

УДК 616.36-002+616.12+616-08+615.37

Пришляк О.Я., Васкул Н.В.

Зміни деяких імунологічних та біохімічних показників у хворих на хронічний гепатит С із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком та їх лікувальна корекціяКафедра інфекційних хвороб та епідеміології (зав. каф. – проф. Пришляк О. Я.)
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. На хронічний гепатит С по всьому світу страждає близько 150 млн. осіб, а 350 – 500 тис щорічно помирають. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню HCV-інфекції, механізми прогресування ХГС у хворих із супутньою патологією на сьогодні залишаються не зовсім з'ясованими. Метою даного дослідження є вивчення клініко-лабораторної ефективності лікування хворих на ХГС у пацієнтів із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком із включенням у схему лікування препарату рибонуклеїнової кислоти. Отримані в ході дослідження результати показують, що комплексне застосування протівірусної терапії та препарату рибонуклеїнової кислоти супроводжується нормалізацією цитолітичного синдрому, особливо у хворих із мінімальною або помірно вираженою активністю гепатиту. Крім того, було виявлено виражений позитивний ефект щодо відновлення балансу рівнів біохімічних показників та цитокінів. Для лікування хворих доцільно використовувати препарат рибонуклеїнової кислоти в дозі 1,5 г на день.

Ключові слова: хронічний гепатит С, препарат рибонуклеїнової кислоти, імунологічні показники.

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень.

В Україні спостерігається постійне зростання рівня захворюваності гепатитом С, який витісняє за своїм значенням гепатит В. За експертними даними ВООЗ, більше 3% населення планети інфіковано вірусом гепатиту С (ГС), і на сучасному етапі спостерігається пандемія, яка за своїми масштабами і кількістю інфікованих людей в 4-5 разів перевищує поширеність ВЛІ-інфекції [2,3,5]. Багаторічна персистенція вірусу при хронічному ГС (ХГС) може бути підставою для прогресуючого ураження печінки і призводити до формування цирозу печінки з подальшим високим ризиком розвитку гепатоцелюлярної карциноми [7].

В Україні для лікування хворих на ХГС використовують «золотий стандарт» протівірусної терапії (ПВТ) - пегільований інтерферон і рибавірин (NIH Consensus Conference 2002, рекомендації AASLD 2004, рекомендації AGA 2006), а також лінійні інтерферони [1]. Ефективність лікування пацієнтів із 2 та 3 генотипом вірусу ГС становить 80%, але для інших генотипів не перевищує 40-50% [10]. Вважається, що для підвищення якості лікування доцільне включення в схему протівірусної терапії додаткових препаратів, що забезпечують кращий терапевтичний ефект і підвищують переносимість стандартних схем лікування [13]. Наведені факти пояснюють значну увагу сучасної медицини до проблеми лікування хворих на ХГС і пошук нових лікарських препаратів.

Ми застосовували новий вітчизняний препарат рибонуклеїнової кислоти Нуклекс, який складається з 25-членного рибонуклеїнової кислоти мають протівірусну активність широкого спектру дії, протизапальні та імуномодулюючі властивості [11,12]. Нуклекс стимулює процеси клітинного метаболізму, підсилює біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів і ферментів, підсилює мітохондріальну активність клітин кісткового мозку. Він володіє неспецифічною протівірусною активністю [4]. В основі лежать механізми впливу на конформацію поверхневих антигенів і рецепторів вірусів, підвищення продукції інтерферону *in vivo*. В експериментальних моделях і в клінічній практиці препарат показав протівірусну дію: щодо вірусу герпесу 1 і 2 типів, вірусів грипу та парагрипу, в т.ч. проти вірусу гепатиту С. Вплив даного препарату на експериментальну інфекцію вірусом гепатиту С вивчали дослідники з інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського [8].

Крім того, доведено, що препарат має виражену протизапальну та антиоксидантну дію при застосуванні його в пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом, нормалізує функціональний стан печінки та оптимізує ліпідний спектр крові [9]. Нуклекс збалансовує адренергічну та холінергічну регуляцію діяльності серця, коронарний і системний кровообіг за участю симпатичної та парасимпатичної нервових систем. У результаті препарат розслабляє коронарні та периферичні судини на фоні їх адреналінового скорочення та зменшує артеріальний тиск [6].

Сучасними доведеними факторами регулювання запальних реакцій в організмі є дисбаланс запальних, прозапальних та рістстимулюючих факторів. Дослідження в сироватці периферійної крові рівнів фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-2 (ІЛ2), інтерлейкіну-4 (ІЛ4) дозволяє визначити глибину залучення гепатоцитів у мітохондріальний недостатності, активність внутрішньоклітинних запальних процесів.

Мета дослідження

Вивчення клініко-лабораторної ефективності лікування хворих на ХГС у пацієнтів із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком із включенням у схему лікування препарату рибонуклеїнової кислоти (РНК).

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 40 хворих на хронічний гепатит С у стадії реплікації вірусу із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком, 23 жінок (57,5%) і 17 чоловіків (42,5%), у віці від 28 до 49 років (середній вік $38,45 \pm 2,37$ років). Із 40 обстежених пацієнтів було 24 жителя міста (60%). Згідно даних епіданамнезу переливання крові мало місце у 12 осіб (30%), оперативні втручання - 5 (12,5%), донорство - 4 (10%), крім того всі пацієнти підтвердили відвідування стоматолога. Діагноз встановлювався на підставі визначення маркерів вірусу гепатиту С (анти-HCV) і RNA HCV. Переважали пацієнти з помірно вираженою активністю гепатиту.

Сумарний серцево-судинний ризик встановлювався згідно з критеріями консенсусу із метаболічного синдрому 2009 р. та рекомендацій Європейського товариства кардіологів - ESC (The European Society of Cardiology) з профілактики серцево-судинних захворювань 2012 р., а саме: АТ $>130/85$ мм. рт. ст.; абдомінальне ожиріння (окружність талії у чоловіків > 94 см, у жінок > 80 см); тригліцериди (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) $< 1,3$ ммоль/л; глюкоза натще $> 5,6$ ммоль/л.

Обстежувані були розділені на 2 групи залежно від лікування. У першій групі (20 хворих) отримували протівірусну терапію (інтерферон, рибавірин), друга група (20 пацієнтів) разом з ПВТ отримували РНК препарат в дозі 1,5 г на день впродовж шести місяців. Для об'єктивізації отриманих даних було обстежено контрольну групу з 20 здорових осіб такого ж віку. Були використані такі методи дослідження: загальноклінічне обстеження, біохімічні дослідження (білірубін загальний і прямий, АЛТ, АСТ, білок загальний, креатинін, сечовина, тригліцериди, ХС ЛПВЩ, глюкоза в крові). З імунологічних досліджень вивчали ІЛ2, ІЛ4 та ФНП- α . Лабораторні біохімічні дослідження проводилися усім пацієнтам до лікування та через 1 і 6 місяців, імунологічні через 6 місяців від початку лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед скарг, які були у хворих при поступленні, переважали тиснучий біль у правому підребер'ї, суглобові болі, зниження апетиту, загальна слабкість, швидка втомлюваність. Об'єм талії у чоловіків складав $- 103 \pm 4,3$ см., у жінок $- 88 \pm 6,9$ см. Середні гемодинамічні показники САТ $145,6 \pm 8,2$ мм. рт. ст., ДАТ $- 85,50 \pm 5,35$ мм. рт. ст., частота пульсу $-$

Таблиця 1. Динаміка біохімічних показників у обстежуваних осіб після першого місяця лікування, M±m

Досліджувані групи	Білірубін загальний, мкмоль/л	Білірубін прямий, мкмоль/л	АЛТ, ммоль/год*л	АЛТ, ммоль/год*л	Білок загальний, г/л	
Здорові (n=20)	10,91±89	2,94±0,22	0,28±0,02	0,52±0,02	77,29±1,05	
ХГС в стадії реплікації вірусу (n=40)						
До лікування	22,19±0,77	5,01±0,17	1,68±0,08	1,61±0,06	62,57±0,99	
ч/з 1 міс. лікування	ПВТ (n=20), I група	20,69±0,60	4,03±0,12	1,49±0,04	1,10±0,09	66,56±1,17
	ПВТ+ Нуклекс 1,5 г/д (n=20), II група	15,61±0,47	3,02±0,11	0,37±0,02	0,43±0,03	72,72±0,49
p1	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	
p2	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	
p3	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	
p4	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	

Примітки: p1- достовірна різниця між показником до лікування і показником після 1 місяця лікування у I групі хворих; p2- достовірна різниця між показником до лікування і показником після 1 місяця лікування у II групі хворих; p3- достовірна різниця між показниками після 1 місяця лікування у хворих I групи і здоровими особами; p4- достовірна різниця між показниками після 1 місяця лікування у хворих II групи і здоровими особами

88,32±5,21/хв. Показник тригліцеридів складав 2,35±0,42 ммоль/л, глюкози 6,6±0,32 ммоль/л, ХС ЛПВЩ– 0,9±0,2 ммоль/л.

Уже після першого місяця лікування пацієнти II групи суб'єктивно відзначали позитивну динаміку: зменшилися болі в правому підребер'ї, суглобах, покращився апетит, зникла слабкість.

Динаміка лабораторних показників у пацієнтів різних груп після першого місяця лікування відображена в табл. 1.

За даними таблиці 1, після першого місяця лікування у пацієнтів II групи відзначалася позитивна динаміка лікування, достовірно зменшилися ознаки цитолізу, стабілізувалися рівні білірубину (загального і прямого). Рівень загального білірубину був значно нижчим від такого до лікування (15,61±0,47 мкмоль/л і 22,19±0,77 мкмоль/л відповідно, p<0,05). Креатинін, сечовина, після першого місяця лікування достовірно не змінилися та залишалися в межах значень

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників у обстежуваних осіб після 6 місяців лікування, M ± m

Досліджувані групи	Білірубін загальний, мкмоль/л	Білірубін прямий, мкмоль/л	АЛТ, ммоль/год*л	АЛТ, ммоль/год*л	Білок загальний, г/л	
Здорові (n=20)	10,91±89	2,94±0,22	0,28±0,02	0,52±0,02	77,29±1,05	
ХГС в стадії реплікації вірусу (n=40)						
До лікування	22,19±0,77	5,01±0,17	1,68±0,08	1,61±0,06	62,57±0,99	
Після лікування	ПВТ (n=20), I група	17,29±0,42	3,98±0,13	0,42±0,02	0,62±0,06	71,44±0,66
	ПВТ+ Нуклекс 1,5 г/д (n=20), II група	14,02±0,35	2,94±0,10	0,3±0,02	0,41±0,03	80,20±0,64
p1	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	
p2	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	
p3	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	
p4	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	

Примітки: p1- достовірна різниця між показником до лікування і показником після 6 місяців лікування у I групі хворих; p2- достовірна різниця між показником до лікування і показником після 6 місяців лікування у II групі хворих; p3- достовірна різниця між показниками після 6 місяців лікування у хворих I групи і здоровими особами; p4- достовірна різниця між показниками після 6 місяців лікування у хворих II групи і здоровими особами

до лікування. Рівні тригліцеридів та глюкози крові залишалися підвищеними (p>0,05), а рівень ХС ЛПВЩ – зниженим (p>0,05).

Через 6 місяців лікування у пацієнтів всіх груп нормалізувалися біохімічні показники (дані відображені в табл. 2).

Як видно з даних представлених в таблиці 2, нормалізація біохімічних показників відзначалася в обох групах дослідження. У пацієнтів II групи після 6 місяців лікування покращилися показники тригліцеридів, ХС ЛПВЩ, глюкози крові, в порівнянні із пацієнтами I групи. Так, у пацієнтів II групи рівень ХС ЛПВЩ у сироватці крові становив 1,4±0,6 ммоль/л проти 1,52±0,13 ммоль/л у здорових осіб (p>0,05). У пацієнтів I групи даний показник був достовірно нижчим ніж у здорових осіб (1,12±0,15 ммоль/л та 1,52±0,13 ммоль/л відповідно) (p<0,05). Інші біохімічні показники не змінювалися за період дослідження. Слід зазначити, що нормалізація біохімічних показників у пацієнтів II групи відбувалася після першого місяця лікування і утримувалася протягом усього періоду дослідження.

В результаті вивчення цитокинового профілю були виявлені наступні зміни рівнів ІЛ2, ІЛ4 та ФНП-α (табл. 3).

Аналізуючи дані таблиці 3 бачимо, що після 6 місяців лікування у пацієнтів, які отримували препарат Нуклекс у складі комплексної терапії, спостерігалася нормалізація показників у порівнянні із такими до лікування (p<0,05). Рівень ІЛ2 у пацієнтів II групи підвищився в 2,78 разів (3,38±0,25 Пг/мл до лікування та 9,4±0,44 Пг/мл після 6 місяців (p<0,05)). Показник ІЛ4 знизився до рівня 2,9±0,35 Пг/мл, тобто в 2,38 рази в порівнянні із показником до лікування (p<0,05). Рівень ФНП-α знизився у 1,39 рази та становив 54,2±6,4 пкг/мл проти 75,4±2,01 пкг/мл до лікування (p<0,05).

Отже, отримані нами в результаті дослідження дані свідчать про те, що корекція лікування хворих на ХГС із супутнім підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком препаратом Нуклекс на фоні протівірусної терапії виявляє позитивний ефект щодо відновлення балансу рівнів біохімічних показників та цитокинів, порівняно з такими показниками у інших досліджуваних групах. Дана корекція лікування сприяє зниженню рівнів ІЛ4 і ФНП-α та підвищенню рівня ІЛ2, що проявляється посиленням Т-клітинної імунної відповіді на антигени HCV інфекції. Це забезпечує покращення клініко-лабораторних показників, уникнення важких наслідків та ускладнень. Впродовж 6 місяців препарат добре переносився, побічних ефектів не викликав.

Висновки

1. При комплексному застосуванні протівірусної терапії і РНК-препарату у хворих на хронічний гепатит С досягається більш виражений терапевтичний ефект, що полягає у поліпшенні загальноклінічних і нормалізації біохімічних показників через 1 місяць після початку терапії, зі стабілізацією їх протягом усього терміну лікування.

2. Під впливом запропонованого лікування відновлюється баланс рівнів цитокинів, що сприяє посиленню Т-клітинної імунної відповіді на антигени HCV інфекції.

Перспективами подальших досліджень є додаткове вивчення застосування РНК-препарату

Таблиця 3. Динаміка інгерлейкінового профілю та фактору некрозу пухлин у обстежуваних осіб після 6 місяців лікування, М ± m

Досліджувані групи		ІЛ2 Пг/мл	ІЛ4 Пг/мл	ФНП-α пкг/мл
Здорові (n=20)		10,11±0,33	2,06±0,19	48,5±1,03
ХГС в стадії реплікації вірусу (n=40)				
До лікування		3,38±0,25	6,93±0,42	75,4±2,01
Після лікування	ПВТ (n=20), I група	8,27±0,32	3,07±0,63	63,6±5,5
	ПВТ + Нуклекс 1,5 г/д (n=20), II група	9,4±0,44	2,9±0,35	54,2±6,4
p1		p<0,05	p<0,05	p<0,05
p2		p<0,05	p<0,05	p<0,05
p3		p<0,05	p<0,05	p<0,05
p4		p>0,05	p<0,05	p>0,05

Примітки: p1- достовірна різниця між показником до лікування і показником після 6 місяців лікування у I групі хворих; p2- достовірна різниця між показником до лікування і показником після 6 місяців лікування у II групі хворих; p3- достовірна різниця між показниками після 6 місяців лікування у хворих I групи і здоровими особами; p4- достовірна різниця між показниками після 6 місяців лікування у хворих II групи і здоровими особами

у зв'язку з його вираженими протизапальними та імуномодулюючими ефектами.

Література

1. Анастасий І.А. Место рибавирин в комплексном лечении хронического гепатита С / И.А. Анастасий // Сучасні інфекції. – 2010. – №2. – С.117–123.
2. Голубовская О.А. Проблемные вопросы лечения больных гепатитом С [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.intranet.tdmu.edu.ua
3. Корчинський М.С. Застосування препарату Гепадіф® у хворих на захворювання печінки різної етіології / М.С. Корчинський // Сучасні інфекції. – 2010. – №1. – С.97-104.
4. Наказ МОЗ України від 01.09.2010 №752 «Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату»
5. Наказ МОЗ України від 02.04.2014 № 233 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям. Вірусний гепатит С».
6. Нещерет О.П. Вплив препарату Нуклекс на кровообіг та його адренергічну і холінергічну регуляцію / О.П. Нещерет, З.Ю. Ткачук, О.О. Мойбенко // Фізіологічний журнал. – 2009. – №6. – С.20 – 29.
7. Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні / А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2007. – №3. – С.23–30.
8. Противірусна дія препаратів РНК на експериментальну інфекцію вірусу гепатиту С та сурогатного вірусу – бичачого вірусу діареї / Ю.І. Порва, С.Л. Рибалко, З.Ю. Ткачук [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2010. – №2. – С.108-109.
9. Фролов В.М. Сучасний вітчизняний препарат нуклеїнат – фармакологічна активність та клінічне застосування / В.М. Фролов, З.Ю. Ткачук, О.В. Круглова // Український медичний альманах. –

2012. – Т.15, №4. – С.217 – 227.

10. McHutchison J.G. Understanding hepatitis C / J.G. McHutchison // Am. J. Manag. Care. – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 21-29.

11. Tkachuk Z. Compound, composition and method for treatment of inflammatory and inflammatory-related disorders. – United States Patent # US 6,737,271. May 18, 2004.

12. Tkachuk Z. Multiantivirus compound, composition and method of treatment of virus diseases. U.S. Patent Application. – 2011. – Bulletin N. 13, 046 – 240. – P. 57.

13. Treatment patients with hepatitis C using Nuclex / B. Dykyi, Z. Tkachuk, N. Vaskul [et al.] // Sepsis. – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 103.

Пришляк А.Я., Васкул Н.В.

Изменения некоторых иммунологических и биохимических показателей у больных хроническим гепатитом С с повышенным суммарным сердечно-сосудистым риском и их лечебная коррекция

Резюме. Хроническим гепатитом С во всем мире страдает около 150 млн. человек, а 350 - 500 тыс ежегодно умирают. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению HCV-инфекции, механизмы прогрессирования ХГС у больных с сопутствующей патологией на сегодня остаются не совсем выяснены. Целью данного исследования является изучение клинико-лабораторной эффективности лечения больных ХГС у пациентов с повышенным суммарным сердечно-сосудистым риском с включением в схему лечения препарата рибонуклеиновой кислоты. Полученные в ходе исследования результаты показывают, что комплексное применение противовирусной терапии и препарата рибонуклеиновой кислоты сопровождается нормализацией цитолитического синдрома, особенно у больных с минимальной или умеренно выраженной активностью гепатита. Кроме того, было обнаружено выраженный положительный эффект по восстановлению баланса уровней биохимических показателей и цитокинов. Для лечения больных целесообразно использовать препарат рибонуклеиновой кислоты в дозе 1,5 г в день.

Ключевые слова: хронический гепатит С, препарат рибонуклеиновой кислоты, иммунологические показатели.

Pryshliak O.Ya., Vaskul N.V.

Changes in Some Immunological and Biochemical Parameters in Patients with Chronic Hepatitis C with Increased Total Cardiovascular Risk and their Medical Correction

Abstract. In chronic hepatitis C around the world suffer 150 million people, and 350 - 500 thousand die each year. Despite the large amount of research devoted to the study of HCV-infection, the mechanisms of progression of chronic hepatitis C in patients with concomitant diseases today are not cleared. The aim of this study is to examine the clinical and laboratory efficiency of the treatment of chronic hepatitis C in patients with elevated total cardiovascular risk with the inclusion of the drug regimen ribonucleic acid. The results obtained in the study results show that the comprehensive application of antiviral therapy and drug ribonucleic acid by normalization of cytolytic syndrome, especially in patients with minimal or moderate active hepatitis. In addition, it was discovered a pronounced positive effect on rebalancing the levels of biochemical parameters and cytokines. For the treatment appropriate to use the ribonucleic acid at a dose of 1.5 grams per day.

Key words: chronic hepatitis C, ribonucleic acid, immunological parameters.

Надійшла 22.06.2015 року.