

ВІТЧИЗНЯНИЙ ПРЕПАРАТ ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАФАРМ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С.

Вовк А.Д., Соляник І.В., Матяш В.І., Ясеновий С.П.

Інститут епідеміології та інфекційних захворювань ім.Л.В.Громашевського АМН України

Базика А.Д.

Науковий центр радіаційної медицини АМН України

Болтіна І.В.

Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя МОЗ України.

Ніколаєнко О.М.

НПЦ “Ербіс”, м. Київ

Ключові слова: хронічний гепатит С, ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм, хромосомні аберації, імунокомпетентні клітини.

Згідно статистичних даних в світі вірусом гепатиту С (НСV) інфіковано 500 млн. чоловік, тобто 10 % всієї популяції. Більшість з них є прихованими носіями [5, 6], у яких патологічний процес перебігає за типом повільної інфекції. У 85% хворих гепатитом С розвивається хронічна НСV-інфекція. Для хронічного гепатиту С (ХГС) притаманним є малосимптомний перебіг, але при цьому гістологічні зміни в тканині печінки можуть призводити до цирозу печінки і первинної гепатокарциноми [4, 5, 6].

У патогенезі ураження органів при ХГС обговорюється участь НСV в пошкодженні генетичного матеріалу клітини і здатність вірусу викликати мутаційний процес. Особливість вірусу гепатиту С полягає в його значній генетичній варіабельності, а також в спроможності індукувати онкогенез без того, щоб вбудовуватися в хромосоми хворої людини [18]. На вираженість мутагенної дії НСV значною мірою впливає стан імунної системи, яка контролює генетичний гомеостаз організму. Дія імунітету розповсюджується на сам вірус і на клітини, в яких сталася мутація, у випадку, якщо вони несуть сторонні для даного організму генетичні ознаки. Реплікація вірусу відбувається не тільки в печінці, а й поза нею – в тканинах лімфоїдного та нелімфоїдного походження. Розмноження НСV в імунокомпетентних клітинах (лімфоцитах) призводить до порушення їх імунологічних функцій. Ось чому важливого значення в лікуванні хворих на ХГС набувають лікарські засоби, що регулюють і реплікативність вірусу, і підвищують імунний захист організму.

Новий вітчизняний препарат ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм (виробництва НПЦ “Ербіс”, м. Київ), що застосовувався в комплексній терапії хворих на ХГС, має саме таку лікувальну спрямованість. ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм, розчин для ін’єкцій по 2 мл в ампулах являє собою небілковий низькомолекулярний комплекс природних органічних сполук негормональної природи, виділених із тваринної ембріональної тканини, містить

глікопептиди, пептиди, нуклеотиди, амінокислоти, має імуномодулюючу і протівірусну дію: сприяє нормалізації порушеного імунного статусу внаслідок активації Т-лімфоцитів, Th1-хелперів і Т-кілерів та інгібіції активності Th2-хелперів і В-лімфоцитів, що важливо для відновлення балансу між клітинним і гуморальним імунітетом, індукує синтез α -, β -, γ -інтерферонів, які сприяють прискоренню елімінації вірусу [2, 7, 11, 13]. У той же час, активуючи процеси регенерації печінки, препарат сприяє заміщенню загиблих гепатоцитів здоровими, що дозволяє віднести ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм до препаратів, що знижують ступінь тяжкості інфекційного захворювання .

Матеріали та методи дослідження.

Під наглядом знаходилось 63 хворих на ХГС (34 чоловіків та 29 жінок, середній вік $39,5 \pm 3,8$ років). Всі хворі були розподілені на дві групи: основну (33 пацієнта) та контрольну (30 пацієнтів). Діагноз ХГС був підтверджений серологічними показниками (наявність антитіл IgG та IgM до гепатиту С - HCV_{core} Ag та NS4, NS5) і визначення RNA-HCV за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Всі пацієнти отримували базисну терапію, що включала гепатопротектори та дезінтоксикаційні засоби (в/в: глюкоза, рібоксин, фізіологічний розчин, аскорбінова кислота). Пацієнти основної групи отримували препарат ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм внутрішньовенно по 2 мл 2 рази на добу (вранці і ввечері) протягом 20 днів. Лікування проводилось двома курсами: 1-й курс – 20 днів, потім – перерва 1 місяць; 2-й курс лікування – 20 днів. Контролем для обох груп були 20 практично здорових донорів відповідного віку. Обидві групи були співставлені за статтю, віком, перебігом гепатиту, початковими даними біохімічних показників.

В процесі дослідження аналізу підпадали такі показники:

- динаміка регресу основних симптомів захворювання;
- біохімічні, що вказують на ступінь активності процесу;
- імунологічні (визначався популяційний склад лімфоцитів периферійної крові та рівень експресії активаційних HLA-DR+-антигенів);
- генетичні (вивчався стан хромосомного апарату лімфоцитів периферійної крові).

Забор крові проводився тричі: на початку лікування, далі – після першого курсу лікування (20-й день) і після завершення лікування (70-й день).

Імунологічні показники вивчали за рекомендаціями робочої групи Спб РО РААКІ з стандартизації методів імунофенотипування клітин крові [12] методом проточної цитофлюориметрії на лазерному проточному цитофлюориметрі FACScan у прямому імунофлюоресцентному тесті за допомогою двохкольорового забарвлення моноклональними антитілами серії Leu виробництва фірми "Becton Dickinson" (США)

[16]. Досліджували експресію антигенів: CD3+ (Т-лімфоцити); CD4+ (Т-лімфоцити хелпери); CD8+ (Т-лімфоцити супресори/цитотоксичні клітини); CD3+16+56+ (Т-кілери); CD3-16+56+ (природні кілери, NK-клітини); CD3+/HLA-DR+ (активовані Т-лімфоцити); CD3-/HLA-DR+ (активовані В-лімфоцити).

Лімфоцити периферійної крові для визначення стану хромосомного апарату культивували за методом Хангерфорда [17] впродовж 52 годин в модифікації Болтіної І.В. [1], що дозволило дослідити клітини першого мітозу. Відбір метафазних пластинок для цитогенетичного аналізу, класифікація та метод підрахунку аберацій хромосом були узагальненими [8, 15]. Враховували аберації хроматидного та хромосомного типів.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми “Microsoft Excel”. Вірогідність відмінностей розраховували за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

У всіх хворих як основної, так і контрольної груп на початку спостереження відмічався нормальний рівень білірубіну (безжовтянична форма) і помірна активність амінотрансфераз. В клініці на перший план виступали скарги, що свідчили про наявність астено-вегетативного і диспептичного синдромів (табл.1).

Таблиця 1 - Співставлення біохімічних показників в основній та контрольній групах хворих на ХГС ($M \pm m$).

Показники	Практично здорові донори	Хворі на ХГС	
		Основна група	Контрольна група
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,3 ± 1,2	16,8 ± 1,6	15,1 ± 0,3
Активність АлАТ, ммоль/ч•л в цільній сироватці крові	1,36 ± 0,20	2,81 ± 0,27 *	2,64 ± 0,09 *
в розведеній сироватці крові	0,65 ± 0,15	2,99 ± 0,20 *	2,61 ± 0,18 *
Активність АсАТ, ммоль/ч•л в цільній сироватці крові	0,75 ± 0,12	1,34 ± 0,17 *	1,38 ± 0,24 *
в розведений сироватці крові	0,39 ± 0,18	1,13 ± 0,30 *	0,89 ± 0,22
Тимолова проба, од. SH	4,1 ± 0,35	3,76 ± 0,69	6,41 ± 0,2

Примітка: * - вірогідні відмінності в порівнянні до групи здорових донорів ($P < 0,05$).

Згідно результатів УЗД у всіх хворих відмічалась гепатомегалія - печінка виступала на 1-3 см з-під реберної дуги. Селезінка була збільшена у 10 пацієнтів основної і у 9 – контрольної груп. По закінченню 2-ох курсів лікування у 8 хворих основної групи і у 5 пацієнтів контрольної групи розміри селезінки нормалізувались. У 18 пацієнтів основної і у 14 контрольної груп відмічалась тенденція до нормалізації розмірів печінки. Залишкові явища гепатомегалії зберігались у 12 хворих основної і у 16 контрольної груп.

У хворих основної і контрольної груп в процесі лікування спостерігалось зменшення загальної слабкості, дискомфорту в епігастрії, важкості в правому підребір'ї (табл. 2).

Таблиця 2 - Динаміка вираженості скарг пацієнтів основної групи.

Симптоми	Бали	Кількість хворих (%)		
		До лікування	Після 1-го курсу	Після 2-го курсу
Загальна слабкість	1	13 (39,3)	23 (69,7)	26 (86,7)
	2	20 (60,7)	10 (30,3)	4 (13,3)
Зниження апетиту	1	17 (51,6)	23 (69,6)	23 (76,7)
	2	6 (18,2)	5 (15,2)	3 (10,0)
	3	7 (21,2)	5 (15,2)	4 (13,3)
	4	3 (9,1)	0	0
Нудота	1	13 (39,4)	24 (72,7)	28 (93,3)
	2	20 (60,6)	9 (27,3)	2 (6,7)
Головний біль	1	18 (54,5)	20 (60,6)	21 (70,0)
	2	9 (27,3)	10 (30,3)	9 (30,0)
	3	6 (18,2)	3 (9,1)	0
Порушення сну	1	22 (66,7)	25 (75,8)	30 (100,0)
	2	11 (33,3)	8 (24,2)	0
Дискомфорт в епігастрії	1	8 (24,1)	10 (30,2)	20 (66,7)
	2	2 (6,2)	2 (6,2)	4 (13,3)
	3	6 (18,2)	7 (21,2)	3 (10,0)
	4	5 (15,1)	6 (18,2)	2 (6,7)
	5	12 (36,4)	8 (24,2)	1 (3,3)
Біль у правому підребір'ї	1	8 (24,2)	14 (42,4)	20 (66,7)
	2	16 (48,5)	15 (45,5)	9 (30,0)
	3	9 (27,3)	4 (12,1)	1 (3,3)

Таблиця 3 - Динаміка вираженості скарг пацієнтів контрольної групи.

Симптоми	Бали	Кількість хворих (%)		
		До лікування	Після 1-го курсу	Після 2-го курсу
Загальна слабкість	1	12 (40,0)	14 (46,7)	22 (73,3)
	2	18 (60,0)	16 (53,3)	8 (26,7)
Зниження апетиту	1	15 (50,0)	16 (53,4)	20 (66,7)
	2	5 (16,7)	6 (20,0)	6 (20,0)
	3	6 (20,0)	7 (23,3)	4 (13,3)
	4	4 (13,3)	1 (3,3)	0
Нудота	1	12 (40,0)	15 (50,0)	23 (76,7)
	2	18 (60,0)	15 (50,0)	7 (23,3)
Головний біль	1	16 (53,3)	18 (60,0)	21 (70,0)
	2	10 (33,3)	10 (33,3)	9 (30,0)
	3	4 (13,4)	2 (6,7)	0
Порушення сну	1	20 (66,7)	24 (80,0)	28 (93,3)
	2	10 (33,3)	6 (20,0)	2 (6,7)
Дискомфорт в епігастрії	1	7 (23,3)	8 (26,7)	13 (43,3)
	2	2 (6,7)	2 (6,7)	4 (13,3)
	3	5 (16,7)	6 (20,0)	8 (26,7)
	4	5 (16,7)	6 (20,0)	3 (10,0)
	5	11 (36,6)	8 (26,6)	2 (6,7)
Біль у правому підребір'ї	1	7 (23,3)	8 (26,7)	14 (46,7)
	2	14 (46,7)	15 (50,0)	12 (40,0)
	3	9 (30,0)	7 (23,3)	4 (13,3)

Примітки тут і в табл. 2: *Дискомфорт в епігастрії:* нема - 1; через 30 хв. - 2; через 2 год. - 3; через 4 год. - 4; не пов'язано з їдою – 5. *Біль у правому підребір'ї:* нема- 1; ноюча - 2; колюча - 3. *Нудота:* нема - 1; є - 2. *Апетит:* є - 1, знижений - 2, підвищений - 3, відсутній - 4. *Загальна слабкість:* нема -1; є - 2. *Головний біль:* нема - 1; іноді - 2; часто - 3. *Порушення сну:* нема -1; є - 2.

При аналізі динаміки скарг в групі хворих на ХГС, які отримували ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм, спостерігалось помітне зменшення кількості і вираженості скарг вже після 1-го курсу лікування в порівнянні з початковими даними; в контрольній групі покращення загального стану відмічалось на 60-70 день спостереження (табл. 3).

У всіх обстежених хворих до початку терапії відмічалось підвищення активності АЛАТ. Середня активність цього показника до призначення терапії складала в основній групі $2,81 \pm 0,27$, в контрольній - $2,34 \pm 0,09$ (табл.4, 5).

Таблиця 4 - Динаміка біохімічних показників у хворих на ХГС, які отримували ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм ($M \pm m$).

Показники	До лікування	Після 1-го курсу лік.	Після 2-го курсу лік.
Білірубін, мкмоль/л	$16,82 \pm 1,56$	$15,81 \pm 1,43$	$15,27 \pm 1,37^*$
АЛАТ в цільній сироватці ммоль/(ч•л)	$2,81 \pm 0,27$	$2,38 \pm 0,64$	$1,55 \pm 0,44^*$
АЛАТ в розведенні ммоль/(ч•л)	$2,99 \pm 0,20$	$2,24 \pm 0,27$	$0,92 \pm 0,12^*$
АсАТ в цільній сироватці ммоль/(ч•л)	$1,34 \pm 0,17$	$0,96 \pm 0,11$	$0,92 \pm 0,12^*$
АсАТ в розведенні ммоль/(ч•л)	$1,13 \pm 0,30$	$0,43 \pm 0,26$	$0,32 \pm 0,04^*$
Тимолова проба, од. SH	$3,76 \pm 0,69$	$4,83 \pm 0,49$	$3,07 \pm 0,54$

Примітка: * - достовірні відмінності в порівнянні з даними до лікування ($P < 0,05$).

Як видно з таблиць, позитивна динаміка деяких біохімічних показників відмічена у хворих основної групи – рівні АЛАТ і АсАТ в цільній і розведеній сироватці достовірно зменшились після 2-го курсу терапії відносно даних до лікування. В контрольній групі також спостерігалось зниження активності амінотрансфераз, але їх рівень залишався досить високим, а динаміка була нестабільною.

Таблиця 5 - Динаміка біохімічних показників у хворих контрольної групи ($M \pm m$).

Показники	До лікування	Після 1-го курсу лік.	Після 2-го курсу лік.
Білірубін, мкмоль/л	15,1 \pm 0,3	15,1 \pm 0,3	16,9 \pm 0,4
АлАТ в цільній сироватці ммоль/(ч•л)	2,64 \pm 0,09	2,01 \pm 0,1	16,9 \pm 0,4
АлАТ в розведенні ммоль/(ч•л)	2,61 \pm 0,18	2,36 \pm 0,08	1,76 \pm 0,08
АсАТ в цільній сироватці ммоль/(ч•л)	1,38 \pm 0,24	2,36 \pm 0,08	0,9 \pm 0,03
АсАТ в розведенні ммоль/(ч•л)	0,89 \pm 0,22	0,23 \pm 0,04	0,39 \pm 0,03
Тимолова проба, од.ШН	6,41 \pm 0,2	7,2 \pm 0,2	5,9 \pm 0,3

Результати аналізу фенотипового складу імунокомпетентних клітин периферійної крові у хворих на ХГС до та після лікування наведені в таблицях 6 та 7.

Таблиця 6 - Характеристика субпопуляцій лімфоцитів у хворих на ХГС в динаміці лікування препаратом ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм (основна група) ($M \pm m$).

Показники	Практично здорові донори (n=20)	Хворі на ХГС		
		до лікування	після 1-го курсу лікування	після 2-го курсу лікування
CD3+, %	67,5 \pm 2,3	66,2 \pm 1,6	69,5 \pm 1,5	70,8 \pm 1,4
CD4+, %	39,7 \pm 2,0	38,6 \pm 1,4	40,5 \pm 1,3	42,7 \pm 1,5 **
CD8+, %	27,4 \pm 2,1	30,2 \pm 0,9	29,0 \pm 1,3	27,6 \pm 1,20
CD19+, %	8,6 \pm 1,4	9,7 \pm 0,6	8,4 \pm 0,6	9,8 \pm 0,8
CD3+16+56+, %	4,8 \pm 1,1	5,6 \pm 1,0	8,4 \pm 1,2 *	6,8 \pm 0,9
CD3-16+56+, %	9,0 \pm 1,5	11,7 \pm 0,9	9,1 \pm 0,8 **	9,2 \pm 0,3 **
CD3+DR+, %	5,7 \pm 0,96	9,9 \pm 1,2 *	8,2 \pm 1,4 *	7,6 \pm 0,9
CD3-DR+, %	8,8 \pm 1,30	14,0 \pm 0,6 *	14,0 \pm 0,9 *	13,8 \pm 0,9 *
CD4+/CD8+	1,37 \pm 0,25	1,41 \pm 0,09	1,58 \pm 0,12	1,72 \pm 0,15

Примітки: * - вірогідні відмінності в порівнянні до групи здорових донорів ($P < 0,05$),

** - вірогідні відмінності в порівнянні до даних до лікування ($P < 0,05$).

Було встановлено, що у хворих на ХГС як основної, так і контрольної груп вміст лімфоцитів з фенотипом CD3+, CD4+, CD19+ практично не відрізнявся від показників

здорових донорів. Кількість CD8⁺-лімфоцитів знаходилось в межах фізіологічної норми (25-35 %), але незначно перевищувало показники групи донорів, що вказує на активацію цитотоксичних клітин внаслідок антигенного вірусного навантаження, оскільки саме ця популяція Т-лімфоцитів розпознає комплекс вірусного антигену з антигеном МНС класу І (главного комплексу гістосумісності) на поверхні антигенпрезентуючої клітини. Вірогідно підвищеним відносно показників групи донорів був рівень Т- та В-лімфоцитів з активаційними маркерами (HLA-DR). Відносна кількість кілерних клітин з поверхневими антигенами CD3⁺16⁺56⁺ та CD3⁻16⁺56⁺ було вище за норму, але вірогідних відмінностей не виявлено.

Таблиця 7 - Характеристика субпопуляцій лімфоцитів у хворих на ХГС в динаміці базисного лікування (контрольна група) (M±m).

Показники	Практично здорові донори (n=20)	Хворі на ХГС		
		до лікування	після 1-го курсу лікування	після 2-го курсу лікування
CD3 ⁺ , %	67,5±2,3	66,0±1,1	67,2±1,7	69,1±1,3
CD4 ⁺ , %	39,7±2,0	38,6±1,59	36,7±1,8	37,7±2,4
CD8 ⁺ , %	27,4±2,1	31,0±1,9	29,4±1,1	30,4±2,0
CD19 ⁺ , %	8,6±1,4	8,3±0,6	10,6±1,0	8,2±1,5
CD3 ⁺ 16 ⁺ 56 ⁺ , %	4,8±1,1	6,7±1,2	6,6±1,4	6,4±1,2
CD3 ⁻ 16 ⁺ 56 ⁺ , %	9,0±1,5	11,5±1,6	12,3±1,9	15,0±2,3 *
CD3 ⁺ DR ⁺ , %	5,7±0,96	7,5±0,9	7,5±1,5	6,7±1,3
CD3 ⁻ DR ⁺ , %	8,8±1,30	11,5±0,9	14,0±1,4 *	11,2±1,5
CD4 ⁺ / CD8 ⁺	1,37±0,25	1,29±0,08	1,32±0,11	1,29±0,13

Примітка: * - вірогідні відмінності в порівнянні до групи здорових донорів (P<0,05).

Проведення терапії з включенням препарату ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм у хворих основної групи призводило до підвищення відносної кількості Т-хелперів (CD4⁺) і після 2-го курсу лікування різниця порівняно до вихідного рівня досягла вірогідної величини. Поряд з цим відбувалось зниження в бік нормалізації кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8⁺), внаслідок чого після 2-го курсу лікування була виявлена тенденція до зростання імунорегуляторного індексу (CD4⁺/CD8⁺). Вміст загального пула

T-лімфоцитів (CD3+) наприкінці строку спостереження незначно перевищував початкові показники у хворих основної групи.

У хворих на ХГС, які склали основну групу, вже після 1-го курсу лікування препаратом ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм було відмічено вірогідне збільшення відносної кількості субпопуляції клітин з фенотипом CD3+16+56+ (Т-кілери), основною функцією яких є здійснення протиінфекційного захисту шляхом лізису інфікованих клітин. Після проведення 2-го курсу лікування ЕРБІСОЛОМ[®] УЛЬТРАфарм спостерігалась тенденція до нормалізації рівня Т-кілерів, що вказує на зменшення антигенного вірусного навантаження. Слід зазначити, що після 2-го курсу лікування у 7 (21,2 %) хворих основної групи не визначались антитіла HCV-IgM і у 6 (18,2 %) хворих - RNA-HCV за методом ПЛР. У 100 % хворих контрольної групи зберігалась реплікація вірусу та визначались антитіла HCV-IgM.

Кількість клітин популяції природних кілерів (CD3-16+56+) у хворих основної групи після 1-го курсу лікування вірогідно зменшилась до показників групи донорів і зберігалась на рівні норми після 2-го курсу лікування.

У хворих контрольної групи, які приймали тільки базисне лікування, суттєвих змін фенотипичного профілю імунокомпетентних клітин периферійної крові (CD3+, CD4+, CD19+) не спостерігалось. Як і раніше високим відносно показника групи донорів залишався рівень CD8+-лімфоцитів, а вихідно підвищений рівень НК-клітин (CD3-16+56+) продовжував збільшуватись як після 1-го, так і після 2-го курсу лікування, коли різниця між показниками досягла вірогідної величини, що є характерним для хронічного перебігу інфекційного процесу.

Аналіз експресії активаційних маркерів на поверхні лімфоцитів периферійної крові хворих на ХГС в динаміці лікування показав, що у хворих основної групи, яким був призначен ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм, відмічалось зниження кількості, переважно, активованих Т-лімфоцитів (CD3+/HLA-DR+) до норми - після 1-го курсу лікування на 17,2 % та після 2-го курсу - на 23,2 %, що свідчить про зменшення імунозапального компоненту. Зменшення кількості активованих В-лімфоцитів (CD3-/HLA-DR+) було незначним та залишалось в межах фізіологічної норми (5-15 %).

У хворих контрольної групи кількість клітин з антигенами HLA-DR+ впродовж всього періоду спостереження практично не змінювалась. При цьому було відмічено зростання числа клітин з фенотипом CD3-/HLA-DR+ після 1-го курсу лікування, що, ймовірно, пов'язано з особливостями хронічного перебігу гепатиту С, циркуляцією вірусу та тривалою активацією В-лімфоцитів.

Результати дослідження хромосомного апарату лімфоцитів периферійної крові у хворих на ХГС до та в динаміці лікування після двох курсів терапії представлені в таблицях 8 та 9.

Таблиця 8 - Дані цитогенетичного аналізу хромосом лімфоцитів периферійної крові хворих на ХГС в динаміці лікування ($M \pm m$).

Показник	Сроки спостереження	Практично здорові донори	Хворі на ХГС	
			Основна група	Контрольна група
Частота метафаз з абераціями, %	до лікування	$1,7 \pm 0,2$	$17,2 \pm 0,80$ *	$18,4 \pm 0,76$ *
	після 1-го курсу лікування		$13,3 \pm 0,46$ *·**	$14,0 \pm 0,65$ *·**
	після 2-го курсу лікування		$5,7 \pm 0,35$ *·**·∇	$10,4 \pm 0,68$ *·**

Примітки: * - вірогідні відмінності в порівнянні до групи здорових донорів ($P < 0,05$), ** - вірогідні відмінності в порівнянні з даними до лікування ($P < 0,05$), ∇ - вірогідні відмінності в порівнянні з показниками хворих контрольної групи ($P < 0,05$).

В обох групах хворих на ХГС до лікування була зареєстрована підвищена частота аберацій хромосом в лімфоцитах периферійної крові в порівнянні до групи здорових донорів. Цитогенетичні порушення можуть бути обумовлені патогенетичними механізмами персистенції вірусів в організмі, метаболічної та імунологічної реактивності хворих, оскільки зміни в хромосомному апараті є не тільки наслідком прямої “вірус-токсичної” дії, але й реакцією організму на введення стороннього антигену [14].

Після 1-го курсу лікування у хворих на ХГС основної і контрольної груп відмічалось однакове зниження відносно початкових даних частоти аберацій хромосом лімфоцитів. Після 2-го курсу лікування спостерігалось подальше зменшення частоти аберацій хромосом лімфоцитів в обох групах хворих на ХГС, але у пацієнтів основної групи це зниження було більш помітним і вірогідно відрізнялось від показників хворих контрольної групи. Спектр аберацій хромосом у хворих на ХГС представлено в таблиці 9.

З даних таблиці видно, що у пацієнтів обох груп (до лікування, після 1-го та 2-го курсів лікування) превалірують аберації хроматидного типу, серед яких більшість складають поодинокі фрагменти. В процесі лікування зменшувалась кількість різних типів пошкоджень хромосом відносно даних до лікування. Обміни, ацентричні кільця та дицентрики “зникали” в обох групах хворих на ХГС після 2-го курсу терапії.

Таблиця 9 - Спектр аберацій хромосом у хворих на ХГС в динаміці лікування.

Групи	Дні спостереження	Аберації							
		Хроматидного типу				Хромосомного типу			
		поодинокі фрагменти		обміни		парні фрагменти		інші (ацентричні кільця, дидцентрики)	
		%	на 100 кл.	%	на 100 кл.	%	на 100 кл.	%	на 100 кл.
Основна	до лік.	89,9	21,8	3,1	3,1	6,8	1,66	0,2	0,04
	після 1-го курсу	90,1	17,2	3,2	0,1	7,9	1,52	0,2	0,04
	після 2-го курсу	87,8	5,9	0,1	0	11,9	0,79	0,3	0,02
Контрольна	до лік.	92,7	24,5	0	3,2	7,3	1,93	0,6	0,15
	після 1-го курсу	89,8	17,9	0	1,2	8,8	1,76	0,2	0,03
	після 2-го курсу	90,2	12,3	0	0	9,8	1,33	0	0
Здорові донори		60,0	1,04	4	0,06	36	0,62	0	0

Ще один з цитогенетичних показників, на який слід звернути увагу – наявність мультіаберантних клітин (МАК) (метафаз, у котрих пошкоджено більше двох хромосом). Аберації можуть виникати не в одному, а й в декількох локусах, що призводить до багаточисельних ушкоджень [10]. Присутність МАК може сприяти активації протоонкогенів та розвитку пухлинного процесу [9].

Ступінь пошкодження хромосом залежить від тривалості вірусного інфікування та часом вірусної реплікації [3]. Кількість мультіаберантних кліток у больних ХГС представлено в таблиці 10.

Аналіз даних, представлених в таблиці 3, показав майже однакову кількість МАК в обох групах хворих на ХГС до лікування та після 1-го курсу терапії. Після 2-го курсу лікування спостерігалось незначне зниження МАК у пацієнтів контрольної групи та вірогідне пониження МАК у хворих, яким був призначений препарат ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАФАРМ, що вказує на те, що у хворих основної групи відновлюються процеси репарації клітин і пошкоджені клітини легко елімінуються. Крім того, підвищення репаративних систем призводить до виключення вірусу з клітинної ДНК і відновлення функціонування останньої, внаслідок чого клітина повертається до нормальному виду.

Таблиця 10 – Кількість МАК у хворих на ХГС в динаміці лікування (M ± m).

Показник	Сроки спостереження	Практично здорові донори	Хворі на ХГС	
			Основна група	Контрольна група
Частота МАК, %	до лікування	1,6 ± 0,4	43,0 ± 1,0 *	43,6 ± 0,98 *
	після 1-го курсу лікування		42,7 ± 0,68 *	43,5 ± 0,92 *
	після 2-го курсу лікування		19,4 ± 0,60 *·**·∇	34,6 ± 1,00 *·**·

Примітки: * - вірогідні відмінності в порівнянні до групи здорових донорів (P<0,05), ** - вірогідні відмінності в порівнянні з даними до лікування (P<0,05), ∇- вірогідні відмінності в порівнянні з показниками хворих контрольної групи (P<0,05).

Таким чином, застосування препарату ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм в комплексній терапії сприяло зниженню кількості аберантних та мультіаберантних клітин, що може свідчити про зменшення мутагенної дії на генетичний апарат лімфоцитів периферійної крові і підвищенню репаративних систем клітин. Проведення двох курсів лікування препаратом ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм призводило к більш помітному позитивному ефекту в порівнянні до базисної терапії.

Висновки.

1. Препарат ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм суттєво зменшує прояву синдрому інтоксикації, призводить до зниження рівней АлАТ та АсАТ у хворих на ХГС.
2. Відмічено посилення експресії поверхневих антигенів CD3+16+56+ (Т-кілерів) після 1-го курсу лікування препаратом ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм, що може свідчити про активацію Т-кілерів, та їх зниження після 2-го курсу лікування, що вказує на зменшення антигенного вірусного навантаження.
3. Після двох курсів лікування препаратом ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм спостерігалась нормалізація початково високого рівня НК-клітин (CD3-16+56+) та зменшення експресії антигенів HLA-DR+ (маркерів пізньої активації Т-лімфоцитів), що свідчить на зменшення імунозапального компоненту.
4. ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм сприяє зменшенню кількості аберантних та мультіаберантних клітин, що може свідчити про зменшення мутагенної дії на хромосомний апарат лімфоцитів і підвищенню репаративних процесів в клітинах.

Література.

1. Болтина И.В., Кравчук А.П. Метод изучения мутагенной активности веществ (метафазного анализа aberrаций хромосом в культуре лимфоцитов периферической крови человека) *in vitro* с метаболической активацией // Свідोцтво про державну реєстрацію прав автора на твір. - ПА № 4301. – 2001.
2. Болтина И.В. Метод подсчета анеуплоидных клеток при метафазном анализе aberrаций хромосом в культуре лимфоцитов периферической крови человека // Свідоцтво про державну реєстрацію прав автора на твір. - ПА № 8745. – 2003.
3. Бужиевская Т.И. Вирус-индуцированный мутагенез в клетках млекопитающих / Киев: Наукова думка, 1984. – 133 с.
4. Вовк А.Д. Проблема лікування хворих на хронічні вірусні гепатити // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. Киев, 2001.– С. 244-248.
5. Вовк А.Д., Громашевська Л.А., Сергеєва Т.А. та інш. Проблеми хронічного гепатиту С сьогодні // ”Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз”: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України.- Тернопіль, 2004.- С.32-34.
6. Вовк А.Д. Вірусні гепатити. Клінічні аспекти // СЕС. Профілактична медицина. – 2004. – С. 36 – 41.
7. Драннік Г.М., Фесенкова В.Й., Дріянська В.Є. та інш. Дослідження впливу препаратів “Ербісол” на функціональну активність Т-хелперів II типу за продукцією ІL-4 та ІL-10 *in vitro* // Лікарська справа.- 2003.- № 3-4.- С. 113-117.
8. Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П. и др. Хромосомы человека: Атлас. - М: Медицина, 1982. - 264 с.
9. Знаєвська І.А. Особливості цитогенетичного ефекту в лімфоцитах периферійної крові дітей, які зазнали впливу деяких мутагенних факторів фізичної та хімічної природи малої інтенсивності: дисертація ... к-та. мед. наук. – К., 1997. - 146 с.
10. Монахов А.С. Раннее выявление опухолевых заболеваний по цитогенетическим критериям, определяемым в лимфоцитах периферической крови (на примере рака желудочно-кишечного тракта у человека) // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 4. – С. 401-407.
11. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса “ЭРБИСОЛ УЛЬТРАфарм” // Фармакологічний вісник. – 1998. – № 6. – С. 69– 74.

12. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека (рекомендации рабочей группы СПб РО РААКИ) // Мед. иммунология. - 1999. - Т.1, № 5. - С. 21-43.
13. В.Й.Фесенкова, Г.М.Драннік, В.Є.Дріянська, В.С.Папакіна, С.М.Ващенко. Дослідження *in vitro* впливу препаратів "Ербісол" на продукцію ІЛ-4 та γ -INF Т-хелперами І типу здорових донорів // Лабораторна діагностика.- 2003, № 2.- С. 37-40.
14. Фролов А.К. Некоторые закономерности цитогенетических изменений в лимфоцитах периферической крови у детей, иммунизированных против оспы и паротита // Цитология. – 1979. – Т. XXI, № 2. – С. 202 – 206.
15. Evans.H.J Human peripheral blood lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen test // Handbook of mutagenicity test procedures, second edition. Elsever Sci.Pub. -1984. - P. 405-427.
16. Fernandez-Botran R., Vetvicka V. Advanced Methods in Cellular Immunology. CRC Press, 2000.- 192 p.
17. Hungerford D.A. Leukocytes cultured from small inoculate of whole blood and preparation metaphases chromosomes by treatment with hypnotic KCl // Stain Tech. - 1965. - Vol. 40. - P. 333-338.
18. Kasai Y., Takeda S., Takagi H. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma: a review from the viewpoint of molecular analysis / /Semin. Surg. Oncol. – 1996. - № 12 (3). – P. 155-159.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАФАРМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С.

Вовк А.Д., Соляник И.В., Матяш В.И., Ясеновой С.П., Базыка А.Д., Болтина И.В., Николаенко А.Н.

В статье представлены результаты клинических, биохимических, иммунологических и цитогенетических исследований у 63 больных хроническим гепатитом в динамике базисного лечения и с использованием препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм. Было отмечено положительное влияние препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм: уменьшение проявления синдрома интоксикации, снижение уровня аминотрансфераз, активация Т-хелперов (CD4+) и Т-киллеров (CD3+16+56+), нормализация уровня НК-клеток (CD3+16+56+), уменьшение количества активированных Т-лимфоцитов (CD3+/HLA-DR+), улучшение состояния хромосомного аппарата – уменьшение частоты аббераций хромосом и количества мультиабберантных клеток.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм, хромосомные абберации, иммунокомпетентные клетки.

NATIONAL PREPARAT ERBISOL® ULTRAPHARM IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION.

Vovk A.D., Solyanik I.V., Matyash V.I., Yasenovoy S.P., Boltina I.V., Bazuka A.D., Nikolayenko A.N.

In the article are represented results of clinical, biochemical, immunological and cytogenetic investigation in 63 patients with chronic hepatitis C infection in basic treatment and by application of ERBISOL® ULTRAPHarm. It was determined positive influence of ERBISOL® ULTRAPHarm: lowering signs of intoxication syndrom, of aminotransferases level, an activation of T-helpers (CD4+) and T-killers (CD3+16+56+), a normalization of NK-cells (CD3-16+56+), a decrease of activated T-lymphocytes quantity (CD3+/HLA-DR+), an improvement of chromosomes apparatus state – decrease of chromosomes aberrations frequency, quantity of multiaberrant cells.

Key words: chronic hepatitis C infection, ERBISOL® ULTRAPHarm, chromosomes aberrations, immunocompetent cells.

ВІТЧИЗНЯНИЙ ПРЕПАРАТ ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАФАРМ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С.

Вовк А.Д., Соляник І.В., Матяш В.І., Ясеновий С.П., Базика А.Д., Болтіна І.В., Ніколаєнко О.М.

В статті наведено результати клінічних, біохімічних, імунологічних та цитогенетичних досліджень у 63 хворих на хронічний гепатит С в динаміці базисного лікування та із застосуванням препарату ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм. Був відмічений позитивний вплив препарату ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм: зменшення прояву синдрому інтоксикації, зниження рівня амінотрансфераз, активація Т-хелперів (CD4+) та Т-кілерів (CD3+16+56+), нормалізація рівня NK-клітин (CD3+16+56+), зменшення кількості активованих Т-лімфоцитів (CD3+/HLA-DR+), покращення стану хромосомного апарату – зниження частоти аберацій хромосом та кількості мультіаберантних клітин.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ЕРБІСОЛ[®] УЛЬТРАфарм, хромосомні аберації, імунокомпетентні клітини.