

УДК: 616.36-002.2-085

МУЛЬТИНУТРИЄНТНІ ФУНКЦІОНАЛЬНО-ПЕПТИДНІ КОМПЛЕКСИ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ

А.М. ПЕЧІНКА, М.І. ЛІННИК, О.А. ГОЛУБОВСЬКА

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
кафедра інфекційних хвороб
Інститут здоров'я нації, м. Київ, www.izn.com.ua

ключові слова:
**гепатити, хронічні, лікування,
діагностика, мультинутриєнтні
функціональні пептидні
комплекси**

Вірусні гепатити з парентеральним механізмом передавання є глобальною проблемою людства, яка стоїть поряд з проблемою СНІД, а, можливо, й переважає останню. Нині у світі налічується близько 400 млн. осіб, що інфіковані вірусом гепатиту В та понад 180 млн. — вірусом гепатиту С, що складає близько 7% населення планети [1].

Незважаючи на значні досягнення, етіотропна терапія хронічних вірусних гепатитів В та С залишається великою проблемою. Основними засобами залишаються препарати рекомбінантного α -інтерферону в поєднанні з протівірусними засобами. Однак, велика кількість протипоказань, побічні ефекти, які часто унеможливають подальше лікування, тривалість лікування і велика йо-

го вартість, недостатня ефективність суттєво обмежують їхнє застосування [1, 4]. Наразі з'явилася ціла низка нових етіотропних засобів, переважно для лікування хронічного вірусного гепатиту В, однак вони переважно не є принципово новими засобами [2]. Значною проблемою стали мутантні штами вірусу гепатиту В, значне поширення в нашому регіоні 1 типу вірусу гепатиту В, який значно гірше піддається лікуванню. Невизначеними є і віддалені наслідки тривалого лікування α -інтерфероном.

Останніми роками з'явилася велика кількість мутантних штамів HBV, особливо із зміною HBsAg, які значно гірше піддаються лікуванню, однак особливо важливим є суттєве зниження ефективності специфічної профілактики HBV-інфекції, що знову створює умови для її неконтрольованого поширення. Нам невідомий рівень циркуляції в Україні мутантних штамів HBV, їхній регіональний розподіл. Все це свідчить, що проблема хронічної

HBV- та HCV-інфекцій залишається далекою від вирішення.

Успішне застосування з метою реабілітації хворих на онкологічну патологію мультинутрієнтних функціонально-пептидних комплексів технології "Grinization" (МФПК), що отримані шляхом багатовступінчастого низькотемпературного ферментативного оброблення білків, спричинило спробу застосувати їх у хворих на хронічні вірусні гепатити, що було вперше зроблено у дітей, які хворіли на гемобластози та супутні хронічні вірусні гепатити В та С [3].

У технології виробництва пептидів відсутні хімічні чинники деструктуризації, що дозволяє уникнути денатурації

білків, зберегти їхній глобулярний стан, при цьому пептидні блоки позбавлені видової та органної специфічності, повністю зберігають поліфункціональність. Склад отримуваних нуклеопротеїдних комплексів надзвичайно складний. Основною складовою частиною є фрагменти ядерної ДНК зі структурними регуляційними білками, а також фосфоліпиди, вітаміни, величезна кількість мікроелементів. Внаслідок того, що кожна складова частина має власні особливості впливу на організм людини, а також ідентичні природним внутрішньоклітинні комплекси, отримувані складові частини є функціонально активними речовинами. Наявність широкого спектра мікро-

Таблиця

№ з/п	Діагнози хворих на хронічні гепатити	Кількість
1	Цироз печінки (HCV -інфекція, 1 β генотип) з явищами портальної гіпертензії (асцит, варикозне розширення вен стравоходу І ст.), вторинна анемія, стадія А за Чайлз -П'ю, індекс гістологічної активності 3 бали, гістологічний індекс склеротичних змін за Desmet – 3 бали.	1
2	Хронічний гепатит С (1 β генотип) у стадії склерозу, індекс гістологічної активності – 4 бали, гістологічний індекс склеротичних змін за Desmet – 2 бали. Супутні захворювання: хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю, цукровий діабет, 2 -й тип, легкий перебіг, гіпертонічна хвороба ІІ ст., ІХС, стенокардія напруження, ФК ІІ, НК І.	1
3	Цироз печінки (HCV -інфекція, 1 β генотип) з явищами портальної гіпертензії, асцит, помірного ступеня активності, стадія А за Чайлз -П'ю.	1
4	Хронічний вірусний гепатит В у стадії склерозу, HBsAg (+), HBeAg (-), помірного ступеня активності, геморагійний васкуліт.	1
5	Хронічний вірусний гепатит В, HBsAg (+), HBeAg (-), помірного ступеня активності.	1
6	Хронічний автоімунний гепатит з переходом у цироз печінки з явищами портальної гіпертензії (асцит, варикозне розширення вен стравоходу ІІ ст.), вторинна анемія, тромбоцитопенія, стадія В за Чайлз -С за Чайлз -П'ю.	1
7	Хронічний автоімунний гепатит з явищами портальної гіпертензії, вторинна анемія, тромбоцитопенія, стан після видалення селезінки, вторинна дисменорея.	1

нутрієнтів дозволяє їм здійснювати безпосередній вплив на метаболізм клітин, у тому числі й імунної системи, усуваючи можливий структурний та функціональний дефіцит.

Матеріали та методи. З метою вивчення можливої ефективності мультинутриєнтних функціональних пептидних комплексів (МФПК) при хронічних вірусних гепатитах нами було обстежено 7 дорослих хворих віком від 23 до 56 років. Діагнози хворих представлено в таблиці.

Діагноз HBV-інфекції було верифіковано імуноферментним методом з виявленням HBsAg, HBeAg, anti-HBc_{tot} Ig G, anti-HBe Ig G, anti-HBs Ig G, PCR-HBV (напівкількісний). Діагноз HCV-інфекції було верифіковано за допомогою реакції імуноферментного аналізу з проведенням імуноблотингу до білків вірусу гепатиту С (anti-HC_{tot} Ig G, Ns3, Ns4, Ns5), PCR-HCV (напівкількісний) з визначенням генотипу та субтипу, у частини хворих із застосуванням пункційної біопсії печінки. Крім того, пацієнти були обстежені на HAV- та HGV-інфекції, автоімунні маркери (ANA, AMA-M2, LKM, антитіла до тироглобуліну), показники порушення функції печінки (білірубін та його фракції, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), тимолова проба), УЗО в так званій "сірій шкалі", тримірній комп'ютерній графіці, імунологічне обстеження в динаміці. Імунологічне обстеження включало кількісну оцінку різних субпопуляцій лімфоцитів непрямим імуофлюоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл, визначення функціональної активності лімфоцитів, фагоцитарної здатності.

До лікування МФПК хворі на HCV-інфекцію отримували стандартну терапію — гепатопротектори, антиоксиданти, плазмаферез, імуномодулятори, хворі на HBV-інфекцію — гепатопротектори, антиоксиданти, плазмаферез. Одна хвора на автоімунний гепатит продовжувала отримувати підтримувальну дозу цитостатика азатіоприну, інша — припинила прийом глюкокортикостероїдів (6 міс.). Обом була пропонується трансплантація печінки, від якої пацієнтки відмовилися з різних причин.

Хворі отримували препарат протягом 2 міс. у вигляді порошку двічі на добу. Додаткова доза визначалася масою тіла пацієнта.

Результати та обговорення. У всіх пацієнтів, що приймали ФП, відзначалася позитивна динаміка загального стану та перебігу вірусних та автоімунних гепатитів.

У всіх хворих відзначалася клінічна позитивна динаміка: значно підвищувалася працездатність (за 5-бальною системою від 3 до 5 балів), зникала загальна слабкість, сонливість, нормалізувався і навіть збільшувався апетит. В однієї хворої 23 років з автоімунним гепатитом, яка тривалий час отримувала глюкокортикостероїди (незадовго до застосування ФП їхній прийом вона самовільно припинила), через 1,5 міс. застосування ФП відновилися регули, що припинилися за 6 міс до цього. У хворого на ХВГС з супутнім цукровим діабетом нормалізувався рівень глюкози крові без дотримання суворої дієти. У хворого на ХВГВ з безперервно рецидивним геморагічним васкулітом значно порідшали рецидиви, висипання при цьому стали одиничними.

Яскравою була динаміка біохімічних показників, які відображали ураження печінки. Якщо у хворих на хронічні вірусні гепатити білірубін перед початком лікування був нормальним, то в усіх випадках відзначалося підвищення активності АлАТ та АсАТ на рівні від 2 до 5 норм. Нормалізація активності АлАТ та АсАТ відзначалася у 4 з 5 хворих в термін від 1 до 2 міс, в одного вона низилася майже до норми, значно зменшувалася або нормалізувалася тимолова проба. Моніторинг вірусного навантаження показав, що у 3 хворих вірус зник з крові, у 2 хворих його рівень зменшився більше ніж удвічі. В 1 хворого на ХВГВ нормалізувалися всі показники, не лише вірус зник з крові, а й у невеликому титрі з'явилися anti-HBs Ig G.

Показовою була динаміка імунологічних змін. До лікування у хворих на HCV-інфекцію відзначалося підвищення вмісту CD-4 лімфоцитів та зниження CD-8 лімфоцитів, у 3-4 рази був підвищеним рівень імунних комплексів, які циркулюють (ЦІК). На тлі лікування відбувалося зниження

вмісту CD-4 та та підвищення CD-8, дещо знижувалася субпопуляція природних кілерів. Особливо цікавою була динаміка лімфоцитів, що експресують рецептор апоптозу (CD-95): після лікування ця популяція зменшувалася майже на 30%. Зменшувався на 30-40% рівень ЦІК, хоча норми у більшості випадків не досягав. Поряд з невеликим збільшенням функціональної активності Т-лімфоцитів, суттєво збільшувалася активність моноцитарних клітин. Без змін залишалася кількість і майже без змін — функціональна активність В-лімфоцитів, фагоцитарна активність лейкоцитів.

У хворих на HCV-інфекцію з проявами портальної гіпертензії при контрольному УЗО відзначалося зменшення її проявів (зменшувався діаметр портальної вени), асцит не виявлявся.

У хворих на ХВГВ також відзначалося зниження Т-лімфоцитів (CD-3) та CD-8-лімфоцитів після курсу лікування, водночас збільшувався вміст В-лімфоцитів. Зменшувалася також експресія CD-95, рівень ЦІК, збільшувалася цитотоксична активність лімфоцитів, фагоцитарна активність лейкоцитів.

У хворих на автоімунні гепатити відзначалося більш повільна позитивна динаміка. Покращення загального стану можна було оцінити за 5-бальною шкалою від 2 до 4. Слід відзначити, що в обох пацієнток нормалізувався рівень тромбоцитів. Перед початком лікування у них виявляли гіпербілірубемію від 65 до 76 мкмоль/л, активність трансаміназ становила від 5 до 12 норм, підвищеним був рівень лужної фосфатази, в білкових фракціях відзначалося гіперглобулінемія. На тлі застосування ФП разом із поступовим покращенням загального стану відзначалося позитивна динаміка біохімічних показників: протягом 2 міс. застосування відзначалося поступове зниження рівня білірубіну до 40-45 мкмоль/л, активність АлАТ та АсАТ знизилась до 2-2,5 норм, значно знизилася рівні тимолової проби, лужної фосфатази, гіперглобулінемії, нормалізувалися показники обміну глюкози та холестерину.

Відзначалися позитивні зміни й в імунологічному статусі. У процесі застосування ФП відбувалося зниження підвищених

показників імунної системи: суттєво знижувався вміст у крові CD-4 лімфоцитів, збільшувався — CD-8 лімфоцитів. Значно знижувалися рівень CD-95 + лімфоцитів, проліферативна активність лімфоцитів, практично не змінювалася фагоцитарна активність нейтрофілів та рівень імуноглобулінів, суттєво зменшувався рівень ЦІК.

Показовою була й динаміка й при ультразвуковому дослідженні. Нижче наведено динаміку щільності печінки у хворої Є. з автоімунним гепатитом перед початком лікування та через 1 місяць від початку застосування МФПК технології "Grinization". (рис.1).

Відзначається зменшення ознак набряку тканини печінки, що свідчить про зниження активності запального процесу.

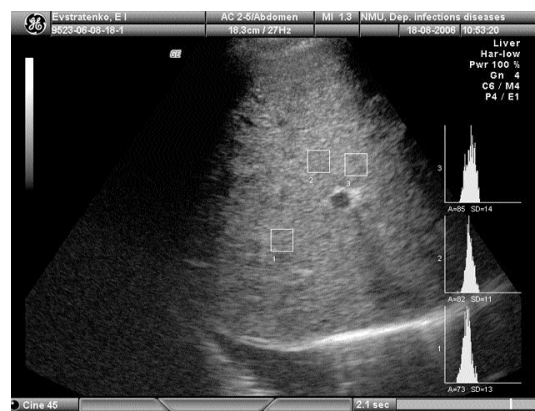
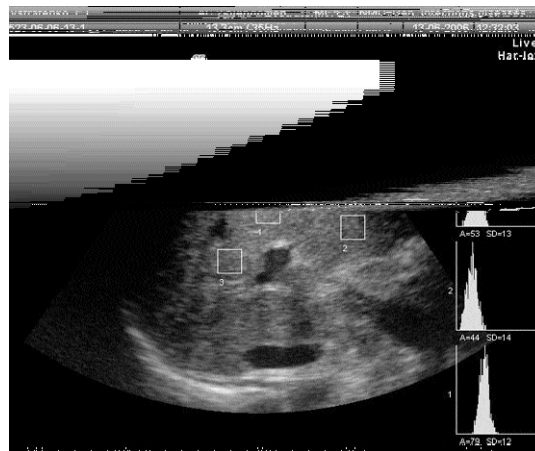


Рис. 1. Динаміка щільності печінки у хворої Є. з автоімунним гепатитом з переходом у цироз печінки на тлі застосування МФПК технології "Grinization"

На наступних фото показано розміри ворітної вени у цієї ж хворої до лікування та через 1 міс від початку застосування МФПК технології "Grinization" (рис. 2). Відзначається зменшення діаметра ворітної вени від 196 до 183 мм.

У тримірному режимі досить наглядно прослідковуються зміни в паренхімі печінки дифузного характеру. При хронічних вірусних гепатитах ці зміни характеризуються розвитком фіброзу, ступінь поширеності якого прямо пропорційний важкості перебігу гепатиту. Двовірна шкала з гистограмою не завжди дає об'єктивну оцінку стану паренхіми печінки. 3D - візуалізація більш показова в цьому відношенні. Крім того, з цієї позиції вона може конкурувати з пункційною біопсією, яка робиться практично всліпу.

3D-режим дозволяє виявити ступінь фібротичних змін у печінці.

Цікавими виявилися й інші ефекти застосування МФПК технології "Grinization".

На рис. 4 представлені гистограми в 3D-режимі хворої Д. з мікст-гепатитом (хронічний гепатит В + автоімунний гепатит) з переходом у цироз печінки з динамікою в 1 місяць на тлі застосування МФПК. Для дослідження взяті маркерні точки, які легко візуалізуються при повторному обстеженні.

Через 1 місяць від початку застосування МФПК технології "Grinization" можна відзначити деяке візуальне зменшення фіброзної тканини, паренхіма печінки стала більш насиченою. Ці дані стають ще більш цікавими, тому що пацієнтці з метою уточнення діагнозу (початковий діагноз — автоімунний гепатит) була зроблена пункційна біопсія з імуногістологічним дослідженням, яка в часі збігалася з контрольним ультразвуковим дослідженням, через 1 місяць від початку застосування МФПК. Саме імуногістохімічне дослідження дозволило виявити HBsAg в тканині печінки. Однак, окрім верифікації діагнозу важливим стало виявлення ознак досить потужної регенерації гепатоцитів.

Підсумовуючи отримані практичні результати, можна зробити попередні вис-

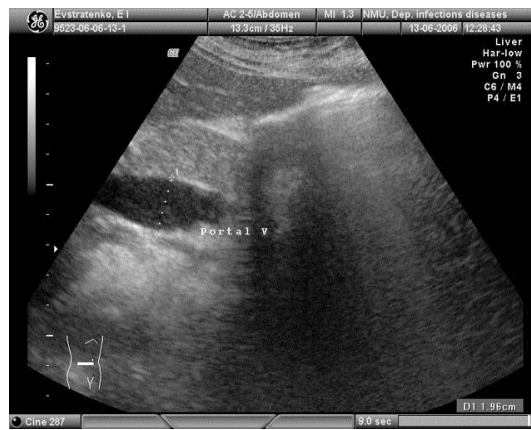


Рис. 2. Динаміка розмірів ворітної вени у хворої Є. з автоімунним гепатитом з переходом у цироз печінки на тлі лікування МФПК технології "Grinization"

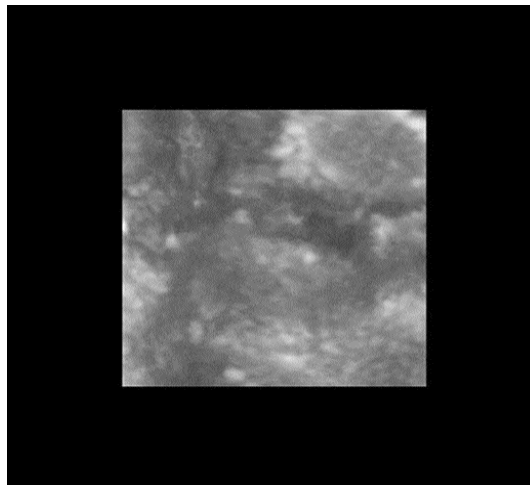


Рис. 3. Ультразвукове дослідження печінки хворої Є. з автоімунним гепатитом з переходом у цироз печінки. Режим тримірної комп'ютерної графіки

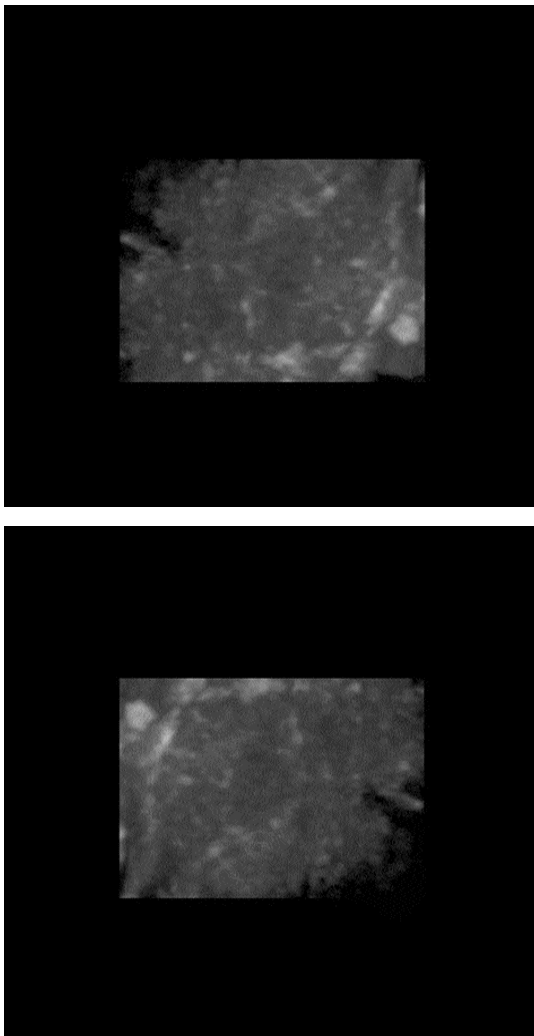


Рис. 4. Ультразвукове дослідження печінки хворої Д. в динаміці через 1 місяць від початку застосування МФПК. 3D-режим

новки, що муьтинутрієнтні функціональні пептидні комплекси спричинюють позитивний вплив на загальний стан хворих на хронічні гепатити та показники активності процесу. У них відзначається значне зниження активності трансаміназ, тимолової проби, рівня білірубину, вірусного наванта-

ження, а при автоімунних гепатитах — й зменшення гіперглобулінемії.

Цей засіб є активним імуотропним засобом, що здатний спричинювати спрямовану дію на імунну систему у хворих з різними етіологічними варіантами хронічних гепатитів, відзначаються певні особливості залежно від етіології. Так, у хворих з HCV-інфекцією виявлена більше стимуляція, тоді як у хворих на HBV-інфекцію та автоімунний гепатит більше проявлялась протизапальна та імуносупресивна дія. Ці механізми впливу при останніх особливо цінні з огляду на особливості патогенезу вірусного гепатиту В (суттєве значення має інфекційно-алергійний та автоімунний механізм) та автоімунного гепатиту (провідний механізм ушкодження закладений у саму назву патології).

Засіб може як стимулювати, так і пригнічувати активність окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів. Так, ФП пригнічують CD-4+ субпопуляцію Т-хелперів, якщо їхній рівень складав понад 40% і не впливають при порівняно низькому вмісті. Особливо помітно змінювалась апоптична готовність лімфоцитів, що проявлялося 30-40% зниженням у крові лімфоцитів, що експресують Fas-рецептор апоптозу. В усіх хворих відзначалося також зниження рівня ЦІК.

Тобто, ФП спричинюють виразну імуномодулюючу дію і позитивно впливають на перебіг хронічних гепатитів на різних стадіях хвороби, що диктує необхідність продовження дослідження. Можна припустити, що одним із можливих провідних механізмів впливу ФП на патологічний процес є імуномодуляція, яка по-різному себе проявляє при різних етіологічних варіантах хронічних вірусних гепатитів. Крім того, МФПК спричинюють регенераційний ефект на паренхіму печінки, однак усі ці ефекти вимагають подальшої верифікації.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Дьяченко П.А., Вовк А.Д., Дьяченко А.Г. Вірусний гепатит С. Сучасні проблеми епідеміології, діагностики і терапії //Сучасні інфекції. — 2005. — №1. — С. 62-72.

2. Зайцев И.А., Заплатная А.А., Домашенко О.Н. Вирусный гепатит В у ВИЧ-инфицированных //Сучасні інфекції. — 2005. — №3-4. — С. 87-91.

3. Лінник М.І., Зайцева Н.Є., Малолітня С.В., П'янкова А.В. Досвід застосування регуляторних пептидів у реабілітації хворих із хронічним гепатитом // Нова медицина, — 2006. — №5(23). — с. 78-80.

4. Никитин Е.В. Использование амиксина в терапии и профилактике вирусных инфек-

ций // Сучасні інфекції. — 2003. — №2. — С. 76-82.

5. Nelson M., Portsmouth S., Stebling J. et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and Hepatitis B virus co-infected individuals // AIDS. — 2003. — Vol.17. — P. 7-10.

УДК: 616.36-002.2-085

А.М. Печенка, Н.И. Линник, О.А. Голубовская

**Мультинутриентные
функционально-пептидные комплексы
в лечении больных хроническими
гепатитами**

В сообщении приведены данные использования мультинутриентных функциональных пептидных комплексов в лечении хронических вирусных и аутоиммунных гепатитов. Показана эффективность этого препарата. Получен положительный клинический, мощный иммуномодулирующий эффект, выявлены признаки регенерации печеночной ткани на фоне применения МФПК.

UDC: 616.36-002.2-085

A.M. Pechinka, M.I. Linnik, O.A. Golubovska

**Mul'tinutrientnie functionally peptidni
complexes in treatment of patients
by chronic hepatitis**

In a report the resulted is given the use of mul'tinutrientic functional peptid complexes (MFPK) in treatment of chronic viral and autoimmuniti hepatitis. Efficiency of this preparation is shown. A positive clinical, mighty immunomodulation effect is got, found out the signs of regeneration of hepatic tissue on a background application of MFPK.