

ЕФЕКТИВНІСТЬ НУКЛЕКСУ В ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

В.О. Терьошин, З.Ю. Ткачук, Я.А. Соцька, О.В. Круглова
Інститут молекулярної біології та генетики НАН України (Київ)
ДУ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Останнім часом проблема лікування інфекційних хвороб набуває надзвичайно актуального значення у зв'язку з убиквітарністю інфекційної патології, наявністю резистентності до лікувальних заходів, великою кількістю хронічних і рецидивуючих форм, які призводять нерідко до стійкої втрати працездатності, а це, в свою чергу, обумовлює зниження якості життя пацієнтів [21,24]. Серед великої кількості вірусних захворювань хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) посідає одне з найважливіших місць як в Україні, так і в всьому світі [2,10,23]. Наукові дослідження, що торкалися проблеми патогенезу ХВГС, показали, що дисфункція показників імунологічного гомеостазу організму обумовлює тривалу персистенцію HCV та сприяє хронізації хвороби [10,11]. Тому розробка раціональних та патогенетично обґрунтованих підходів до корекції виявлених порушень з боку імунної системи у хворих на ХВГС є важливою складовою сучасного лікування і медичної реабілітації пацієнтів з даною патологією. На наш погляд, вельми доцільним та перспективним є застосування терапії, спрямованої на відновлення показників імунного гомеостазу. Аналогічні погляди на перспективність використання нових препаратів в терапії ХВГС як удосконалення стандартного підходу до лікування хворих з даною патологією печінки, висловлюють і інші автори [11].

При розробці конкретних методів лікування хворих на ХВГС нашу увагу привернула можливість застосування препаратів рибонуклеїнових кислот. Відомо, що такі препарати широко використовуються в клінічній практиці в якості противірусних засобів при лікуванні хронічних та рецидивуючих інфекційних захворювань [4]. Одним з найбільш ефективних препаратів цього ряду є противірусний препарат нуклекс, який володіє також протизапальною та імунотимізуючою активністю [5].

Субстанція, з якої виробляється нуклекс, складається з особливо чистих, відносно гомогенних олігорибонуклеотидів без домішок ДНК, білку та полісахаридів [5]. Нуклекс володіє мембраностабілізуючою дією; стимулює процеси клітинного метаболізму, посилює біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних білків та ензимів; збільшує мітотичну активність клітин кісткового мозку [5,13,14-16]. У експерименті було встановлено, що нуклекс володіє високою противірусною дією до широкого кола вірусів, в тому числі проти вірусу гепатиту С та HIV [1,3,9].

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

Метою роботи було вивчення ефективності застосування нуклексу в комплексній терапії хворих на ХВГС при проведенні 24 тижневого курсу лікування.

Матеріали і методи дослідження

Під наглядом перебувало 106 хворих з верифікованим діагнозом: хронічний вірусний гепатит С, в фазі реплікації (RNA HCV+) з тривалістю захворювання від 3 до 6 років. Серед обстежених було 58 чоловіків (54,7%) та 48 жінок (45,3%). З числа обстежених були виключені особи, які зловживають алкоголем і приймають наркотичні речовини, 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 ПЛР.

При проведенні генотипування вірусу у обстежених хворих на ХВГС було встановлено, що основним генотипом HCV був перший (1), наявність якого відзначено у 74 пацієнтів (69,8%), з них у 36 хворих (34,0%) виявлено генотип 1b. Генотип 2 HCV виявлено у 7 пацієнтів (6,6%), генотип 3 - у 22 (20,8%), у 3 пацієнтів (2,8%) генотип HCV не був встановлений.

Для виключення аутоімунного гепатиту досліджували титр антинуклеарних антитіл (ANA) в крові хворого. В цілому ANA виявлені у

68 хворих (64,2%), у тому числі в титрі 1:80 - у 27 пацієнтів (25,5%), 1:160 - 41 пацієнта (38,7%), що свідчило про наявність у хворих аутоімунного компонента. У тих окремих випадках, коли титр ANA 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 жовчного міхура (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 та мікролітів.

Для реалізації мети дослідження обстежені нами пацієнти були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю, загальною тривалістю хвороби та частотою загострень ХВГС за останній календарний рік - основну (54 особи) та групу зіставлення (52 хворих). В обох групах призначали стандартне лікування, а саме α 2-інтерферон (ІФН) (препарат вітчизняного виробництва лаферобіон) по 3 млн МО 1 раз на добу підшкірно 3 рази на тиждень та рибавирин (800-1200 мг/добу щоденно) протягом 48 тижнів. Крім того, хворі основної групи додатково отримували нуклекс по 2 капсули (0,5 г) 3 рази на день, тобто в добовій дозі 1,5 г протягом 24 тижнів поспіль.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [17], які включали визначення у крові рівня загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз - АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину, β -ліпопротеїдів та альбуміну у сироватці крові, активності екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтрансептидази (ГГПТ), показника тимолової проби.

Разом із загальноклінічними дослідженнями у обстежених хворих в динаміці вивчали інтерфероновий статус (ІФС), а саме активність сироваткового ІФН (СІФ), а також вміст α -ІФН і γ -ІФН у сироватці крові [7]. Дослідження інтерферонового статусу здійснювали на обладнанні фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція). У хворих, що знаходилися під наглядом, вивчали також концентрацію

про-і протизапальних цитокінів (ЦК) в сироватці крові методом ІФА на імуноферментному аналізаторі PR 2100 за допомогою сертифікованих в Україну реагентів виробництва ТОВ "Протеиновый контур" (ProCon) (РФ - СПб) - ProCon IL1 β (IL-1 β), ProCon TNF α (TNF α), ProCon IL2 (IL-2), ProCon IL4 (IL-4), ProCon IL6 (IL-6), ProCon IL10 (IL-10) у відповідності до інструкцій фірми-виробника [12]. За норму були прийняті показники, що отримані при обстеженні 30 здорових осіб, які проживають в аналогічних екологічних умовах.

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 [20].

Отримані результати та їх обговорення

До початку лікування хворі на ХВГС скаржились на наявність загальної слабкості, нездужання, зменшення апетиту, зниження загального емоційного тону, розлади сну, підвищену дратівливість, значну емоційну лабільність. Зі скарг, що мали безпосередньо відношення до патології ГС, треба відмітити тяжкість у правому підбері'ї, гіркоту, іноді металевий присмак у роті. В обстежених нами хворих нерідко відмічалася субіктеричність склер, частіше по периферії, 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. При об'єктивному обстеженні у хворих на ХВГС виявлялося обкладання язика білим, жовтуватим або сірим брудним нальотом, субіктеричність склер та у частини хворих також шкіри, гепатоспленомегалія, чутливість або помірна болочість печінкового краю при пальпації.

При біохімічному обстеженні у хворих на ХВГС до початку лікування були відмічені зсуви з боку показників, що характеризують функціональний стан печінки, у вигляді помірної гіпербілірубінемії з вірогідним збільшенням концентрації прямого білірубіну, гіпертрансфераземії, підвищення показника тимолової проби; була також достовірно підвищена загальна активність ЛДГ (КФ 1.1.1.27) та рівень її катодних («печінкових») фракцій ЛДГ₄₊₅. У частини хво-

рих відмічено помірне збільшення активності екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП, збільшення концентрації у крові холестерину та β -ліпопротеїдів. Біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, до початку проведення лікування в обох обстежених групах суттєво не відрізнялися, що свідчить про однотиповість виявлених зсувів в обох групах хворих.

При динамічному обстеженні хворих було встановлено, що в групі пацієнтів, які отримували нуклекс, у більшості випадків загальний стан хворих в динаміці суттєво покращився: зникли загальна слабкість та нездужання, покращилися сон та апетит, ліквідувалася жовтяниця, зменшився наліт на язичку, при об'єктивному обстеженні було встановлено також поступове зменшення розмірів печінки та селезінки, край печінки при пальпації був безболісний. При порівняльному аналізі було встановлено, що в осіб основної групи, що отримували нуклекс, зникнення вищезгаданої клінічної симптоматики відбувалася у більш ранні терміни, ніж в осіб групи зіставлення. Слід зазначити, на момент завершення 24-тижневого курсу лікування у 44 пацієнтів (81,5%), що склали основну групу, відмічалася практично повна ліквідація ознак загострення хронічного патологічного процесу у печінці, в той час у цей період дослідження лише у 28 хворих (53,8%) групи зіставлення були відсутні скарги на стан здоров'я, а у решти осіб залишалися ознаки помірно вираженого астеничного синдрому. Поряд з цим у хворих, що додатково отримувала нуклекс, відмічалася відсутність негативних проявів, які проявляються при застосуванні препаратів ІФН.

Поряд з позитивною динамікою клінічних показників, в обстежених нами хворих основної групи відмічалася відновлення функціонального стану печінки, що проявлялося нормалізацією рівня білірубину, АлАТ, АсАТ, активності ЛДГ та вмісту її фракцій, активності екскреторних ферментів (ЛФ та ГГТП), концентрації у крові холестерину та β -ліпопротеїдів.

Показники системи інтерферону були вивчені на момент початку терапії, на 12-му тижні, та на 24 тижні лікування. При цьому було встановлено, що на момент початку лікування відмічалися пригнічення показників системи інтерферону, при цьому рівень змін вивчених показників між основною групою та групою зіставлення вірогідно не відрізнявся.

Результати дослідження показників системи інтерферону після 12 тижнів терапії показали, що в основній групі хворих, яка продо-

вжувала прийом нуклексу, активність СІФ, концентрація α -ІФН у сироватці крові та рівень γ -ІФН приближались до норми. В той же час у хворих групи зіставлення активність СІФ в цей період дослідження була в 1,55 рази менше норми, концентрація α -ІФН у крові хворих групи зіставлення була в 1,22 рази нижче норми, а рівень γ -ІФН приближались до норми. В той же час у хворих групи зіставлення активність СІФ в цей період дослідження була в 1,55 рази менше норми, концентрація α -ІФН у крові хворих групи зіставлення була в 1,22 рази нижче норми, а рівень γ -ІФН у хворих цієї групи був в 1,13 рази менш норми. Отримані дані відображені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники системи інтерферону у хворих на ХВГС на 12 тижень терапії ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=54)	зіставлення (n=52)	
активність СІФ, МО/мл	2,85 $\pm$ 0,05	2,72 $\pm$ 0,05	1,84 $\pm$ 0,04**	<0,05
α -ІФН, пг/мл	22,5 $\pm$ 0,6	21,7 $\pm$ 0,7	18,4 $\pm$ 0,5*	<0,05
γ -ІФН, пг/мл	18,6 $\pm$ 0,5	17,9 $\pm$ 0,5	16,5 $\pm$ 0,3*	<0,05

Примітка: у табл. 1-4 вірогідність розбіжностей відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$; P – показник вірогідності відмінностей між основною групою та групою зіставлення.

При наступному дослідженні через 24 тижні лікування встановлено, що у осіб основної групи, що додатково отримувала нуклекс, активність СІФ, рівень α -ІФН та вміст γ -ІФН зберігався на рівні нижньої межі норми (табл. 2).

Таблиця 2

Показники системи інтерферону у хворих на ХВГС на момент завершення 24 тижневого курсу терапії ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=54)	зіставлення (n=52)	
активність СІФ, МО/мл	2,85 $\pm$ 0,05	2,79 $\pm$ 0,03	2,17 $\pm$ 0,04*	<0,05
α -ІФН, пг/мл	22,5 $\pm$ 0,6	21,8 $\pm$ 0,5	19,1 $\pm$ 0,5*	<0,05
γ -ІФН, пг/мл	18,6 $\pm$ 0,5	18,2 $\pm$ 0,4	17,1 $\pm$ 0,5*	<0,05

У пацієнтів групи зіставлення, незважаючи на деяку позитивну динаміку, активність СІФ в цей період дослідження залишалася 1,3

рази менше норми, а рівень α -ІФН та концентрація γ -ІФН – відповідно в 1,2 рази і 1,1 рази менше норми.

При імунологічному дослідженні хворих на ХВГС, що знаходилися під наглядом, до початку лікування були виявлені вірогідні порушення з боку проаналізованих показників ЦПК, які принципово заключалися у суттєвому підвищенні вмісту у сироватці крові концентрації прозапальних ЦК при незначному збільшенні рівня протизапальних ЦК, при цьому вивчені показники у осіб основної групи та групи зіставлення вірогідно між собою не відрізнялися.

При дослідженні показників ЦПК на 12-му тижні терапії було встановлено, що у пацієнтів основної групи спостерігалася більш виражена позитивна динаміка вивчених показників ЦПК, ніж в хворих групи зіставлення (табл. 3).

Таблиця 3

Показники ЦПК хворих на ХВГС на 12-му тижні терапії (М $\pm$ м)

Показники	Норма	Групи хворих на ХВГС		Р
		основна (n=54)	зіставлення (n=52)	
IL-1 β , пг/мл	18,8 $\pm$ 1,2	19,8 $\pm$ 1,7	36,9 $\pm$ 1,7***	<0,01
TNF α , пг/мл	39,6 $\pm$ 2,2	41,7 $\pm$ 1,6	59,6 $\pm$ 1,8**	<0,05
IL-2, пг/мл	20,8 $\pm$ 2,1	21,6 $\pm$ 1,5	35,5 $\pm$ 1,9***	<0,01
IL-4, пг/мл	47,2 $\pm$ 1,6	48,1 $\pm$ 1,6	55,1 $\pm$ 1,3*	<0,05
IL-6, пг/мл	22,7 $\pm$ 1,6	23,5 $\pm$ 1,5	35,7 $\pm$ 1,5**	<0,05
IL-10, пг/мл	17,2 $\pm$ 1,3	17,9 $\pm$ 1,4	19,7 $\pm$ 1,1*	<0,05
IL-1 β /IL-10	1,09 $\pm$ 0,04	1,11 $\pm$ 0,04	1,87 $\pm$ 0,02***	<0,01
TNF α /IL-10	2,3 $\pm$ 0,03	2,33 $\pm$ 0,05	3,02 $\pm$ 0,03*	<0,01
IL-2 / IL-4	0,44 $\pm$ 0,03	0,45 $\pm$ 0,03	0,64 $\pm$ 0,02*	<0,01

Так, в основній групі першопочаткова концентрація IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, та коефіцієнти IL-1 β /IL-10, TNF α /IL-10, IL-2/IL-4, знаходилися біля нижньої межі норми (табл.3). У пацієнтів групи зіставлення вміст IL-1 β в цей період дослідження був в 1,96 рази вище норми, концентрація TNF α була в 1,51 рази вище норми, рівень IL-2 був в 1,71 рази вище норми, концентрація IL-4 була в 1,2 рази вище норми, рівень IL-6 був в 1,57 рази вище норми; зміст IL-10 в сироватці крові був в 1,14 рази вище норми. Коефіцієнт IL-1 β /IL-10 у хворих групи зіставлення на 12 тижнів лікування був в 1,71 рази більше норми, коефіцієнт TNF α /IL-10 в 1,31 рази вище значень норми, а коефіцієнт IL-2/IL-4 в 1,45 рази перевищував норму (табл. 3).

Після 24 тижнів терапії було встановлено, що в основній групі вивчені показники вірогідно не змінювалися, що свідчить про тривалий позитивний імунокорегуючий ефект застосування нуклексу у хворих на ХВГС (табл. 4). У пацієнтів групи зіставлення, незважаючи на позитивну динаміку, нормалізації вивчених показників ЦПК не відбувалося (табл. 4).

Таблиця 4

Показники ЦПК хворих на ХВГС після 24 тижнів лікування (М $\pm$ м)

Показники	Норма	Групи хворих на ХВГС		Р
		основна (n=56)	зіставлення (n=52)	
IL-1 β , пг/мл	18,8 $\pm$ 1,2	19,4 $\pm$ 1,6	28,1 $\pm$ 1,7**	<0,01
TNF α , пг/мл	39,6 $\pm$ 2,2	41,2 $\pm$ 1,7	54,8 $\pm$ 1,8*	<0,05
IL-2, пг/мл	20,8 $\pm$ 2,1	21,1 $\pm$ 2,0	34,2 $\pm$ 1,8**	<0,01
IL-4, пг/мл	47,2 $\pm$ 1,6	47,9 $\pm$ 1,8	53,2 $\pm$ 1,5*	<0,05
IL-6, пг/мл	22,7 $\pm$ 1,6	23,3 $\pm$ 2,0	32,6 $\pm$ 1,7**	<0,01
IL-10, пг/мл	17,2 $\pm$ 1,3	17,6 $\pm$ 1,4	19,4 $\pm$ 1,3*	<0,05
IL-1 β / IL-10	1,09 $\pm$ 0,04	1,1 $\pm$ 0,03	1,45 $\pm$ 0,02*	<0,01
TNF α / IL-10	2,3 $\pm$ 0,03	2,34 $\pm$ 0,05	2,84 $\pm$ 0,03*	<0,05
IL-2 / IL-4	0,44 $\pm$ 0,03	0,44 $\pm$ 0,03	0,64 $\pm$ 0,02**	<0,01

Так, рівень IL-1 β у сироватці крові хворих групи зіставлення в 1,49 рази був вище відповідного показника норми, концентрація TNF α була в 1,38 рази вище норми, рівень IL-2 був в 1,64 рази вище норми, концентрація IL-4 залишалася вище нормальних значень в 1,13 рази, рівень IL-6 був в 1,44 рази вище норми; зміст IL-10 в сироватці крові був в 1,13 рази вище норми. Коефіцієнт IL-1 β /IL-10 був в 1,33 рази більше норми, коефіцієнт TNF α /IL-10 був в 1,23 рази вище норми, коефіцієнт IL-2/IL-4 був в 1,45 рази вище норми (табл.4). Таким чином, незважаючи на позитивну динаміку, у осіб групи зіставлення не відбувалося нормалізації показників ЦПК після завершення 24 тижневого курсу лікування.

Порівняння вірусного навантаження у хворих на ХВГС в динаміці лікування дозволило встановити, що в основній групі (яка додатково отримувала нуклекс) на момент завершення 12-тижневого курсу лікування кількість хворих з відсутністю вірусу становила 4 особи, в той час як у групі зіставлення, що отримувала стандартну терапію, у всіх пацієнтів реєструвалася наявність HCV (табл. 5).

Вірусне навантаження у хворих на ХВГС в динаміці лікування

Вірусне навантаження	До лікування		Після 12 тижнів лікування		Після 24 тижнів лікування	
	основна (n=54)	зіставлення (n=52)	основна (n=54)	зіставлення (n=52)	основна (n=54)	зіставлення (n=52)
Рівень вірусу не реєструється	0/0	0/0	4/7,4	0/0	41/75,9	28/53,8
500x10 ³ -2,0x10 ⁶	54/100,0	52/100	50/92,6	52/100,0	13/24,1	24/46,2

Визначення вірусного навантаження в групі що отримувала нуклеосиди на момент завершення курсу 24-тижневого лікування, показало майже в 1,5 кратне збільшення пацієнтів з відсутністю вірусу, ніж серед пацієнтів групи зіставлення. Таким чином, комплексне лікування з застосуванням нуклеосидів сприяє зменшенню вірусного навантаження у хворих на ХВГС, що підтверджує протівірусну дію вказаного препарату. При індивідуальному аналізі було встановлено, що в осіб, в яких відбувалася нормалізація та підтримання на близькому до норми значенні рівней показників ІФС та ЦПК, відбувалося зникнення клінічної симптоматики загострення хронічного патологічного процесу у печінці та спостерігалася позитивна динаміка вірусного навантаження.

Висновки

1. Клінічна картина ХВГС до початку лікування характеризувалася поєднанням астено-вегетативного або астено-депресивного, диспептичного та гепатобіліарного симптомокомплексів, а також порушеннями з боку біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки.

2. Використання у комплексі лікування хворих на ХВГС протівірусного препарату нуклеосиду додатково до стандартної комплексної терапії протівірусними препаратами та α -2 β рекомбінантним ІФН обумовило позитивну динаміку клінічних показників у даних хворих та поліпшення функціонального стану печінки.

3. Застосування нуклеосиду додатково до стандартного лікування ХВГС протягом 12 тижневого курсу лікування сприяло практично повній нормалізації рівня показників системи інтерферону та ЦПК,

а протягом 24 тижневого курсу лікування – обумовлювало підтримуючий ефект лікування, який полягав у збереженні близьких до норми значень вивчених показників ІФС та ЦПК, що свідчило про імуноактивні властивості даного лікувального засобу.

4. При застосуванні нуклеосиду відмічалася збільшення кількості пацієнтів з повною вірологічною відповіддю на 24-ий тиждень лікування в середньому в 1,41 рази у порівнянні зі стандартною терапією, що свідчило про клінічну ефективність включення нуклеосиду до комплексної терапії хворих з HCV-інфекцією.

5. Отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним та перспективним застосування протівірусного препарату нуклеосиду додатково до стандартної терапії хворих на ХВГС.

Література

1. Вірусно-імунологічні та гематологічні ефекти нуклеосидів 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.
2. Гепатит С: епідеміологія, діагностика, клініка, лікування / Л.Л. Громашевська, А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський [та ін.]: методичні рекомендації. - Київ, 2007. - 33 с.
3. Застосування препарату нуклеосид 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.
4. 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.
5. Нуклеосид: інструкція для медичного застосування препарату / затверджена 01.09. 2010 р. Наказом МОЗ України № 752.
6. 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.
7. Микрометод определения интерферонового статуса человека в пробах цельной крови / И.В. Дзюблик, Л.Д. Кривохатская, Е.П. Трофименко, Е.В. Ковалюк // Лабораторная диагностика. - 2001. - № 1. - С. 34-37.
8. Печінка А.М. Лікування хронічного гепатиту С та фармакоекономіка / А.М. Печінка // Ліки України. - 2011. - № 3 (149). - С. 44-48.
9. Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гепатит С та ВІЛ-інфекцію при застосуванні протівірусного препарату нуклеосид / Б.М. Дикий, З.О. Ткачук, О.Я. Пришляк [та інш.] // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: матер. Всеукраїнської науково-практич-

ної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (19-20 травня 2011 р., м. Суми). - Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. - С. 17-18.

10. Попова Л.Л. Особенности иммунного ответа у больных хронической HCV-инфекцией / Л.Л. Попова // Казанский медицинский журнал. - 2008. - Том 89, № 5. - С. 633-637.

11. 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.

12. Тест системы ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), ProCon TNF α 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации / Под. ред. Л.Л. Громашевской. - Киев: МЗ Украины, 1990. - 64 с.

17. Фролов В.М. Иммунокоррекция и иммунореабилитация как основа терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / В.М. Фролов, Н.И. Хомутянская, Я.А. Соцкая // Иммунология та алергология. - 2005. - № 3. - С. 23-28.

18. Фролов В.М. Эффективность комплексной иммунокоррекции при лечении хронического вирусного гепатита С / В.М. Фролов, Я.А. Соцкая, О.В. Круглова // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 5. - С. 187-192.

19. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - [2-е изд., доп.]. - СПб.: ВМедА, 2005. - 292 с.

20. Ющук Н.Д. Лекции по инфекционным болезням / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. - Т. 1. - [3-е изд.]. - М.: Медицина, 2007. - Т. 1. - С. 228-242.

21. Nuclex therapy for patients with chronic hepatitis C / Z.Y. Tkachuk, V.M. Frolov, Y.A. Sotska, O.V. Kruglova // International Journal of Immunological Studies. - 2012. - Vol. 1, No 4. - P. 349-364.

22. Poordad F. Emerging therapeutic options in hepatitis C virus infection / F. Poordad, V. Khungar // Am. J. Manag. Care. - 2011. - № 4. - P. 123-130.

23. Schiff E.R. Diagnosing and treating hepatitis C virus infection / E.R. Schiff // Am. J. Manag. Care. - 2011. - Vol. 17. - P. 108-115.

24. Treatment patients with hepatitis C using Nuclex / B. Dykyi, Z. Tkachuk, N. Vaskul [et al.] // Sepsis. - 2011. - № 4 (1). - P. 103.

25. Usage of Nuclex in therapy patients with hepatitis C / B. Dykyi, O.Ye. Kodrin, O.Ya. Pryshlyak, Z.Yu. Tkachuk // Інфекційні хвороби. - 2012. - № 2 (68). - С. 18-22.

Резюме

Терьошин В.О., Ткачук З.Ю., Соцька Я.А., Круглова О.В. Ефективність протівірусного препарату нуклексу у хворих на хронічний вірусний гепатит С.

Вивчена ефективність застосування нуклексу у 24-тижневій терапії хворих на хронічний вірусний гепатит С. Встановлено, що застосування нуклексу додатково до стандартної терапії обумовлює нормалізацію та подальше підтримання активності сироваткового інтерферону, рівня α - та γ -інтерферону і показників цитокінового профілю крові у близьких до фізіологічних значеннях та збільшує кількість хворих з відсутністю HCV РНК.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, інтерферони, цитокіни, нуклекс, лікування.

Резюме

Терёшин В.А., Ткачук З.Ю., Соцкая Я.А., Круглова О.В. Эффективность нуклекса в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С.

Изучена эффективность применения нуклекса в 24 недельной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С. Установлено, что применение инуклекса дополнительно к стандартной терапии обеспечивает нормализацию и дальнейшее поддержание активности сывороточного интерферона, уровня α - и γ -интерферона и показателей цитокінового профиля крови в близких к физиологическим значениям наряду с увеличением количества больных с отсутствием HCV РНК.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, интерфероны, цитокіны, нуклекс, лечение.

Summary

Teryshin V.O., Tkachuk Z.Yu., Sotska Ya.A., Kruglova O.V. Effectivity of nuclex at the therapy patients with chronic viral hepatitis C.

The efficiency of nuclex in 24 weeks of therapy in patients with chronic hepatitis C. It was found that the use of nuclex addition to standard therapy normalizes and further maintenance of serum interferon levels of α - and γ -interferon indexes and cytokine blood profile indexes in the near-physiologically values along with the number of patients by the lack of HCV RNA.

Key words: chronic viral hepatitis C, interferons, cytokine, nuclex, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.В. Лоскутова