

**М.А. Андрейчин, В.М. Фролов, В.С. Копча, Я.А. Соцька, О.В. Круглова,  
В.В. Кубацький**

# ВПЛИВ УРСОЛІЗИНУ ТА ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ «МЕТАБОЛІЧНОЇ» ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ДИСФУНКЦІЮ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,  
Луганський державний медичний університет

*У хворих на хронічний гепатит С (ХГС), поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ), виявлено вірогідне підвищення рівня «середніх молекул», циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові здебільшого за рахунок середньомолекулярної фракції. Це свідчило про наявність синдромів ендогенної «метаболічної» інтоксикації (СЕМІ) та імунотоксикозу. Включення комбінації урсолізину та ентеросорбентів до лікування таких хворих сприяло відновленню вивчених імунологічних і біохімічних показників, що свідчить про ліквідацію СЕМІ та імунотоксикозу.*

*У крові хворих на ХГС виявлено підвищення рівня тромбомодуліну, що вказує на розвиток у них HCV-асоційованої ендотеліальної дисфункції. Використання циклоферону в комбінації з ентеросгелем приводило до зменшення його рівня.*

*Концентрація тромбомодуліну зростала у фазу реактивації ХГС та корелювала з активністю АлАТ, що можна використати для оцінки активності перебігу гепатиту.*

**Ключові слова:** *хронічний гепатит С, хронічний некалькульозний холецистит, «середні молекули», циркулюючі імунні комплекси, тромбомодулін, урсолізін, ентеросорбенти, лікування.*

На тлі зростання за останні десятиріччя в Україні захворюваності на хронічну патологію печінки та жовчного міхура (ЖМ), все більшу увагу спеціалістів привертає проблема поєднаної патології гепатобіліарної системи (ГБС), яка нерідко пов'язана з інфікуванням HCV [1, 2]. Відомо, що ХГС досить часто поєднується із запальними процесами ЖМ у вигляді ХНХ [1], при цьому за наявності такої коморбідної патології ГБС у клінічній

картині нерідко на перший план виступає саме симптоматика загострень хронічного запального процесу у ЖМ, у той час як ХГС може мати низький ступінь активності (НСА) [3]. Клінічний досвід показує, що у хворих на ХГС, поєднаний з ХНХ, розвивається частковий внутрішньопечінковий холестаз, що потребує розробки раціональних підходів до терапії [4, 5].

Серед заходів, що використовують при лікуванні різноманітної патології, в тому числі при хронічному ураженні печінки та ЖМ, нині значну увагу приділяють ентеросорбції [6, 7]. Суттєве значення ентеросорбції в патогенетичному лікуванні ХГС та поєднаної патології ГБС при інфікуванні HCV пов'язано, зокрема, з наявністю в таких пацієнтів клініко-біохімічного СЕМІ, важливим лабораторним критерієм якого є суттєве підвищення концентрації «середніх молекул» (СМ) у сироватці крові [8, 9]. При цьому за останні роки у практичній діяльності найбільше значення автори статті приділяють використанню ентеросорбентів, які створені на основі діоксиду кремнію, оскільки ці природні препарати мають суттєві переваги порівняно з пористими сорбентами й спроможні зв'язувати продукти, які виникають внаслідок активації процесів ліпопероксидації та розвитку СЕМІ [10, 11].

Встановлено, що при поєднанні ХГС і ХНХ у хворих нерідко виникає холестатичний компонент, який характеризується помірно вираженим синдромом внутрішньопечінкового холестаза й затриманням жовчі у ЖМ з формуванням біліарного сладжу, що потребує відповідних підходів до лікування та медичної реабілітації пацієнтів з такою коморбідною патологією [12, 13]. У цьому плані нашу увагу привернула можливість використання

в комплексі лікування ХГС, поєднаного з ХНХ, препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [14, 15]. Відомо, що препарати УДХК володіють гепатопротекторним, холекінетичним, літолітичним, гіпохолестеринемічним, антиоксидантним ефектами, а також допомагають за наявності синдрому холестази при ХГС [16]. Раніше нами показана ефективність застосування препаратів УДХК у комплексі лікування хворих на ХГС, у тому числі їх позитивний вплив на імунні показники [17]. За наявності поєднаної патології печінки та ЖМ у хворих на HCV-інфекцію загальноприйнята інтерферотерапія нерідко недостатньо ефективна, що пов'язано з високим рівнем СЕМІ та наявністю холестатичного компонента [12, 13]. У той же час, у таких хворих виявлено суттєві порушення з боку показників імунної системи [18-20], в тому числі значне підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), переважно за рахунок найбільш токсигенної середньомолекулярної фракції [21], що потребує раціональних підходів до імунокорекції та імунореабілітації [22]. Так, була встановлена ефективність індукторів синтезу ендогенного інтерферону, зокрема циклоферону, у хворих на гепатити В і С, у тому числі з наявністю кріопатій [23]. Застосування циклоферону при ХГС сприяло корекції імунних порушень та водночас активації інтерферогенезу [24].

Виходячи з цього, ми вважали доцільним і перспективним проаналізувати вплив комбінації препарату УДХК урсолізину [16, 25] й сучасних кремнеземних ентеросорбентів (атоксилу, ентеросгелю та ін.) [6, 7] на концентрацію СМ і ЦІК та їх молекулярний склад у сироватці крові пацієнтів з коморбідною патологією ГБС у вигляді ХГС з НСА, поєднаного з ХНХ.

Для встановлення ступеня активності та стадії перебігу хронічного гепатиту, згідно з рекомендаціями, прийнятими на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.), використовують біохімічні та гістологічні критерії. Оскільки морфологічне дослідження біоптатів печінки на сьогодні залишається недоступним для широкого застосування у системі практичної охорони здоров'я, більшість лікарів у повсякденній роботі користуються біохімічними критеріями, з яких основним є активність АлАТ у сироватці крові.

Суттєвим недоліком цього методу є те, що визначення активності ферментів цитолізу, в т.ч. АлАТ, не повною мірою відображає некробіотичний процес у тканині печінки, оскільки характеризує переважно рівень руйнування гепатоцитів, не ви-

світлюючи патологічних змін у мікроциркуляторному руслі. Також слід враховувати наявність серед хворих на ХГС осіб з постійно нормальним рівнем АлАТ (інапарантна форма захворювання), що суттєво утруднює діагностику [2]. Тому значний інтерес для дослідників становить пошук нових шляхів неінвазивної оцінки активності хронічного гепатиту. Зокрема заслуговує на увагу визначення у крові вмісту тромбомодуліну – маркера ендотеліальної дисфункції [26].

Метою роботи було вивчення впливу комбінації урсолізину та ентеросорбентів на концентрацію СМ, ЦІК та їх молекулярний склад у крові хворих на ХГС НСА, поєднаний з ХНХ, а також дослідження ефективності лікування ентеросгелем на показник активації та пошкодження ендотелію у хворих на ХГС – рівень тромбомодуліну в сироватці крові хворих.

### Пацієнти і методи

Під спостереженням перебували хворі на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ: основна група (62 особи) отримувала в комплексі лікування комбінацію урсолізину та ентеросорбентів, а група зіставлення (68 осіб) лікувалася лише загальноприйнятими засобами без використання противірусних препаратів та ентеросорбентів. Ще 32 хворих на ХГС не мали супутнього ХНХ. Такі пацієнти також були поділені на 2 групи відповідно до загальноприйнятих критеріїв: перша група включала 10 осіб з латентним перебігом ХГС, друга – 22 пацієнти з реактивацією гепатиту. Контрольну групу склали 20 здорових людей, в яких не виявлено маркерів HCV і HBV.

Серед обстежених було 75 чоловіків і 87 жінок; вік хворих становив від 19 до 59 років. Усі групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю недуги, частотою загострень патологічного процесу в печінці та ЖМ протягом останнього календарного року. Діагноз хронічної патології ГБС встановлювали експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини. В усіх хворих вірусна етіологія хронічного ураження печінки була встановлена за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) крові на наявність маркерів вірусу гепатиту С (HCV) та потім підтверджена методом полімеразної ланцюгової реакції. При цьому до роботи включали лише хворих з наявністю помірного загострення хронічного запального процесу у ЖМ та при низькому ступеню активності ХГС, що характеризувалося помірним цитолізмом (активність АлАТ не перевищувала 2,0 ммоль/лхгод та активність АсАТ

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

була не вище 1,4 ммоль/лхгод) при вірусному навантаженні не більше 300 тис./мл копій РНК HCV. При проведенні генотипування HCV було встановлено, що основним генотипом вірусу гепатиту С був перший (1), який виявлений у 66,9 % осіб (у 33,1 % – генотип 1b). Генотип 2 HCV виявлено у 8,5 % хворих, генотип 3 HCV – у 17,7 % пацієнтів. У 6,9 % осіб генотип HCV встановити не вдалося.

Обсяг біохімічного обстеження включав визначення рівня загального білірубину та його фракцій (вільної та зв'язаної), активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) з вирахуванням коефіцієнту де Рітиса (АсАТ/АлАТ), екскреторних ферментів (лужної фосфатази – ЛФ та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази – ГГТП), показника тимолової проби уніфікованими методами. Для реалізації мети роботи у крові хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, крім загальноприйнятого обстеження вивчали наступні лабораторні показники, які характеризують наявність СЕМІ: концентрацію СМ у сироватці крові [27], концентрацію ЦІК у сироватці крові методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6 000 дальтон [28]. Молекулярний склад ЦІК з виділенням фракцій велико- (>19S), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів (ІК) визначали шляхом диференційованої преципітації у 2,0 %, 3,5 % та 6 % розчинах ПЕГ [29]. Враховували, що за рівнем ЦІК (середньомолекулярної та дрібномолекулярної їх фракцій) можна судити про глибину синдрому імунотоксикозу [20, 24].

Концентрацію тромбомодуліну як показника активації і пошкодження ендотелію вимірювали в сироватці крові пацієнтів на початку лікування та через місяць. Визначення проводили імуноферментним методом з використанням тест-систем виробництва фірми *Diaclone* (Франція). За норму прийнято концентрацію цього фактора у сироватці крові 20 здорових людей.

Хворі на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, отримували інтерферонотерапію лаферобіоном по 1 млн МО в ректальних свічках 2-3 рази на добу протягом 30-40 днів поспіль залежно від досягнутого ефекту та субалін по 2 флакони 3 рази на добу протягом 3-4 тижнів. Для їх лікування використовували також індуктор синтезу ендогенного інтерферону – циклоферон у вигляді 12,5 % розчину по 2 мл 1 раз на добу внутрішньом'язово 5 днів поспіль, пізніше через день – ще 10 ін'єкцій препарату. Після досягнення клініко-біохімічної ремісії гепатиту, в період реконвалесценції переходили на таблетований прийом циклоферону – по 150 мг (1 таблетці) 2 рази на тиждень, на курс 50 таблеток. Після завершення основного курсу лікування проводили підтримуючу інтерферонотерапію залежно від показника вірусного навантаження. Крім того, пацієнти основної групи в комплексі

лікування додатково отримували препарат УДХК урсолізін по 300 мг 3 рази на день протягом 30-40 днів поспіль та ентеросорбенти (атоксил, ентеросгель) у середньотерапевтичних дозах протягом 10-12 днів поспіль у проміжках між вживанням їжі, запиваючи теплою водою.

Пацієнти на ХГС без супутнього ХНХ з реактивацією вірусного процесу у свою чергу також були розділені на дві групи: контрольна включала 10 осіб, які отримували циклоферон внутрішньом'язово за зазначеною схемою; а досліджувану групу склали 12 хворих, які отримували циклоферон за цією ж схемою в комбінації з ентеросгелем.

Урсолізін – це сучасний лікарський засіб, який містить УДХК [25]. Цей препарат зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA/8078/01/01) і дозволений до клінічного використання Наказом МОЗ України № 162. Урсолізін володіє гепатопротекторним, холекінетичним, літолітичним, гіпохолестеринемічним і антиоксидантним ефектами [16]. Підкреслюється, що урсолізін добре переноситься хворими й не викликає ніяких побічних ефектів, у тому числі алергічних [25].

Ентеросорбенти на основі діоксиду кремнію мають природне походження та забезпечують низку позитивних фармакологічних ефектів, зокрема значну сорбційну ємність; можливість використання помірних терапевтичних доз, завдяки великій площі їх активної поверхні – 400 м<sup>2</sup>/г, для них характерна нетоксичність і гіпоалергенність, а також селективна дія, внаслідок чого досягається мінімізація втрат корисних мікронутрієнтів [7, 11].

Одержані дані обробляли статистично із використанням стандартних пакетів прикладних програм *Microsoft Windows 7*, *Microsoft Office 2003*, *Microsoft Excel Stadia 6.1/prof* та *Statistica*. При цьому враховували основні принципи застосування статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських засобів [30].

### Результати досліджень та їх обговорення

До початку лікування у більшості хворих на ХГС із ХНХ виявлялася тяжкість у правому підбер'ї, більшість пацієнтів скаржилися також на слабкість, нездужання, зниження емоційного тону. В цілому спостерігалися прояви астеничного, астено-невротичного, рідше астено-депресивного синдромів. У цих хворих встановлено гепатомегалію, нерідко також спленомегалію та помірно позитивний симптом Кера, чіткі ознаки вегето-судинної дистонії. У них виявлялися помірні зміни з боку біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, що характеризувалися вірогідним підвищенням вмісту зв'язаної фракції білірубину (в середньому

в 1,8-2,2 разу;  $p < 0,05$ ) при незначно збільшеному рівні загального білірубіну. Виявлено також помірне збільшення активності сироваткових амінотрансфераз: АлАТ – в 1,2-1,8 разу, АсАТ – в 1,1-1,4 разу. При цьому індекс де Рітіса становив  $0,69 \pm 0,02$  та  $0,74 \pm 0,02$ , що практично відповідало межах норми. Тимолова проба в більшості випадків була вище за норму і становила в середньому 6,2-7,5 од.

При проведенні спеціального лабораторного обстеження до початку лікування було встановлено, що у хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, мають місце чітко виражені порушення з боку вивчених імунних і біохімічних показників, а саме підвищення вмісту СМ та ЦІК у сироватці крові, поряд з дисбалансом фракційного складу ЦІК (табл. 1).

До початку лікування концентрація СМ була підвищена стосовно норми в основній групі в 3,25 разу ( $p < 0,001$ ) та в групі заставлення – в 3,12 разу ( $p < 0,001$ ) стосовно норми. Відомо, що концентрація СМ у сироватці крові характеризує наявність та інтенсивність СЕМІ [8, 9].

Концентрація ЦІК була вище норми в основній групі обстежених хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, в середньому в 1,24 разу (при нормі  $1,88 \pm 0,03$  г/л;  $p < 0,01$ ) та в групі зіставлення – в 1,23 разу ( $p < 0,01$ ). При цьому підвищення відбувалося переважно за рахунок середньомолекулярних (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) фракцій.

Дійсно, абсолютний вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) у сироватці крові хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, був підвищеним в 1,68 разу відносно норми ( $0,57 \pm 0,04$  г/л;  $p < 0,01$ ) в основній групі та в 1,61 разу в групі зіставлення. Стосовно концентрації дрібномолекулярних ІК, то вона була підвищена в середньому в 1,7 разу в основній групі (при нормі  $0,47 \pm 0,03$  г/л;  $p < 0,01$ ) і в групі зіставлення в 1,68 разу ( $p < 0,01$ ). У той же час абсолютна концентрація великомолекулярних ІК (>19S) у більшості хворих була нижче норми в середньому в 1,45 разу в основній групі (при нормі  $0,84 \pm 0,04$  г/л;  $p < 0,05$ ) і групі зіставлення в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ).

Отже, при ХГС з НСА, поєднаному з ХНХ, до лікування відзначено підвищення концентрації СМ та ЦІК у сироватці крові за рахунок суттєвого збільшення концентрації середньо- та дрібномолекулярної фракцій ІК, що свідчить про наявність вираженого синдрому імунотоксикозу [22, 29]. При цьому зсуви в обох групах були однотипними.

При повторному проведенні лабораторних досліджень після закінчення лікування у пацієнтів основної групи була встановлена суттєва позитивна динаміка вивчених показників (табл. 1).

У ході лікування пацієнтів основної групи (які отримували в комплексі терапевтичних заходів комбінацію урсолізину та ентеросорбентів) відмічалась практично повна нормалізація усіх проаналізованих лабораторних показників ( $p < 0,05$ ), при цьому рівень СМ знизився порівняно з початковим значенням у середньому в 3 рази та вірогідно від норми не відрізнявся. Концентрація ЦІК у хворих основної групи також суттєво зменшилася відносно відповідного рівня до початку лікування та досягла верхньої межі норми ( $p > 0,05$ ). При цьому встановлена практично повна нормалізація молекулярного складу ЦІК в осіб, які отримували комбінацію урсолізину та ентеросорбентів, що свідчило про ліквідацію синдрому імунотоксикозу у цих пацієнтів.

Рівень СМ у сироватці крові хворих групи зіставлення на момент закінчення лікування був в 1,88 разу вище норми ( $p < 0,001$ ) та водночас в 1,75 разу вище відповідного показника у хворих основної групи ( $p < 0,001$ ). Загальний рівень ЦІК у пацієнтів групи зіставлення в цей період обстеження знизився відносно початкового рівня в середньому в 1,1 разу, але зберігався в 1,3 разу вище за норму ( $p < 0,05$ ) і становив ( $2,11 \pm 0,04$ ) г/л. При цьому зберігався дисбаланс молекулярних фракцій ІК: абсолютний вміст середньомолекулярної фракції ІК (11S-19S) залишився підвищеним в 1,35 разу стосовно норми ( $p < 0,05$ ); рівень дрібномолекулярних ІК перевищував норму в 1,5 разу ( $p < 0,05$ ). Концентрація великомолекулярних ІК у більшості пацієнтів групи зіставлення, навпаки, залишалась нижче норми в середньому в 1,31 разу ( $p < 0,05$ ).

У результаті клінічних спостережень було встановлено, що істотне поліпшення самопочуття та зникнення астеничних проявів у хворих, які одержували комбінацію урсолізину та ентеросорбентів, відбувається протягом перших 10-14 діб з моменту початку лікування. Разом з істотним поліпшенням загального самопочуття хворих і значним зниженням числа скарг астено-невротичного характеру в основній групі також істотно зменшилася частота випадків збереження суб'єктивних проявів негараздів з боку органів травлення. Так, число хворих зі скаргами на наявність тяжкості в правому підребер'ї знизилося в основній групі в 2,4 разу, тоді як у групі зіставлення – в 1,4 разу.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отже, це свідчить про позитивний ефект комбінації урсолізину та ентеросорбентів на клінічну картину цього поєданого захворювання. Водночас у хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, основної групи встановлена чітка позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки. Так, середній рівень зв'язаної фракції білірубину зменшився відносно початкового рівня в 2,2 разу і становив  $(4,6 \pm$

$0,1)$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). У той же час у групі зіставлення зв'язана фракція білірубину знизилася до  $(6,8 \pm 0,08)$  мкмоль/л, що вірогідно перевищувало відповідний показник норми ( $p < 0,05$ ). Активність АлАТ та АсАТ в основній групі досягла меж норми, в той час як у групі зіставлення в ряді випадків активність АлАТ та АсАТ на момент закінчення лікування зберігалася помірно підвищеною ( $p < 0,05$ , табл. 1).

Таблиця 1

Рівень СМ, ЦІК та їх молекулярний склад у хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, до і після лікування ( $M \pm m$ )

Лабораторний показник	Норма	До лікування			Після лікування		
		групи хворих		p	групи хворих		p
		основна (n=62)	зіставлення (n=68)		основна (n=62)	зіставлення (n=68)	
СМ, г/л	$0,52 \pm 0,02$	$1,69 \pm 0,05^{***}$	$1,62 \pm 0,04^{***}$	$> 0,1$	$0,56 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,03^{***}$	$< 0,05$
ЦІК, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$2,34 \pm 0,06^{**}$	$2,31 \pm 0,07^{**}$	$> 0,1$	$1,90 \pm 0,03$	$2,11 \pm 0,04^*$	$= 0,05$
(>19S), %	$44,5 \pm 2,3$	$24,8 \pm 1,2^{**}$	$25,9 \pm 1,3^{**}$	$> 0,1$	$42,6 \pm 2,0$	$30,5 \pm 1,3^*$	$< 0,05$
г/л	$0,84 \pm 0,04$	$0,58 \pm 0,05^*$	$0,60 \pm 0,06^*$	$> 0,1$	$0,81 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,03^*$	$< 0,05$
(11S-19S), %	$30,5 \pm 1,2$	$41,1 \pm 1,1^{**}$	$39,8 \pm 1,2^{**}$	$> 0,1$	$31,2 \pm 1,0$	$36,4 \pm 0,7^*$	$< 0,05$
г/л	$0,57 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,07^{**}$	$0,92 \pm 0,05^{**}$	$> 0,1$	$0,59 \pm 0,05$	$0,77 \pm 0,04^*$	$< 0,05$
(<11S), %	$25,0 \pm 1,6$	$34,1 \pm 1,2^*$	$34,3 \pm 1,1^*$	$> 0,1$	$26,2 \pm 1,2$	$33,1 \pm 1,1^*$	$< 0,05$
г/л	$0,47 \pm 0,03$	$0,80 \pm 0,06^{**}$	$0,79 \pm 0,05^{**}$	$> 0,1$	$0,50 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,04^*$	$< 0,05$

Примітки: \* – вірогідність різниці відносно показників норми при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ ; стовпчик p – вірогідність розбіжностей між показниками основної групи та групи зіставлення.

У 32 хворих на ХГС без ХНХ концентрація тромбомодуліну до початку лікування суттєво перевищувала показники здорових осіб, становлячи  $(14,23 \pm 0,85)$  мкг/л, при нормі  $(4,46 \pm 1,36)$  мкг/л ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з реактивацією гепатиту вміст

досліджуваного маркера у крові становив  $(17,56 \pm 0,81)$  мкг/л, що перевищувало відповідне значення у хворих з латентним ХГС –  $(11,46 \pm 0,90)$  мкг/л ( $p < 0,05$ , табл. 2).

Таблиця 2

Показники цитолізу гепатоцитів та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС без ХНХ ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові люди, n=20	1-а група (ХГС, латентна фаза), n=10	2-а група (ХГС, фаза реактивації), n=22
АлАТ, ммоль/(лхгод)	$0,54 \pm 0,04$	$1,24 \pm 0,11^*$	$2,75 \pm 0,20^{***}$
Концентрація тромбомодуліну, мкг/л	$4,46 \pm 1,36$	$11,46 \pm 0,90^*$	$17,56 \pm 0,81^{***}$
Коефіцієнт кореляції Пірсона, r	-	0,34	0,55

Примітки: \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормальними показниками; \*\* – між показниками 1-ї і 2-ї груп; r – коефіцієнт кореляції між концентрацією тромбомодуліну та активністю АлАТ.

Статистично встановлено наявність позитивного зв'язку середньої сили між концентрацією тромбомодуліну та активністю АлАТ в обох групах, причому в 2-й групі він був суттєво вищим, ніж у 1-й.

Дослідження динаміки АлАТ у сироватці крові хворих на ХГС без ХНХ не засвідчило статистич-

но значних змін до і після лікування, хоча у кожній групі спостерігалася тенденція до зменшення активності цитолізу гепатоцитів (табл. 3). Так, до початку лікування у пацієнтів обох груп рівень АлАТ коливався в межах  $1,91-3,29$  мкмоль/(лхгод). Відповідно після лікування (23-30-а доба від

Показники цитолізу гепатоцитів та ендотеліальної дисфункції у крові хворих на ХГС без ХНХ при різних методах лікування ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові люди, n=20	До лікування		Після лікування	
		контрольна група (тільки циклоферон), n=10	досліджувана група (циклоферон + ентеросгель), n=12	контрольна група (тільки циклоферон), n=10	досліджувана група (циклоферон + ентеросгель), n=12
АлАТ, ммоль/(лхгод)	0,54±0,04	2,43±0,52*	2,84±0,45*	1,59±0,68*	1,33±0,33*
Концентрація тромбомодуліну, мкг/л	4,46±1,36	17,24±1,29*	17,78±1,14*	14,87±1,26*	10,72±1,57**

Примітки: \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормальними показниками; \*\* – між відповідними показниками до і після лікування.

моменту ушпиталення) у пацієнтів обох груп активність АлАТ трохи знизилася ( $p > 0,05$ ), перевищуючи максимально допустимі значення утрічі. При цьому статистичних відмінностей між показником цитолізу гепатоцитів у контрольній і досліджуваній групах не було.

Після проведеного курсу терапії у реконвалесцентів досліджуваної групи, які отримували циклоферон у комбінації з ентеросгелем, відбулося статистично достовірне зменшення показників ендотеліальної дисфункції, порівняно із пацієнтами контрольної групи, які отримували лише циклоферон. Так, у разі комбінованої з ентеросгелем терапії рівень тромбомодуліну знизився з ( $17,78 \pm 1,14$ ) до ( $10,72 \pm 1,57$ ) мкг/л ( $p < 0,05$ ), а у контрольній групі – з ( $17,24 \pm 1,29$ ) до ( $14,87 \pm 1,26$ ) мкг/л ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Отже, збільшення концентрації тромбомодуліну у крові хворих, ймовірно, спричинене HCV-індукованим ураженням стінки як печінкових гемокapілярів, так, можливо, й інших судин, що підтверджує дані про розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС. Пошкодження ендотеліального моношару гіпотетично може бути результатом реалізації патогенетичних ланок HCV-інфекції, які включають проходження вірусних часток через ендотеліальний бар'єр [26] та взаємодію імункомпетентних клітин із судинною стінкою [31]. Ще однією причиною порушення структурної цілісності внутрішньої вистилки судин в обстежених пацієнтів може бути дія антиендотеліальних антитіл, які часто виявляються у крові хворих на гепатит С [32].

Застосування циклоферону в комбінації з ентеросгелем приводить до зменшення рівня вказаного маркера ендотеліальної дисфункції у крові хворих на ХГС. Підвищення рівня тромбомодуліну при ХГС вказує на розвиток у таких пацієнтів HCV-асоційованої ендотеліальної дисфункції. Вміст

зазначеного маркера ендотеліальної дисфункції у сироватці крові може відображати інтенсивність запального процесу в печінці, що доцільно використовувати для діагностики активності перебігу хронічного гепатиту.

#### Висновки

1. До початку лікування у хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, виявлено збільшення у сироватці крові концентрації СМ – в основній групі в 3,25 разу та в групі зіставлення – в 3,12 разу відносно норми та підвищення загальної концентрації ЦІК (в 1,23-1,24 разу) переважно за рахунок найбільш токсигенних середньомолекулярної та дрібномолекулярної фракцій імунних комплексів.

2. При загальноприйнятому лікуванні хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ (група зіставлення), встановлена суттєво менша позитивна динаміка вивчених клініко-лабораторних показників, що супроводжувалось дисбалансом молекулярних фракцій ІК – вміст середньомолекулярних ІК залишався в 1,35 разу вище та дрібномолекулярних ІК – в 1,5 разу вище відповідних значень норми.

3. При застосуванні комбінації урсолізину та ентеросорбентів у комплексній терапії таких хворих поряд з прискоренням клініко-біохімічної ремісії гепатиту С відзначається нормалізація вмісту СМ та ЦІК у сироватці крові, а також молекулярного складу ІК, що свідчить про ліквідацію клініко-біохімічного синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації (СЕМІ) та ослаблення імункомплексних реакцій. Це дозволяє рекомендувати зазначене лікування у клінічній практиці.

4. У крові хворих на ХГС реєструється підвищення рівня тромбомодуліну, що вказує на наявність у них пошкодження ендотеліального моношару судинної стінки. Включення ентеросгелю у комплексну терапію хворих на хронічний гепа-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тит С із застосуванням циклоферону приводить до швидшого зменшення рівня зазначеного маркера активації та пошкодження ендотелію.

5. Концентрація тромбомодуліну зростає у фазу реактивації ХГС та корелює з активністю сироваткової АлАТ, що можна використати для оцінки активності перебігу гепатиту.

### Література

1. Буевров А. Гепатит С и сочетанная патология печени / А. Буевров // Врач. – 2009. – № 7. – С. 22-25.
2. Малый В.П. HCV-инфекция (острая и хроническая): клиничко-патогенетические и терапевтические аспекты / В.П. Малый, Т.Д. Звягинцева, С.П. Титовский. – Киев, 2005. – 292 с.
3. Карпов С.Ю. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности / С.Ю. Карпов, П.Е. Крель // Клин. медицина. – 2005. – № 1. – С. 14-19.
4. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: лекція / М.А. Андрейчин. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 51 с.
5. Kronenberger V. Current and future treatment options for HCV / V. Kronenberger, S. Zeuzem // Hepatol. – 2009. – Vol. 8, N 2. – P. 103-112.
6. Вершинин А.С. Энтеросорбция в практике семейного врача / А.С. Вершинин, А.Н. Попилов // Рус. мед. журн. – 2008. – № 4 (16). – С. 166-170.
7. Використання ентеросорбентів у комплексному лікуванні хворих на гострі кишкові інфекції: метод. рекомендації / [М.А. Андрейчин, В.В. Гебеш, О.В. Івахів та ін.]. – Тернопіль, 1992. – 18 с.
8. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 1 (35). – С. 3-13.
9. Многофакторная оценка эндогенной интоксикации у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н.И. Хохлова, Н.П. Толоконская, А.Б. Пупышев, Н.М. Василец // Клин. лаб. диагностика. – 2010. – № 8. – С. 30-33.
10. Андрейчин М.А. Клінічні та імунологічні критерії ефективності ентеросорбції у лікуванні хворих на вірусний гепатит В / М.А. Андрейчин, І.С. Ішук, І.Я. Господарський // Інфекційні хвороби. – 1995. – № 2. – С. 17-22.
11. Медицинская химия и медицинское применение диоксида кремния / под ред. А.А. Чуйко. – Киев: Наукова думка, 2003. – 416 с.
12. Фролов В.М. Оптимізація лікувальної тактики при хронічному вірусному гепатиті С, виходячи з концепції «метаболічної інтоксикації» Л.В. Громашевської / В.М. Фролов, Я.А. Соцька, І.А. Борзенко // Укр. мед. альманах. – 2006. – Т. 9, № 2. – С. 176-181.
13. Фролов В.М. Рациональні підходи до лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С, поєднаний з хронічною патологією жовчного міхура та жовчовивідних шляхів / В.М. Фролов, Я.А. Соцька, І.А. Борзенко // Укр. мед. альманах. – 2006. – Т. 9, № 4. – С. 117-124.
14. Efficacy of ursodesoxycholic acid therapy in chronic viral hepatitis C with high serum  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase levels / [S. Kiso, S. Kawata, Y. Imai et al.] // J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31. – P. 75-80.
15. Omata M. A large-scale, multicenter, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C / M. Omata // Gut. – 2007. – Vol. 55. – P. 1747-1753.
16. Суремненко Н.С. Оптимізація назначення урсолізіна у больних с хроническим вирусным гепатитом С / Н.С. Суремненко, О.П. Шевченко, С.Г. Тараненко // Совр. пробл. инфекционной патологии человека. – 2010. – Вып. 3. – С. 34-36.
17. Андрейчин М.А. Вплив урсолізу та лаферону на субпопуляційний склад лімфоцитів крові та вміст цитокінів у хворих на хронічний гепатит С / М.А. Андрейчин, О.В. Рябоконт // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 4. – С. 26-30.
18. Особенности специфического и неспецифического иммунного ответа при HCV-инфекции / [В.Н. Козько, А.О. Соломенник, А.Е. Бондарь и др.] // Международ. мед. журнал. – 2011. – № 2. – С. 76-80.
19. Особенности иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом С / [В.В. Макашова, М.А. Яковенко, А.И. Флоряну и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 58-62.
20. Попова Л.Л. Особенности иммунного ответа у больных хронической HCV-инфекцией / Л.П. Попова // Казанский мед. журн. – 2008. – Т. 89, № 5. – С. 633-637.
21. Соцька Я.А. Концентрація циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з хронічним вірусним гепатитом С з низьким ступенем активності / Я.А. Соцька, В.М. Фролов // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 168-174.
22. Фролов В.М. Иммунокоррекция и иммунореабилитация как основа терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / В.М. Фролов, Н.И. Хомутовская, Я.А. Соцкая // Иммунология та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 23-28.
23. Андрейчин М.А. Ефективність індукторів інтерферонотворення у хворих на гострі вірусні гепатити В і С з кріопатіями / М.А. Андрейчин, І.Я. Господарський // Пробл. екологіч. та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2002. – Вып. 5 (44). – С. 153-159.
24. Романцов М.Г. Иммуномодуляторы в терапии хронического гепатита С: совершенствование стандартного подхода / М.Г. Романцов, Н.В. Кремень, Т.В. Сологуб // Эксперимент. и клинич. фармакологія. – 2010. – Т. 73, № 4. – С. 14-17.
25. Урсолізин: інструкція для медичного застосування препарату / затверджена 31.03.2008 р. Наказом МОЗ України № 162.
26. Андрейчин М.А. Тромбомодулін і фактор Віллебранда як маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний гепатит С / М.А. Андрейчин, В.В. Кубацький // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 4. – С. 29-33.
27. Способ определения «средних молекул» / [В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский и др.] // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 13-18.
28. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов, их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев, Н.А. Пересадин // Лабораторное дело. – 1986. – № 3. – С. 159-161.
29. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Врачебное дело. – 1990. – № 6. – С. 116-118.
30. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.

31. Cormier G.E. L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus / [G.E. Cormier, J.R. Durso, F. Tsamis et al.] // PNAS. – 2004. – V. 101, N 39. – P. 14067-14072.

32. Cacoub P. Anti-endothelial cell auto-antibodies in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia / [P. Cacoub, P. Ghillani, R. Revelen et al.] // J. Hepatol. – 1999. – V. 31, N 4. – P. 598-603.

### INFLUENCE OF URSOLIZIN AND ENTEROSORBENTS ON ENDOGENOUS «METABOLIC» INTOXICATION LEVEL AND ENDOTHELIAL DISFUNCTION AT CHRONIC HEPATITIS C

M.A. Andreychyn, V.M. Frolov, V.S. Kopcha, Ya.A. Sotska, O.V. Kruhlova, V.V. Kubatsky

**SUMMARY.** At the patients with chronic hepatitis C (CHC) with the low degree activity, combined with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) increase of «average molecules», circulatory immune complexes in the serum mainly of most pathogenic middlemolecules fraction was detected. It testified to the presence at these patients endogenic

«metabolic» intoxication syndrome (EMIS) and immunotoxicosis was expressed. Inclusion of ursolisin and enterosorbition combination in the complex of treatment of the patients with CHC, combined with CUC, was instrumental in renewal of immune and biochemical indexes, namely is described of liquidation of EMIS and immunotoxicosis.

Except for it, the use of cycloferon in combination with enterosgel results in diminishing of thrombomodulin level in blood of patients with CHC, and increase of noted marker level for such patients specifies on development for them of HCV-associated endothelial disfunction.

The concentration of thrombomodulin grows in phase of CHC reactivation and correlates with activity of AIAT, that it is possible to apply for estimation of hepatitis motion activity.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, chronic uncalculosis cholecystitis, «average molecules», circulatory immune complexes, thrombomodulin, ursolisin, enterosorbents, treatment.

Отримано 4.11.2011 р.

© Колектив авторів, 2011  
УДК 615.273.3+616.98:578.828

## Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, З.Ю. Ткачук, Р.С. Остяк, Н.В. Васкул ВІРУСНО-ІМУНОЛОГІЧНІ ТА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ НУКЛЕКСУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ

Івано-Франківський національний медичний університет,  
Обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом

12 ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку з рівнем CD4+ Т-лімфоцитів 351-706 клітин, яким не застосовано антиретровірусної терапії, отримували нуклекс впродовж 6 місяців. Встановлено, що кількість CD4+ зростала до 547-1004 клітин в 1 мл крові, рівень вірусного навантаження зменшувався. Гемопоетичні та імунологічні ефекти найвищі при застосуванні нуклексу в дозі 0,75 г/добу, а цитопротекторний ефект стосовно імуноцитів забезпечується 0,25-0,5 г/добу препарату.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, нуклекс, імуноотропний і протівірусний ефекти.

Головним імунологічним наслідком, що виникає в результаті ВІЛ-інфекції, є Т-хелперна недостатність імунної системи. Вона формується як за рахунок зменшення загальної кількості CD4+ Т-лімфоцитів, так і зниження їх функціональної активності. Надалі створюються умови до посилення вірусної реплікації та негативних змін у багатьох інших ланках імунної системи. Однак, виснаження пулу CD4+ Т-лімфоцитів також залежить від порушень їх регенерації та диференціації із клітин-попередниць у кістковому мозку. Крім того, що ВІЛ може безпосередньо інфікувати гемопоетичні