



О.Я. Бабак¹, В.М. Фролов², Я.А. Соцька²

¹ ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої
НАМН України», Харків

² ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Ефективність комплексної терапії хронічного вірусного гепатиту С, поєднаного з хронічним некалькульозним холециститом

Ключові слова

Хронічний вірусний гепатит С, хронічний некалькульозний холецистит, «Глутаргін», «Лаферобіон», «Субалін», лікування.

За даними сучасних епідеміологічних досліджень, епідеміологічну ситуацію з гепатитом С в Україні та інших країнах СНД оцінюють як несприятливу [5, 9]. Тривалий латентний перебіг цього захворювання, неухильне його прогресування з розвитком фіброзу або цирозу печінки, недостатня ефективність існуючих методів лікування стали підставою для образної назви цього захворювання — «ласкавий вбивця» [24]. Установлено, що серед населення України нині преvalюють безжовтяничні та субклінічні форми гепатиту С переважно у вигляді хронічного інфекційного процесу, тобто первинно хронічного вірусного гепатиту С (ХВГ-С) [1, 9]. Клінічний досвід свідчить, що ХВГ-С у сучасних умовах нерідко перебігає на тлі хронічних уражень гепатобіліарної системи (ГБС), насамперед хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ), який також значно поширений в Україні та за її межами [13, 26]. За наявності такої коморбідної патології печінки та жовчного міхура (ЖМ) при порівняно низькому рівні активності інфекційного процесу в паренхімі печінки у клінічній картині нерідко на перший план виступає саме симптоматика загострень хронічного запального процесу у ЖМ, тоді як перебіг ХВГ-С «маскується» загостреннями ХНХ [1, 25]. У таких хворих гепатит С у більшості випадків діагностують лише під час додаткового імунологічного обстеження на наявність у крові маркерів HCV [1, 28]. При тривалому існуванні запального процесу у ЖМ, який пе-

ріодично загострюється, нерідко спостерігають формування стеатозу печінки та помірно вираженого синдрому внутрішньопечінкового холестазу, що слід ураховувати при плануванні лікувальних та реабілітаційних заходів у хворих з коморбідною патологією ГБС [1, 25].

Відомо, що «золотим стандартом» лікування ХВГ-С вважають тривале введення великих доз генно-інженерних рекомбінантних інтерферонів (ІФН) — зазвичай у вигляді комбінацій протівірусного засобу рибавіріну та «Пегінтрону» по 3 млн ОД 3 рази на тиждень протягом 6—12 міс і навіть довше [23, 27]. Установлено, що монотерапія ІФН ефективна лише в 45—55 % випадків ХВГ-С, у решти хворих поступово формується резистентність до інтерферонотерапії або невдовзі після завершення введення ІФН виникає рецидив (загострення) ХВГ-С, що пов'язано з низьким рівнем ендogenous ІФН та зниженням його продукції саме внаслідок тривалого введення у великих дозах екзогенного ІФН [28]. На нашу думку, використання високих доз і тривалих курсів інтерферонотерапії недостатньо обґрунтовано в патогенетичному плані, оскільки при цьому повністю ігнорується необхідність корекції захисних сил організму хворого, насамперед його імунної системи, а також той особливий стан дезорганізації біохімічних процесів та нагромадження у крові патологічних продуктів обміну речовин, який зумовлює розвиток синдрому ендogenous «метаболічної» інтоксикації [8]. З огляду

на це слід приділяти більшу увагу імунотерапії та імунореабілітації у хворих на ХВГ-С на тлі ХНХ [20, 21]. Крім того, використання великих доз і тривалих курсів введення препаратів ІФН іноземного виробництва може дозволити собі лише незначна частина хворих [3]. Останніми роками в Україні розпочато випуск досить активних в імунотерапевтичному плані та значно дешевших препаратів ІФН, які, за нашими даними, не поступаються за клінічною ефективністю аналогічним зарубіжним засобам.

При розробці раціональної програми лікування хворих на ХВГ-С низького та середнього ступеня активності, поєднаним з ХНХ, ми виходили з двох основних положень. По-перше, поряд з інтерферонотерапією слід обов'язково проводити активну детоксикацію для ліквідації синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації [8], лабораторним критерієм наявності та ступеня вираженості якого є підвищення концентрації у крові так званих середніх молекул, тобто речовин з молекулярною масою від 300—500 до 5000 Да, більшість з яких володіють значною токсичністю [7]. По-друге, наш багаторічний клінічний досвід свідчить, що при хронічній патології ГБС оптимальним є введення препаратів ІФН крізь шлунково-кишковий тракт, оскільки при цьому близько 95 % фармакологічно активних факторів безпосередньо всмоктуються слизовою оболонкою кишечника та досягають печінки по системі *v. portae* [19], при цьому практично не виникає жодних ускладнень.

Нашу увагу привернула можливість застосування в комплексній терапії хворих на ХВГ-С, поєднаний з ХНХ, комбінації сучасних препаратів вітчизняного виробництва — «Глутаргіну», «Лаферобіону» та «Субаліну».

«Глутаргін» (L-глутаміну-L-аргінін) — препарат, який має широкий спектр фармакологічної дії, зокрема виявляє гепатозахисну, антиоксидантну, детоксикуючу, імуномодуючу, мембраностабілізуючу активність, а також зменшує інтенсивність запальних процесів у жовчовивідних шляхах, оскільки володіє протизапальним і помірним жовчогінним ефектами [2]. Установлено також, що «Глутаргін» поліпшує процеси репаративної регенерації печінки, сприяє зниженню концентрації середніх молекул у крові, а отже, зменшує вияви синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації, стимулює енергетичний метаболізм [3, 4]. Останніми роками доведено, що «Глутаргін» позитивно впливає на обмін оксиду азоту в організмі, що забезпечує його імуномодуючий ефект [4].

«Лаферобіон» — це препарат, який містить як основну діючу субстанцію рекомбінантний α -2 β

ІФН, який має виражені антивірусні та імуномодуючі властивості [11]. Крім того, до складу «Лаферобіону» входять вітаміни з антиоксидантною активністю — токоферолу ацетат і аскорбінова кислота [11]. Завдяки наявності у складі препарату вітамінів з антиоксидантною дією протівірусна активність ІФН суттєво збільшується, посилюється імуномодуючий вплив на показники клітинної ланки імунітету, вміст загального імуноглобуліну Е. Вітаміни запобігають утворенню антитіл, які нейтралізують антивірусну активність α -2 β ІФН, навіть при його застосуванні протягом тривалого часу [11].

«Субалін» являє собою мікробну масу живої антагоністично активної культури *Bacillus subtilis* УКМ В-5020. Препарат володіє протівірусною, антибактеріальною та чітко вираженою імуномодуючою активністю [12].

Роботу виконано згідно зі спільним планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» та ДЗ «Луганський державний медичний університет». Вона є фрагментом комплексної теми «Клініко-патогенетична характеристика коморбідної патології: хронічного вірусного гепатиту С низького та середнього ступеня активності, поєднаного з хронічним некалькульозним холециститом на тлі вторинних імунодефіцитних станів, лікування та медична реабілітація» (держреєстрація № 0108U004716).

Мета роботи — вивчення ефективності комбінації сучасних вітчизняних препаратів «Глутаргін», «Лаферобіон» та «Субалін» у комплексній терапії хворих на ХВГ-С низького та середнього ступеня активності, поєднаний з ХНХ, у фазі помірного загострення.

Матеріали та методи

Під наглядом перебували 134 хворих на ХВГ-С низького або середнього ступеня активності, поєднаний з ХНХ, у фазі помірного загострення, віком від 22 до 52 років. Тривалість захворювання на ХНХ, за даними анамнезу, становила від 3 до 8 років. У дослідження не включали осіб, які зловживали алкоголем або мали досвід використання наркотичних речовин через негативний вплив цих чинників на імунний статус і клінічний перебіг захворювання. Діагноз ХВГ-С та ХНХ встановлено на основі даних клініко-біохімічних, інструментальних (УЗД) досліджень і результатів імуноферментного аналізу (ІФА) з обов'язковим підтвердженням полімеразно-ланцюговою реакцією (ПЛР) [1]. Критеріями включення у дослідження були: наявність анти-HCV у сироватці крові, які визначали методом ІФА та висока їх концентрація, наявність HCV РНК при постановці ПЛР з вірусним навантаженням, яке

перевищує $150 \cdot 10^3$ копій/мл сироватки і не менше ніж 4-разове підвищення активності сироваткової АЛТ ($2,7$ ммоль/(л·год) та більше). Біопсію печінки та морфологічне вивчення біоптатів здійснили вибірково у 28 пацієнтів за їхньої згоди для уточнення характеру патологічного процесу в печінковій паренхімі.

Було сформовано дві групи — основну (68 пацієнтів) і порівняння (66), рандомізовані за статтю, віком, тяжкістю перебігу захворювання і показником вірусного навантаження. В обох групах проводили лікування ІФН: при вірусному навантаженні $1 \cdot 10^6$ копій/мл та більше хворі також отримували вітчизняний протівірусний препарат «Рибарин» по 0,4 г 2 рази на добу протягом 40–45 діб.

Хворим основної групи призначали вітчизняний гепатозахисний препарат «Глутаргін» по 0,5–0,75 г 3 рази на добу всередину протягом 30–40 діб, а також «Лаферобіон» по 3 ректальних супозиторія (3 млн МО) протягом 10–15 діб, потім по 2 ректальних супозиторія (2 млн МО) протягом 15–20 діб, по 1 супозиторію (1 млн МО) протягом 25–30 діб і потім через день ще 10–20 уведень «Лаферобіону» по 1 млн МО у вигляді ректальних свічок залежно від досягнутого клініко-біохімічного ефекту. Додатково хворим основної групи вводили всередину по 2 флакони «Субаліну» ($4 \cdot 10^9$ живих мікробних клітин) за 20–30 хв до прийому їжі 3 рази на добу протягом 30–40 діб.

Раніше нами було відзначено на різних клінічних моделях вірусних інфекцій взаємопотенціюючі ефекти фармакологічної дії зазначених препаратів, у том числі щодо імунокорегуючого ефекту і нормалізації інтерферонового статусу організму.

У групі порівняння використовували препарат ІФН — «Віферон» (РФ) та призначали стандартні гепатопротекторні засоби — «Ессенціале Н» і «Карсил».

Крім проведення загальноприйнятого клініко-біохімічного дослідження, в усіх хворих визначали показники Т-клітинної ланки імунітету (кількість $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ і $CD22^+$ -лімфоцитів із застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ) у цитотоксичному тесті [16]. Фенотипування лімфоцитів периферійної крові проводили за допомогою методу непрямой імунофлуоресценції після адсорбції на мембранах лімфоїдних клітин МКАТ до поверхневих диференціальних антигенів, тобто кластерів диференціації (cluster of differentiation — CD), підраховували їхню кількість на клітинному сортері. У роботі використовували комерційні МКАТ виробництва НВЦ «МедБиоСпектр» (РФ) 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 [17]. Підраховували імунорегуляторний індекс $CD4/CD8$ як співвідношення лімфоцитів переважно з Т-хелперною і Т-супресорною активністю [19]. Діагностику імунних порушень з боку субпопуляційного складу Т-лімфоцитів здійснювали методом «імунологічного компаса» [17]. Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом [10] з використанням як неспецифічного активатора (мітогену) ФГА [24]. Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові визначали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 Da [18]. Молекулярний склад ЦІК аналізували методом селективної диференційованої преципітації в 2; 3,5 і 6 % розчинах ПЕГ [15] з визначенням фракцій великомолекулярних ($> 19 S$), середньомолекулярних ($11–19 S$) і дрібномолекулярних ($< 11 S$) імунних комплексів (ІК). Стан макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) оцінювали на підставі визначення фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) периферійної крові та результатів тесту гальмування міграції макрофагів (ТГММ) дерми [6]. Для визначення ФАМ застосовували чашечковий метод [16], як тест-об'єкт 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).

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали методом дисперсійного аналізу з використанням пакетів програм Microsoft Office 2005, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, при цьому дотримувалися основних принципів використання статистичних методів у медико-біологічних дослідженнях [22].

Результати та обговорення

При проведенні генотипування вірусу виявлено, що домінуючим генотипом HCV є перший, який встановлено у 93 (69,4 %) пацієнтів, з них у 46 (34,3 %) виявлено генотип 1b. Генотип 2 HCV зафіксовано у 10 (7,5 %) пацієнтів, генотип 3 — у 26 (19,4 %). У 5 (3,7 %) пацієнтів генотип HCV не встановлено.

У 51 (38,06 %) хворого рівень вірусного навантаження становив від $150 \cdot 10^3$ до $500 \cdot 10^3$ копій HCV-РНК/мл сироватки, у 48 (35,82 %) —

від $500 \cdot 10^3$ до $1 \cdot 10^6$ копій HCV-РНК/мл, у 30 (22,39 %) — від 1 до $2 \cdot 10^6$ копій і у 5 (3,73 %) — понад $2 \cdot 10^6$ копій HCV-РНК/мл сироватки. З підвищенням інтенсивності вірусного навантаження в більшості випадків відзначено також зростання клініко-біохімічних зсувів у хворих. Так, у пацієнтів з вірусним навантаженням понад $1 \cdot 10^6$ копій HCV-РНК/мл сироватки активність сироваткової АЛТ становила від 3,9 до 5,2 ммоль/(л · год), тобто мало місце перевищення норми в 5,7–7,6 разу.

Для виключення автоімунного гепатиту досліджували титр антинуклеарних антитіл (ANA) у сироватці крові. ANA виявлено у 97 (72,4 %) хворих, у том числі в титрі 1:80 — у 28 (20,9 %), 1:160 — у 69 (51,5 %), що свідчило про наявність у цих хворих на ХВГ-С автоімунного компонента. У разі якщо титр ANA становив 1:320 і вище, пацієнтів виключали з дослідження.

При морфологічному дослідженні біоптатів печінки у 28 хворих встановлено типову патогістологічну картину хронічного ураження печінкової паренхіми, яка характеризувалася наявністю вогнищ некрозів гепатоцитів, лімфоцитарною інфільтрацією портальних трактів і їхнім фіброзом різного ступеня вираження.

Клінічна картина ХВГ-С низького або середнього ступеня активності, поєднаного з ХНХ, 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, субітеричність склер, у частини хворих — також шкіри, тяжкість у правому підребер'ї, гепато-

спленомегалія, чутливість або помірна болючість печінкового краю при пальпації, помірно позитивні симптоми Кера і Ортнера). В більшості обстежених хворих відзначено зниження загального емоційного тону та симптоматику астенічного, астеноневротичного, в окремих випадках — навіть астенодепресивного регістра.

При біохімічному обстеженні в період загострення хронічного запального процесу в ГБС у всіх пацієнтів до початку лікування відзначено зміну показників, які характеризують функціональний стан печінки, у вигляді помірної гіпербілірубінемії з вірогідним збільшенням концентрації прямого білірубину, гіпертрансфераземії, підвищення показника тимолової проби. Також достовірно була підвищена загальна активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) та рівень її «печінкових» фракцій ЛДГ-4 та ЛДГ-5. У частини хворих відзначено помірне збільшення активності екскреторних ферментів — лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази, що свідчило про наявність часткового внутрішньопечінкового холестази (холестатичного компонента).

При імунологічному обстеженні до початку лікування в обох групах виявлено однотипові зсуви імунологічних показників, які виявлялися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих CD4⁺-лімфоцитів і імунорегуляторного індексу CD4/CD8, значним зменшенням показника РБТЛ з ФГА, що в цілому може свідчити про наявність вторинного імунодефіцитного стану. Не виявлено вірогідної різниці між вихідними імунними показниками в обох групах хворих ($p > 0,05$), що дає підставу вважати їх однотиповими не лише в клінічному, а і в імунологічному плані (табл. 1).

Таблиця 1. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХВГ-С, поєднаний з ХНХ, до початку лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма	Основна група (n = 68)	Група порівняння (n = 66)
CD3 ⁺ %	$69,2 \pm 1,5$	$51,1 \pm 1,3^{***}$	$51,6 \pm 1,5^{***}$
CD3 ⁺ · 10 ⁹ /л	$1,30 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,02^{***}$	$0,83 \pm 0,02^{***}$
CD4 ⁺ %	$45,4 \pm 1,3$	$32,1 \pm 0,9^{***}$	$32,4 \pm 0,8^{***}$
CD4 ⁺ · 10 ⁹ /л	$0,85 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,01^{***}$	$0,5 \pm 0,01^{***}$
CD8 ⁺ %	$22,7 \pm 0,9$	$21,6 \pm 0,6$	$20,8 \pm 0,7$
CD8 ⁺ · 10 ⁹ /л	$0,43 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,01^*$	$0,33 \pm 0,01^*$
CD4/CD8	$2,00 \pm 0,03$	$1,49 \pm 0,03^{***}$	$1,56 \pm 0,04^{**}$
CD22 ⁺ %	$21,6 \pm 0,8$	$20,5 \pm 0,9$	$20,9 \pm 0,8$
CD22 ⁺ · 10 ⁹ /л	$0,41 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,01^*$	$0,33 \pm 0,01$
РБТЛ, %	$65,3 \pm 1,8$	$46,2 \pm 1,5^{***}$	$48,1 \pm 1,6^{***}$

Примітка. Різниця щодо норми вірогідна: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Різниця між показниками основної групи і групи порівняння невірогідна.

При дослідженні вмісту ЦІК у сироватці крові встановлено, що в обох групах до початку лікування кратність підвищення цього показника щодо норми була практично однаковою (в $(1,73 \pm 0,03)$ разу в основній групі і в $(1,69 \pm 0,03)$ разу в групі порівняння ($p > 0,1$). При цьому збільшення концентрації ЦІК у сироватці крові відбувалося переважно за рахунок підвищеного вмісту найбільш патогенних середньо- і дрібномолекулярних ІК, сумарний рівень яких до початку лікування був підвищений в основній групі в $(2,35 \pm 0,025)$ разу, ($p < 0,001$), у групі порівняння — в $(2,26 \pm 0,03)$ разу ($p < 0,001$) відносно норми (табл. 2).

Рівень ФАМ і результат ТГММ дерми до початку лікування були істотно знижені в обох групах хворих (табл. 3).

Проведення динамічного нагляду за пацієнтами дало змогу встановити, що в основній групі, яка отримувала запропонований комплекс вітчизняних фармакопрепаратів, уже наприкінці першого — на початку другого тижня терапії мало місце суттєве поліпшення самопочуття хво-

рих: зменшення загальної слабкості та нездужання, підвищення емоційного тону та поліпшенням суб'єктивного настрою. При контрольному огляді через 3 тиж від початку лікування виявлено, що в більшості випадків самопочуття та стан обстежених пацієнтів поліпшилися: зникли загальна слабкість та нездужання, нормалізувалися сон та апетит, зникла суб'єктивність склер та шкіри, зменшилася вираженість нальоту на язиці. Встановлено також поступове зменшення розміру печінки та селезінки, зникнення болючості або чутливості печінкового краю при пальпації, симптоми Кера та Ортнера ставали негативними. Крім того, поліпшилися біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки: зникла гіпертрансфераземія, нормалізувався вміст у крові загального білірубину та його зв'язаної фракції, а також показник тимолової проби, зменшилася загальна активність ЛДГ та частка її «печінкових» фракцій — ЛДГ-4 та ЛДГ-5.

При повторному проведенні імунологічних тестів, які характеризують стан клітинної ланки

Таблиця 2. Концентрація ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХВГ-С, поєднаний з ХНХ, до початку лікування ($M \pm m$)

ЦІК сироватки		Норма	Основна група (n = 48)	Група порівняння (n = 40)
Загалом	г/л	$1,88 \pm 0,03$	$3,26 \pm 0,09^{***}$	$3,18 \pm 0,08^{***}$
Великомолекулярні	%	$45,5 \pm 1,9$	$26,5 \pm 1,2^{**}$	$27,8 \pm 1,3^{**}$
	г/л	$0,86 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,04$	$0,88 \pm 0,04$
Середньомолекулярні	%	$32,1 \pm 1,6$	$41,6 \pm 1,8^*$	$41,2 \pm 1,6^*$
	г/л	$0,60 \pm 0,03$	$1,36 \pm 0,06^{***}$	$1,31 \pm 0,05^{***}$
Дрібномолекулярні	%	$22,4 \pm 1,3$	$31,9 \pm 1,5^*$	$31,0 \pm 1,6^*$
	г/л	$0,42 \pm 0,02$	$1,04 \pm 0,05^{***}$	$1,0 \pm 0,05^{***}$
Сума середньо- і дрібномолекулярних	%	$54,5 \pm 2,3$	$73,5 \pm 2,6^{**}$	$72,2 \pm 3,0^{**}$
	г/л	$1,02 \pm 0,06$	$2,4 \pm 0,06^{***}$	$2,31 \pm 0,05^{***}$

Примітка. Різниця щодо норми вірогідна: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Різниця між показниками основної групи і групи порівняння невірогідна.

Таблиця 3. Показники ФАМ і ТГММ дерми у хворих на ХВГ-С, поєднаний з ХНХ, до початку лікування ($M \pm m$), %

Показник	Норма	Основна група (n = 68)	Група порівняння (n = 66)
ФІ	$28,6 \pm 1,2$	$16,2 \pm 0,6^{**}$	$16,8 \pm 0,5^{**}$
ФЧ	$1,0 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2^{**}$	$2,4 \pm 0,15^{**}$
ІА	$16,3 \pm 0,3$	$10,5 \pm 0,3^*$	$10,9 \pm 0,25^*$
ІІІ	$24,6 \pm 1,1$	$14,6 \pm 0,5^{**}$	$15,2 \pm 0,6^{**}$
ТГММ дерми	$30,0 \pm 1,7$	$10,6 \pm 1,5^{**}$	$10,2 \pm 1,6^{**}$

Примітка. Різниця щодо норми вірогідна: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$.

Різниця між показниками основної групи і групи порівняння невірогідна.

Таблиця 4. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХВГ-С, поєднаний з ХНХ, після завершення лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма	Основна група (n = 68)	Група порівняння (n = 66)
CD3 ⁺	%	69,2 ± 1,5	67,2 ± 1,4
	· 10 ⁹ /л	1,30 ± 0,03	1,21 ± 0,03
CD4 ⁺	%	45,4 ± 1,3	44,5 ± 1,0
	· 10 ⁹ /л	0,85 ± 0,02	0,80 ± 0,02
CD8 ⁺	%	22,7 ± 0,9	22,4 ± 0,6
	· 10 ⁹ /л	0,43 ± 0,02	0,40 ± 0,02
CD4/CI		2,00 ± 0,03	1,99 ± 0,04
CD22 ⁺	%	21,6 ± 0,8	21,3 ± 0,8
	· 10 ⁹ /л	0,41 ± 0,02	0,38 ± 0,01
РБТЛ, %		65,3 ± 1,8	60,4 ± 1,8

Примітка. Різниця щодо норми вірогідна: * p < 0,05, ** p < 0,01.

Різниця щодо показників основної групи вірогідна: * p < 0,05, ** p < 0,01.

імунітету, встановлено, що в основній групі хворих (яка отримувала комбінацію «Глутаргіну», «Лаферобіону» та «Субаліу») мала місце чітко виражена позитивна динаміка вивчених показників: ліквідація Т-лімфопенії, нормалізація кількості Т-хелперів/індукторів (CD4⁺) і імунорегуляторного індексу CD4/CD8, підвищення до нижньої межі норми показника РБТЛ з ФГА (табл. 4).

У групі порівняння також мала місце певна позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, але менше виражена, у зв'язку з чим після завершення курсу лікування у більшості пацієнтів збереглися вияви вторинного імунodefіцитного стану.

Після завершення курсу лікування в основній групі хворих відзначено зниження загального

рівня ЦІК у крові і чітко виражену тенденцію до нормалізації молекулярного складу ІК. У групі порівняння динаміка була менш значущою, тому після завершення лікування зберігалось 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).

Після завершення курсу лікування в основній групі хворих відзначено нормалізацію показників ФАМ і ТГММ дерми. У групі порівняння позитивна динаміка цих показників була менше вираженою, після завершення курсу лікування вони були знижені як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи (табл. 6).

Таблиця 5. Концентрація ЦІК та молекулярний склад ІК у сироватці крові хворих на ХВГ-С, поєднаний з ХНХ, після завершення лікування ($M \pm m$)

ЦІК сироватки	Норма	Основна група (n = 68)	Група порівняння (n = 66)
Загалом	г/л	1,88 ± 0,03	2,05 ± 0,05
Великомолекулярні	%	45,5 ± 1,9	44,2 ± 1,6
	г/л	0,86 ± 0,04	0,91 ± 0,03
Середньомолекулярні	%	32,1 ± 1,6	32,8 ± 1,5
	г/л	0,60 ± 0,03	0,67 ± 0,03
Дрібномолекулярні	%	22,4 ± 1,3	23,0 ± 1,3
	г/л	0,42 ± 0,02	0,47 ± 0,03
Сума середньо- і дрібномолекулярних	%	54,5 ± 2,3	55,8 ± 2,4
	г/л	1,02 ± 0,06	1,14 ± 0,05

Примітка. Різниця щодо норми вірогідна: * p < 0,05, ** p < 0,01.

Різниця щодо показників основної групи вірогідна: * p < 0,05, ** p < 0,01.

Таблиця 6. Показники ФАМ і ТГММ дерми у хворих на ХВГ-С, поєднаний з ХНХ, після завершення лікування (М ± m), %

Показник	Норма	Основна група (n = 68)	Група порівняння (n = 66)
ФІ	28,6 ± 1,2	27,5 ± 0,9	21,1 ± 0,6***
ФЧ	1,0 ± 0,3	3,8 ± 0,25	2,9 ± 0,2**
ІА	16,3 ± 0,3	15,8 ± 0,3	12,6 ± 0,25**
ІІІ	24,6 ± 1,1	23,2 ± 0,9	18,1 ± 0,6***
ТГММ дерми	30,0 ± 1,7	28,2 ± 1,8	16,6 ± 1,6****

Примітка. Різниця щодо норми вірогідна: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

Різниця щодо показників основної групи вірогідна: * p ≤ 0,05, ** p < 0,01.

Привертає увагу той факт, що позитивна динаміка імунологічних показників у хворих на ХВГ-С, поєднаний з ХНХ, основної групи в клінічному плані супроводжувалася швидшою ліквідацією симптоматики загострення хронічного гепатиту і досягненням стійкої клініко-біохімічної ремісії. Нормалізація клініко-біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, відзначена у пацієнтів цієї групи в середньому на (26,5 ± 1,2) добу від початку лікування за середньої тривалості ремісії хронічної патології ГБС понад 6 міс у 62 ((91,4 ± 2,6) %) і понад 12 міс у 59 ((86,8 ± 2,5) %) пацієнтів, за даними диспансерного обстеження. У групі порівняння повноцінної ремісії захворювання досягнуто у 42 ((63,6 ± 3,5) %) хворих, часткової — у 14 ((21,2 ± 2,8) %) у середньому через (36,8 ± 1,6) добу від початку лікування, тобто на (10,3 ± 0,82) доби пізніше, ніж в основній групі (p < 0,05). При цьому тривалість збереження клініко-біохімічної ремісії понад 6 міс відзначено у 32 ((48,5 ± 3,6) %) хворих, тобто в середньому в 1,9 разу рідше, ніж в основній групі (p < 0,01).

Таким чином, отримані дані свідчать, що застосування комбінації препаратів вітчизняного виробництва «Глутаргіну», «Лаферобіону» та «Субаліну» в комплексній терапії хворих на ХВГ-С, поєднаний з ХНХ, патогенетично обґрунтоване та клінічно ефективне. Не виявлено жодного випадку небажаних побічних ефектів від використання зазначеної комбінації препаратів, зокрема алергійних реакцій. Виходячи з цього, можна рекомендувати використання вітчизняних препаратів у комплексному лікуванні хворих на ХВГ-С середнього та низького ступеня активності, поєднаний з ХНХ, у фазі помірного загострення, для нормалізації імунних показників та досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії, що дає також змогу істотно знизити сумарну терапевтичну дозу ІФН і синтетичних протівірусних препаратів і, таким чином, суттєво зменшити вартість лікування хворих та ймовірність виникнення небажаних побічних реакцій на інтерферонотерапію.

Висновки

Клінічна картина ХВГ-С середнього та низького ступеня активності, поєднаного з ХНХ, у фазі помірного загострення, до початку лікування характеризувалася переважно активацією хронічного запального процесу у ГБС та була типовою за симптоматикою (загальна слабкість, нездужання, зниження апетиту, обкладення язика білим, жовтуватим або сірим брудним нальотом, гіркота або металевий присмак у роті, субіктеричність склер, тяжкість у правому підбер'ї, гепатоспленомегалія, чутливість або болючість печінкового краю при пальпації, помірно позитивні симптоми Кера і Ортнера тощо).

Проведення динамічного нагляду за пацієнтами дало змогу встановити, що в основній групі, яка отримувала комбінацію препаратів вітчизняного виробництва «Глутаргіну», «Лаферобіону» та «Субаліну», вже наприкінці першого — на початку другого тижня терапії мало місце суттєве поліпшення самопочуття та загального стану хворих. Через 3 тижні у більшості випадків зникли загальна слабкість та нездужання, нормалізувалися сон та апетит, зникла субіктеричність склер та шкіри, зменшилася вираженість нальоту на язиці, поступове зменшувався розмір печінки та селезінки, симптоми Кера та Ортнера ставали негативними. Крім того, поліпшилися біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки: зникла гіпертрансфераземія, нормалізувався вміст у крові зв'язаної фракції білірубіну та показник тимолової проби, зменшалася загальна активність ЛДГ та рівень її «печінкових» (анодних) фракцій ЛДГ-4 та ЛДГ-5.

Для ХВГ-С, поєднаного з ХНХ, у фазі загострення, характерна наявність вторинного імунодефіциту, який виявляється Т-лімфопенією, зниженням рівня циркулюючих у периферійній крові лімфоцитів з фенотипом CD4⁺ (Т-хелперів/індукторів) і показника імунорегуляторного індексу CD4/CD8, значним зменшенням функціональної активності Т-клітин за результатами

РБТЛ з ФГА, а також показників ФАМ і ТГММ дерми, що свідчить про пригнічення реактивності МФС. Одночасно у хворих на ХВГ-С, поєднаний з ХНХ, відзначено нагромадження ЦІК у сироватці крові, переважно за рахунок збільшення частки та абсолютного вмісту найбільш патогенних середньо- і дрібномолекулярної фракцій ІК.

Включення комбінації вітчизняних препаратів «Глутаргін», «Лаферобіон» та «Субалін» до комплексу лікування хворих на ХВГ-С, поєднаний з ХНХ, 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 збігається з досягненням стійкої і тривалої ремісії хронічної коморбідної патології ГБС.

Отримані дані дають підстави вважати патогенетично доцільним і клінічно перспективним включення комбінації препаратів вітчизняного виробництва — «Глутаргін», «Лаферобіон» та «Субалін» до лікувального комплексу при ХВГ-С середнього або низького ступеня активності, поєднаного з ХНХ, у фазі помірного загострення, що в патогенетичному плані забезпечує відновлення імунологічного гомеостазу, а в клінічному — істотно поліпшує стан хворих і сприяє прискоренню досягнення повноцінної клініко-біохімічної ремісії хронічної поєднаної патології ГБС.

Перспективою подальших досліджень є вивчення фармакологічної дії зазначеної комбінації препаратів вітчизняного виробництва при лікуванні хворих на ХВГ-С, поєднаний з ХНХ, зокрема їхнього можливого впливу на цитокіновий профіль крові і стан системи ІФН.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Хронические гепатиты.— К.: Блиц-Информ, 1999.— 208 с.
2. Бабак О.Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 2 (12).— С. 85—88.
3. Бабак О.Я., Фадеев Г.Д., Игнатов В.А. Перспективные направления в лечении хронических вирусных гепатитов В и С // Сучасна гастроентерол.— 2001.— № 2 (4).— С. 39—43.
4. Бабак О.Я., Фролов В.М., Харченко Н.В. Глутаргин — фармакологическое действие и клиническое применение.— Харьков; Луганск: Элтон, 2005.— 456 с.
5. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2005.— № 1.— С. 20—24.
6. Векслер Х.М., Фролов В.М., Кейш Я.Д., Пересадин Н.А. Тест торможения миграции макрофагов дермы: метод постановки и клиническая интерпретация результатов // Современные методы иммунологического обследования в клинике.— Рига: Зинатне, 1989.— С. 11—18.
7. Грошавская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме // Лабораторная диагностика.— 1997.— № 1.— С. 11—16.
8. Грошавская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов // Лабораторная диагностика.— 2006.— № 1 (35).— С. 3—13.
9. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. и др. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы // Сучасні інфекції.— 2008.— № 1.— С. 53—63.
10. Киселева Е.П., Цвейбах А.С., Гольдман Е.И., Пигарева Н.В. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных // Иммунология.— 1985.— № 1.— С. 76—78.
11. Лаферобіон: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена Наказом МОЗ України № 142 від 14.09.2005 р.
12. Субалін: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена Наказом МОЗ України № 112 від 13.08.2005 р.
13. Філіппов Ю.О., Скірда І.Ю. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006 — 2008 рр. // Сучасні медичні технології.— 2010.— № 2 (6).— С. 56—59.
14. Фролов В.М., Пересадин Н.А. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных // Лаб. дело.— 1989.— № 6.— С. 71—72.
15. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бойченко П.К. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачебное дело.— 1990.— № 6.— С. 116—118.
16. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных // Лаб. дело.— 1990.— № 9.— С. 27—29.
17. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Казакова С.Е. Использование «иммунологического компаса» для диагностики иммунных нарушений // Клин. лаб. диагностика.— 1994.— № 1.— С. 10—13.
18. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: их диагностическое и прогностическое значение // Лаб. дело.— 1986.— № 3.— С. 159—161.
19. Фролов В.М., Романюк Б.П., Петруня А.М. Иммунные и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция.— Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1994.— Т. 1.— 194 с.
20. Фролов В.М., Соцька Я.А., Санжаревська І.В. та ін. Ефективність комплексної імунокорекції при лікуванні хронічного вірусного гепатиту С // Укр. мед. альманах.— 2007.— Т. 10, № 4.— С. 162—167.
21. Фролов В.М., Хомутянська Н.И., Соцька Я.А. Имунокоррекция и иммунореабилитация как основа терапии больных хроническим вирусным гепатитом С // Імунологія та алергологія.— 2005.— № 3.— С. 23—28.
22. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.— 2-е изд., доп.— СПб: ВМЕА, 2005.— 292 с.
23. Boyer N., Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C // J. Hepatol.— 2000.— Vol. 32.— P. 98—112.
24. Chen S.L., Morgan T.R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection // Int. J. Med. Sci.— 2006.— N 3.— P. 47—52.
25. Elshstein N. Polymorbidity in gastroenterological practice // Acta Medica.— 2006.— N 5.— P. 70—73.
26. Elwood D.R. Cholecystitis // Surg. Clin. North.— 2008.— Vol. 88, N 6.— P. 1241—1252.
27. Fried M.W. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferon plus ribavirin // Semin. Liver Dis.— 2004.— Vol. 24.— P. 47—54.
28. Irshad M., Khushboo I., Singh S. et al. Hepatitis C virus: a review of immunological aspects // Int. Rev. Immunol.— 2008.— Vol. 447, N 6.— P. 497—517.

О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Я.А. Соцкая

Эффективность комплексной терапии хронического вирусного гепатита С, сочетанного с хроническим некалькулезным холециститом

Проанализирована эффективность применения комбинации современных отечественных препаратов — «Глутаргина», «Лаферобиона» и «Субалина» — в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ-С) низкой или средней степени активности, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ), в фазе умеренного обострения. У больных выявлено наличие вторичного иммунодефицита, который проявлялся Т-лимфопенией, снижением количества циркулирующих в периферической крови лимфоцитов с фенотипом CD4⁺ (Т-хелперов/индукторов) и показателя иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, значительным уменьшением функциональной активности Т-клеток, угнетением фагоцитарной активности моноцитов, накоплением циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, преимущественно за счет увеличения доли наиболее патогенных средне- и низкомолекулярной фракций. Применение комбинации «Глутаргина», «Лаферобиона» и «Субалина» в комплексной терапии больных ХВГ-С низкой или средней степени активности, сочетанным с ХНХ, в фазе умеренного обострения способствовало ускорению достижения клинико-биохимической ремиссии ХВГ-С и ХНХ, а также нормализации изученных иммунологических показателей.

О.Я. Babak, V.M. Frolov, Ya.A. Sotska

Efficiency of complex therapy of chronic viral hepatitis C, combined with chronic uncalculous cholecystitis

The analysis has been held for the efficiency of combination of modern domestic preparations Glutargine, Laferobion and Subalin in the complex therapy of patients with chronic viral hepatitis C (CVHC), combined with chronic uncalculous cholecystitis (CUC) of mild to moderate intensity. The patients demonstrated the presence of secondary immune deficiency, manifested as T-lymphopenia, reduction in the number of peripheral circulatory lymphocytes with CD4⁺ phenotype (of T-helpers/inductors) and immunoregulatory index CD4/CD8, considerable diminishing of T-cells' functional activity, oppression of monocytes' phagocytic activity, accumulation of circulatory immune complexes in the blood serum, mainly due to the increase of the portion of most pathogenic middle- and low-molecular fractions. The use of Glutargine, Laferobion and Subalin combination in the complex therapy of the patients of CVHC combined with CUC of mild to moderate intensity, promote acceleration of the achievement of clinical-biochemical remission of CVHC and CUC, and normalization of the investigated immunological indexes.

Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., директор ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 370-20-24. E-mail: gdf-therapy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 21 листопада 2011 р.