 \pm 1,2	35,2 \pm 1,25**	35,1 \pm 1,2**	>0,1
Г/Л	0,86 \pm 0,02	0,54 \pm 0,02***	0,53 \pm 0,02***	>0,1
CD8+, %	22,5 \pm 0,8	19,8 \pm 0,8	20,1 \pm 0,7	>0,1
Г/Л	0,42 \pm 0,015	0,33 \pm 0,01*	0,33 \pm 0,01*	>0,1
CD4/CD8	2,02 \pm 0,03	1,77 \pm 0,03***	1,7 \pm 0,03***	>0,1
CD22+, %	21,6 \pm 0,9	22,8 \pm 0,8	22,4 \pm 0,85	>0,1
Г/Л	0,41 \pm 0,02	0,38 \pm 0,01	0,37 \pm 0,01	>0,1
РБГА, %	65,5 \pm 2,3	42,5 \pm 1,9**	42,8 \pm 2,1**/	>0,1

Примітки: в табл. 1 та 2 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.

З таблиці 1 видно, що до початку лікування в обох обстежених групах – основній та зіставлення – відмічалися суттєво виражені зміни з боку показників клітинної ланки імунітету у вигляді Т-лімфопенії, дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) при незначному зменшенні числа Т-супресорів/кілерів (CD8+), внаслідок чого достовірно зменшувався імунорегуляторний індекс CD4/CD8. Кількість В-лімфоцитів (CD22+ -клітин) в більшості випадків знаходиться біля нижньої межі норми; в той же час суттєво знижений показник РБГА з ФГА.

Результати представлені в таблиці 1 свідчать, що відносна кількість лімфоцитів з фенотипом CD3+ (тотальна популяція Т-лімфоцитів) була в цей період обстеження знижена в основній групі в 1,28 рази стосовно норми (P<0,05), в групі зіставлення – в 1,29 рази (P<0,05). Абсолютна кількість CD3+-клітин була знижена стосовно норми в основній групі в середньому в 1,51 рази (P<0,01) та в групі зіставлення – в 1,49 рази (P<0,01) стосовно відповідного показника норми. Отже, в обох групах обстежених хворих до початку лікування відмічалася чітко виражена Т-лімфопенія. Кількість CD4+-лімфоцитів була зменшена у відносному вираженні у хворих основної групи в середньому в 1,3 рази (P<0,01) та пацієнтів групи зіставлення – в 1,29 рази (P<0,01) стосовно відповідного показника норми. Абсолютна кількість CD4+-лімфоцитів була зменшена у хворих основної групи в 1,59 рази (P<0,01) та групи зіставлення – в 1,62 рази (P<0,01) стосовно нормального значення даного показника. Відносна кількість CD8+-клітин в обох обстежених групах була в межах норми; кратність зменшення абсолютної кількості CD8+-клітин складала в цей період обстеження 1,27 рази в основній групі та в групі зіставлення (P<0,05). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 був зменшений стосовно норми в основній групі був зменшений в середньому в 1,14 рази, а у групі зіставлення – в 1,18 рази

(P<0,05). Щодо показника РБГА з ФГА він був знижений в 1,54 рази в основній групі (P<0,01) та в 1,53 рази – в групі зіставлення (P<0,01). Отже, в обстежених хворих до початку лікування відмічено зниження як кількісних так і функціональних показників (РБГА з ФГА) клітинної ланки імунітету.

Проведення динамічного обстеження хворих дозволило встановити, що в основній групі, яка отримувала лікування із застосуванням нуклексу, поступово відмічалася покращення самопочуття хворих. Воно характеризувалося 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, ліквідувалася жовтяниця, зменшився наліт на язичку. Встановлено також поступове зменшення розмірів печінки та селезінки, край печінки при пальпації був не болючий. Поряд з позитивною динамікою клінічних показників, в обстежених пацієнтів основної групи (які отримували нуклекс) відмічалася відновлення функціонального стану печінки, що проявлялося нормалізацією рівня білрубіну, АЛАТ, АсАТ, активності екскреторних ферментів (АФ та ГТТФ), концентрації у крові холестерину та β -ліпопротеїдів.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення курсу лікування хворих на ХВГС, було встановлено позитивний вплив нуклексу на показники клітинного імунітету у хворих основної групи, який характеризувався ліквідацією Т-лімфопенії, відновленням до норми кількості лімфоцитів з фенотипом CD4+ (Т-хелперів/індукторів), нормалізацією рівня CD8+ та CD22+-клітин та імунорегуляторного показника РБГА з ФГА (табл. 2).

З представлених таблиці 2 результатів видно, що під впливом лікування нуклексом, у хворих основної групи, відмічалася практично повна нормалізація проаналізованих імунологічних показників. При цьому рівень CD3+-клітин (популяція Т-лімфоцитів)

на момент завершення лікування у відносному відношенні дорівнювало в середньому $(68,2 \pm 2,1) \%$ та в абсолютному вимірюванні – $(1,25 \pm 0,06) \text{ Г/л}$, кількість CD4+–лімфоцитів (Т хелперів/індукторів) складала у відносному вирахованні $(44,7 \pm 1,4) \%$ та в абсолютному вирахованні – $(0,8 \pm 0,03) \text{ Г/л}$; імунорегуляторний індекс CD4/CD8 у хворих на ХВГС основної

групи, що додатково отримувала нуклекс, на момент завершення лікування дорівнював в середньому $2,04 \pm 0,04$, показник РБТЛ з ФГА – $(64,1 \pm 2,8) \%$. Таким чином, на момент завершення основного курсу лікування у хворих на ХВГС основної групи, які отримували нуклекс, мало місце практично повне відновлення показників клітинної ланки імунітету.

Таблиця 2. Показники клітинної ланки імунітету в обстежених хворих на ХВГС після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=58)	зіставлення (n=52)	
CD3+, %	$69,6 \pm 1,6$	$68,2 \pm 2,1$	$58,1 \pm 2,0^*$	<0,05
Г/л	$1,3 \pm 0,03$	$1,25 \pm 0,06$	$0,89 \pm 0,04^{**}$	<0,05
CD4+, %	$45,5 \pm 1,2$	$44,7 \pm 1,4$	$36,7 \pm 1,24^{**}$	<0,05
Г/л	$0,86 \pm 0,02$	$0,8 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,02^{**}$	<0,05
CD8+, %	$22,5 \pm 0,8$	$21,9 \pm 0,9$	$19,4 \pm 0,5$	>0,05
Г/л	$0,42 \pm 0,015$	$0,39 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,01^{**}$	=0,05
CD4/CD8	$2,02 \pm 0,03$	$2,04 \pm 0,04$	$1,88 \pm 0,03^{**}$	<0,05
CD22+, %	$21,6 \pm 0,9$	$21,7 \pm 1,9$	$21,8 \pm 0,9$	>0,1
Г/л	$0,41 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,01$	>0,05
РБТЛ, %	$65,5 \pm 2,3$	$64,1 \pm 2,8$	$48,4 \pm 1,9^{**}$	<0,05

У хворих групи зіставлення, які отримували в якості терапії ХВГС лише α -2 β рекомбінантний інтерферон, динаміка вивчених імунологічних показників була суттєво менш значуща. Тому в них на момент завершення лікування залишалася помірно виражена Т-лімфопенія, дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+–клітин), зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та показника РБТЛ з ФГА. На момент завершення лікування хворих даної групи кратність зниження стосовно норми відносної кількості CD3+–клітин складала 1,2 рази ($P < 0,05$), їхнього абсолютного вмісту у периферійній крові – 1,46 рази ($P < 0,01$), імунорегуляторний індекс CD4/CD8 залишався в середньому 1,07 рази менш норми ($P < 0,05$) та показник РБТЛ з ФГА – в 1,35 рази нижче норми ($P < 0,05$). Таким чином, при використанні лише

загальноприйнятої терапії, у хворих на ХВГС не виявлено нормалізації імунологічних показників, які характеризують стан клітинної ланки імунітету.

Порівняння вірусного навантаження у хворих на ХВГС в динаміці лікування дозволило встановити, що в основній групі (яка отримувала нуклекс та α -2 β рекомбінантний інтерферон) суттєво зменшилася кількість хворих з високим рівнем вірусного навантаження, при цьому повністю були відсутні пацієнти з цим показником більш $1,0 \times 10^6$ (табл. 5). Переважала група хворих з мінімальним ступенем вірусного навантаження в межах $(150-499) \times 10^3$, які склали 79,3% від загальної кількості хворих основної групи, при цьому у 6 осіб (10,35%) основної групи на момент завершення терапії взагалі не було виявлено вірусу HCV (табл. 3).

Таблиця 3. Вірусне навантаження у хворих на ХВГС в динаміці лікування

Вірусне навантаження	До лікування		Після лікування	
	основна (n=58)	зіставлення (n=52)	основна (n=58)	зіставлення (n=52)
Відсутність вірусу	0	0	6/10,35	0
$(150-499) \times 10^3$	23/39,7	21/40,4	46/79,3	27/51,9
$500 \times 10^3 - 1,0 \times 10^6$	20/34,5	18/34,6	6/10,35	16/30,8
$(1,05-2,0) \times 10^6$	14/24,1	13/25,0	0	9/17,3
$2,05 \times 10^6$ та більш	1/1,7	0	0	0

В групі зіставлення, яка не отримувала нуклексу, частота виявлення хворих з вірусним навантаженням 500×10^3 та більш складала 48,1%, що було в 4,65 рази більш, ніж серед пацієнтів основної групи ($P < 0,01$). При цьому у 17,3% випадків вірусне навантаження в обстежених хворих групи зіставлення складало $(1,05-2,0) \times 10^6$, 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. Отже, комплексне лікування з застосуванням нуклексу на протязі 3 місяців сприяє суттєвому зменшенню вірусного навантаження у хворих на ХВГС, що підтверджує

протівірусну дію вказаного препарату. Встановлено також, 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 даної терапії.

Отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним та перспективним застосування протівірусного препарату нуклексу у комплексі лікування хворих на ХВГС. Встановлено, що використання нуклексу сприяє відновленню імунного гомеостазу, а саме кількісних та функціональних показників клітинної ланки імунітету. Це надає підставу вва-

жати включення противірусного препарату нуклексу до комплексу лікування хворих на ХВГС патогенетично обґрунтованим та перспективним в плані відновлення імунологічного гомеостазу, що може сприяти зменшенню подальшого прогресування хронічного патологічного процесу в паренхімі печінки.

Висновки:

1. 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 білірубину, гіпертрансфераземія, у частини хворих – підвищення активності екскреторних ферментів – АФ та ГГТП, показника тимолової проби тощо).

2. До початку лікування у хворих на ХВГС відмічалися суттєві розлади з боку показників клітинної ланки імунітету, а саме зниження кількості циркулюючих у периферійній крові лімфоцитів з фенотипами CD3+ CD4+, зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та показника РБТА з ФГА. В цілому отримані дані свідчать, що у хворих на ХВГС з наявністю помірного загострення або нестійкої ремісії хронічного запального процесу у паренхімі печінки відмічається формування вторинного імунодефіцитного стану.

3. Використання у комплексі лікування хворих на ХВГС противірусного препарату нуклексу та α -2 β рекомбінантного інтерферону обумовило позитивну динаміку клінічних показників та поліпшення в них функціонального стану печінки за даними біохімічного обстеження, а у патогенетичному плані – поліпшення проаналізованих показників клітинної ланки імунітету. Так, в ході лікування, у пацієнтів, які отримували нуклекс, відмічалася ліквідація Т-лімфопенії, підвищення рівня циркулюючих CD4+-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів), нормалізація імунорегуляторного індексу CD4/CD8, що свідчить про оптимізацію співвідношення кількості Т-клітин з Т-хелперною та Т-супресорною активністю. Поряд з цим показник РБТА з ФГА у хворих основної групи, яка отримувала нуклекс, мав тенденцію до нормалізації, що свідчить про посилення функціональної активності Т-клітин.

4. У хворих групи зіставлення, які в комплексі лікування отримували лише загальноприйняте лікування у вигляді α -2 β рекомбінантного інтерферону, також мала місце позитивна динаміка вивчених показників, але суттєво менша ніж в хворих основної групи. Так, у хворих групи зіставлення на момент завершення лікування відносна кількість CD3+-клітин була нижче відповідного показника норми в середньому в 1,2 рази, абсолютна кількість CD3+-лімфоцитів – в 1,46 рази, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 залишався в середньому 1,07 рази, показник РБТА з ФГА – в 1,35 рази менш відповідного показника норми. Таким чином, застосування загальноприйнятих засобів лікування не забезпечує повної нормалізації показників імунологічного гомеостазу у хворих на ХВГС.

5. В ході лікування у хворих на ХВГС, що

отримували нуклекс, відмічалася суттєве зниження вірусного навантаження, а саме у переважній кількості хворих основної групи (79,3%) після завершення терапії відмічався мінімальний ступінь вірусного навантаження в межах $(150-499) \times 10^3$, а в частини хворих, а саме 6 осіб (10,35%) 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 4,65 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 нуклексу сприяє суттєвому зменшенню вірусного навантаження у хворих на ХВГС та успішну реалізацію противірусної дії вказаного препарату.

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

ЛІТЕРАТУРА:

1. 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.
2. Вірусно-імунологічні та гематологічні ефекти нуклексу 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.
3. Гепатит С: епідеміологія, діагностика, клініка, лікування / А.Л. Громашевська, А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський [та ін.]: методичні рекомендації. – Київ, 2007. – 33 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.
5. 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.
6. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков, Н.Г. Бычкова. - Київ: Здоров'я, 1994. - 232 с.
7. Использование микрометода для бласт-трансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // Иммунология. – 1985. – № 1. – С. 76 - 78.
8. Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату / затверджена 01.09. 2010 р. Наказом МОЗ України № 752.
9. Определение чувствительности иммунокомпетентных клеток больных к иммунокорректирующим препаратам: методич. рекомендации / А.Ф. Блюгер, Х.М. Векслер, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин. – Рига, 1990. – 28 с.
10. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышлен-

- ленних городів Донецького регіону / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко [и др.] // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33–35.
11. 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.
12. 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.
13. Порва Ю. Антивірусна активність препарату Нуклекс на клітинній моделі вірусу гепатиту С / Ю. Порва, З. Ткачук, С. Рибалко // Вісник фармакології та фармації. – 2010. – № 9. – С. 10–16.
14. Печінка А.М. Лікування хронічного гепатиту С та фармакоекономіка / А.М. Печінка // Ліки України. – 2011. – № 3 (149). – С. 44–48.
15. Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гепатит С та ВІЛ-інфекцію при застосуванні протівірусного 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.
16. Попова Л.А. Особенности иммунного ответа у больных хронической HCV-инфекцией / Л.А. Попова // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Том 89, № 5. – С. 633–637.
17. 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.
18. Порушення з боку клітинної ланки імунітету у хворих на вірусний гепатит С мінімального ступеню активності, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом / Я.А. Соцька: мат. I Всеукраїнської науково-практичної конференції [«Сучасні екологічні проблеми України»] (Дуґанськ, 9 грудня 2008 р.) // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 6 (додаток). – С. 160.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации // Под. ред. Л.А. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
24. Фролов В.М. Нуклеиновые кислоты и их терапевтическое использование (обзор литературы) / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев // Вречебное дело. – 1981. – № 10. – С. 114–118.
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. Использование «иммунологического компаса» для диагностики иммунных нарушений / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, С.Е. Казакова // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 1. – С. 10–13.
27. Фролов В.М. Иммунокоррекция и иммунореабилитация как основа терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / В.М. Фролов, Н.И. Хомулянская, Я.А. Соцькая // Иммунология та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 23–28.
28. Фролов В.М. Эффективность комплексной иммунокоррекции при лечении хронического вирусного гепатита С / В.М. Фролов, Я.А. Соцькая, О.В. Круглова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 187–192.
29. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
30. 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.
31. 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.
32. Poordad F. Emerging therapeutic options in hepatitis C virus infection / F. Poordad, V. Khungar // Am. J. Manag. Care. – 2011. – № 4. – P. 123–130.
33. Schiff E.R. Diagnosing and treating hepatitis C virus infection / E.R. Schiff // Am. J. Manag. Care. – 2011. – Vol. 17. – P. 108–115.
34. Treatment patients with hepatitis C using Nuclex / B. Dykyi, Z. Tkachuk, N. Vaskul [et al.] // Sepsis. – 2011. – № 4 (1). – P. 103.

Надійшла 25.11.2011 р.

Рецензент: доц. Л.І.Чистолінова