

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ НУКЛЕКС В ТЕРАПІЇ ГЕПАТИТУ С**Ткачук З.Ю.*, Дикий Б.М., Кондрин О.Є., Пришляк О.Я., Васкул Н.В.****Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, м. Київ; Івано-Франківський національний медичний університет*

Вступ. Від вірусу гепатит С (ГС) страждає 3% населення планети, а щороку цим збудником інфікується до 3-4 млн. осіб [14,16]. Наша країна належить до регіонів з високою ураженістю населення вірусом ГС, де тільки на диспансерному обліку знаходиться понад 280 тисяч хворих різної етіології. Ефективність існуючої терапії «золотого стандарту» на базі пегільованого інтерферону у поєднанні з рибавирином у значній кількості пацієнтів є незадовільною. Так, ефективність лікування у пацієнтів з ГС генотипів 2 та 3 складає біля 80%, в той же час для інших генотипів вона не перевищує 40-50% [15]. Дана терапія супроводжується розвитком побічних ефектів у 20% хворих, які змушують передчасно її припинити, а в частини хворих спостерігаються протипокази до проведення специфічної терапії. Тому досі триває пошук новітніх засобів лікування хворих на ГС. Найбільш опрацьованим методом лікування є використання специфічних препаратів, що впливають на реплікацію вірусу.

Серед найновіших напрямків лікування ГС вважають пошук препаратів здатних модулювати противірусні та запальні реакції вродженого імунітету організму у боротьбі з вірусними інфекціями. Раніше нами була розроблена і запатентована США, Євросоюзу, Китаї, Індії, Євразії та Україні технологія виділення з дріжджів гомогенної фракції мікро РНК, яка разом з противірусною активністю, володіє протизапальною та імуномодулюючою активністю [7,17,19]. На основі даної субстанції компанія «ДП Біосел» розробила та зареєструвала в Україні препарат Нуклекс з специфічною противірусною дією [4].

Препарати на основі дріжджової РНК давно використовуються в клінічній практиці як імуномодулятори при лікуванні інфекційних захворювань [2]. Перші роботи по клінічному використанні препаратів дріжджової РНК в терапії хронічних гепатитів були виконані в Воронежському медичному інституті під керівництвом професора Земскова. Було показано, що застосування Натрію нуклеїнату як імуномодулятора в комплексній терапії хронічного гепатиту призводить до повної корекції вторинного імуннодефіциту і суттєвого покращення клінічного стану хворого [11]. Однак препарати натрієві солі дріжджової РНК характеризуються великою гетерогенністю за молекулярною вагою, домішками білків, полісахаридів та значною кількістю ДНК [17]. Дослідження показали, що до складу Натрію нуклеїнату входить високомолекулярна транспортна РНК і низкомолекулярні моно- та олігонуклеотиди [10]. Такий гетерогенний, неочищений препарат володіє тільки імуномодулюючою активністю і не проявляє протизапальної дії.

В той же час, як показали тривалі дослідження даної патології, в клінічній картині нерідко на перший план виступає саме симптоматика загос-

трень запального процесу хронічного гепатиту [6]. Тому, як тільки компанія ДП «Біосел» зареєструвала і впровадила на ринок новий імуномодулятор з протизапальною активністю Нуклеїнат, він зразу привернув увагу клініцистів і був застосований для лікування хронічних гепатитів [12].

Субстанція з якої виробляється Нуклекс складається з особливо чистого, гомогенного 25-членного олігорибонуклеотиду без домішок ДНК, білку та полісахаридів. В результаті температурного процесінгу відбувається зміна конформації молекули олігорибонуклеотиду, яка призводить до набуття специфічної противірусної активності, що стабільно зберігається на протязі тривалого часу [19]. Нуклекс володіє мембраностабілізуючою, протизапальною дією [8]; стимулює процеси клітинного метаболізму, посилює біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів [4]; підсилює мітотичну активність клітин кісткового мозку [9]; в експериментальних моделях та в клінічній практиці показує широку противірусну дію в т.ч. проти вірусу гепатиту С, навіть при ізолюваному його використанні у хворих з низькою кількістю вірусу [1,5,13,18].

Метою дослідження було вивчення ефективності використання препарату Нуклекс у лікуванні хворих на ГС та визначення оптимальної терапевтичної дози препарату.

Матеріали та методи дослідження. Під спостереженням знаходились 12 хворих на гепатит С (ГС) у фазі реплікації вірусу, віком від 18 до 47 років (середній вік 36,8±9,37 роки), порівну по 6 чоловіків та жінок. Більшість пацієнтів жителі міст (10 осіб, 83,3%). З епідеміологічного анамнезу звертає на себе увагу переливання крові – 4 пацієнти (50%), оперативне втручання – 3 особи (25%), донорство – 2 пацієнти (16,68%), всі пацієнти підтвердили відвідування стоматолога. Відсутність специфічних клінічних симптомів не дозволяє чітко встановити тривалість хвороби, однак у 8 пацієнтів (66,67%) термін діагностування ГС не перевищував трьох місяців.

Діагноз ГС був встановлений за допомогою імуноферментного аналізу крові на наявність маркерів вірусу гепатиту С (HCV) та підтверджений методом ланцюгової полімеразної реакції (ПЛР РНК HCV). При проведенні генотипування HCV було встановлено, що основним генотипом вірусу гепатиту С був перший b (1b), який виявлений у 6 осіб (50%), генотип 3 у одного пацієнта (8,33%), у інших пацієнтів генотип вірусу не визначався. Переважали пацієнти з високим рівнем вірусного навантаження (>800 000 МО/мл) копій РНК HCV (8 пацієнтів, 66,7%).

В період проведення дослідження пацієнти не отримували іншого специфічного противірусного лікування. Двоє (16,66%) із пацієнтів в минулому отримували противірусну терапію з приводу ГС та

не було отримано позитивного результату (не відповідалі).

Серед хворих на ГС переважали пацієнти з помірною активністю (8 осіб, 66,7%), а у 4 хворих (43,3%) виявлено мінімальну активність гепатиту. Серед досліджуваних хворих на ГС обох груп не виявлено високої активності гепатиту.

В залежності від отриманого лікування пацієнти були поділені на дві групи. Пацієнти I групи (5 осіб) отримували лікування за схемою 1-й місяць - Нуклекс по 1к. 3 рази на добу, рибарин з урахуванням ваги пацієнта 5 раз на добу, 2-ий місяць - Нуклекс по 1 к. 2 рази, починаючи з третього місяця - нуклекс по 1 к. 1 раз на добу. Пацієнтам II групи (7 осіб) дозу Нуклексу було збільшено удвічі, таким чином вони отримували Нуклекс по 2 к тричі на добу, а в перший місяць лікування додатково ще рибарин. У групах пацієнти були поділені за критеріями активності гепатиту (показники цитолізу) - група «А» - мінімальна активність (IA та IIA по 2 пацієнтів), «В» - помірна активність (IB - 3 пацієнти та IIB - 5 пацієнтів) та показниками вірусного

навантаження: група «а» - низький рівень (Ia та IIa по 2 пацієнти) та «в» - високий рівень вірусного навантаження (Iв - 3 та IIв - 5 пацієнтів). Тривалість лікування шість місяців.

Для вирішення поставленої мети були використані наступні методи дослідження пацієнтів: загально-клінічне обстеження, біохімічні дослідження, вірусологічні методи дослідження (ПЛР РНК HCV, кількість вірусу в крові), інструментальні методи дослідження (УЗД ОЧП). Особливу увагу звертали на показники цитолізу, який характеризує активність гепатиту (рівень АлАТ) та вірусного навантаження. Вивчалися показники в динаміці.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на основі використання статистичних методів у клінічних випробуваннях [3].

Результати дослідження та їх обговорення. До початку дослідження пацієнти обох груп подавали подібні скарги на болі в правому підребер'ї, суглобах, зниження апетиту, порушення сну, загальну слабкість (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика скарг хворих на ГС у досліджуваних групах

№ п/п	Скарги	Кількість хворих на ГС			
		I група (n=5)		II група (n=7)	
		абс.	%	абс.	%
1	головний біль	3	60	4	57,14
2	важкість в правому підребер'ї.	5	100	6	89,4
3	зниження апетиту	5	100	6	89,4
4	слабкість	5	100	7	100
5	порушення сну	3	60	5	71,45
6	нудота	3	60	5	71,45
7	сухість слизових оболонок	3	60	5	71,45
8	болі в суглобах	4	80	6	89,4
9	алергічні прояви	2	40	4	57,14
10	геморагії	1	20	1	14,29
11	схуднення	3	60	4	57,14

Як свідчать дані таблиці 1 достовірної різниці скарг у групах хворих на ГС не виявлено.

Тривалість скарг у групах хворих під впли-

вом лікування також достовірно не відрізнялась у досліджуваних групах (таблиця 2).

Таблиця 2. Тривалість скарг у хворих на ГС у досліджуваних групах

№ п/п	Скарги	Тривалість скарг, доби	
		I група (n=5)	II група (n=7)
1	головний біль	6,04±0,32	5,22±0,27
2	важкість в правому підребер'ї.	9,86±0,69	8,76±0,23
3	зниження апетиту	8,32±0,34	8,33±0,28
4	слабкість	10,45±0,51	9,68±0,48
5	порушення сну	7,33±0,87	8,06±0,97
6	нудота	3,25±0,86	4,01±0,97
7	сухість слизових оболонок	5,06±1,02	4,97±0,68
8	болі в суглобах	9,54±0,67	8,98±1,03
9	алергічні прояви	3,06±0,5	2,8±0,5
10	геморагії	2	2
11	схуднення	15,9±1,98	16,7±0,89

У всіх хворих на ГС діагностовано збільшення печінки, підвищення її ехогенності (за даними УЗД органів ОЧП). У двох хворих (16,66%) на шкірі виявлено прояви геморагічного синдрому у вигляді петехій в місцях ін'єкцій. Прояви та тривалість об'єктивних симптомів у пацієнтів обох груп також достовірно не відрізнялись. Необхідно відмітити, що серед наших пацієнтів не було хворих з ознаками цирозу печінки. Впродовж лікування не відмічено

посилення симптомів, побічних реакцій, прогресування хвороби. Пацієнти обох груп добре переносили препарат, не залежно від дози нуклексу.

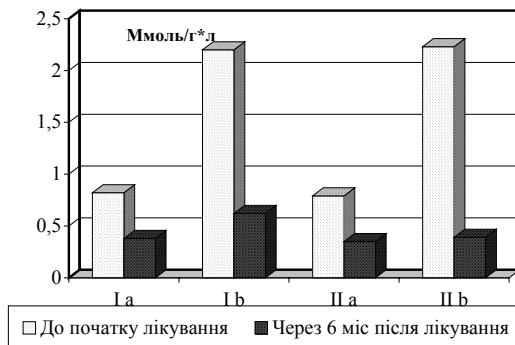
Характеризуючи динаміку лабораторних показників у хворих на ГС звернемо увагу перш за все на біохімічні показники, які характеризують активність гепатиту. Динаміка основних біохімічних показників під впливом лікування відображена в таблиці 3.

Таблиця 3. Динаміка біохімічних показників у хворих на ГС під впливом лікування

№ п/п	Показники та їх нормальні величини	Групи хворих			
		I група (n=5)		II група (n=7)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	Білірубін заг., (1,7—20,5 ммоль/л)	24,05±0,98	18,9±0,51	21,91±1,34	17,6±0,48
2	Білірубін прямий, (0-5 ммоль/л)	5,41±0,87	2,86±0,29	10,98±0,48	3,59±0,87
3	АЛТ, (0,1-0,45 ммоль/ч•л)	1,48±1,64	0,5±0,76*	1,512±0,65	0,32±0,42*
4	АСТ, (0,1-0,68 ммоль/ч•л)	1,35±1,32	0,37±0,23	1,29±0,37	0,37±0,57
5	Білок загальний, (65 – 85 г/л)	71,5±0,59	69,1±0,47	74,0±0,81	72,96±0,34
3	Альбуміни, (55 – 65 %)	60,5±0,83	55,42±0,68	52,7±0,92	59,62±0,38
7	Глобуліни, (45 – 35 %)	39,5±0,76	44,58±0,82	47,3±0,3	40,38±1,24

Примітка: * - достовірність різниці в порівнянні з показниками до лікування, $P < 0,05$

Як свідчать дані таблиці, під впливом нуклексу відмічено покращення біохімічних показників у хворих на ГС, не залежно від дози препарату. Невелика кількість пацієнтів не дозволяє продемонструвати достовірність позитивної динаміки у зниженні активності гепатиту. Аналіз динаміки цитолізу у пацієнтів на ГС з різними ступенями активності під впливом нуклексу наглядно демонструє динамічніший вплив препарату на показники цитолізу особливо у хворих з помірною активністю ГС (діаграма 1).

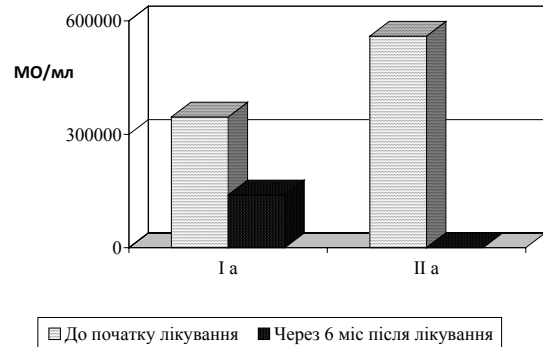


Діаграма 1. Динаміка АЛТ у хворих на гепатит С під впливом нуклексу.

Динаміка показників цитолізу у хворих на ГС з помірною активністю більш виражена у пацієнтів, які приймали нуклекс у дозі 1,5г на добу (IIb група), що свідчить як про відсутність токсичного впливу препарату, так і про вищий протизапальний ефект нуклексу саме у такому дозуванні. Необхідно зазначити, що нормалізація біохімічних показників у хворих на ГС з помірною активністю наступала починаючи з другого тижня від початку лікування та залишалась стабільною впродовж шести місяців.

Динаміка середніх показників вірусного навантаження під впливом лікування нуклексу також не достовірно відображає вплив препарату саме на вірус гепатиту С. Проте, протівірусний ефект використання нуклексу в залежності від початкового вірусного навантаження у хворих на ГС наглядно демонструє діаграма 2.

Як свідчать дані діаграми у хворих із початковим низьким рівнем вірусного навантаження через шість місяців використання нуклексу в добовій дозі 0,75 г на добу (група Ia) відмічено достовірне зниження концентрації вірусу в крові. А при застосуванні дози нуклексу 1,5 г на добу (група IIa) вже починаючи із трьох місяців після початку лікування вірус ГС не визначався у крові.



Діаграма 2. Динаміка вірусного навантаження HCV у хворих на гепатит С під впливом нуклексу.

Динаміка вірусного навантаження у хворих на ГС з високим початковим рівнем концентрації вірусу (групи Ib та IIb) під впливом лікування демонструє недостатній вплив використання лише нуклексу для таких пацієнтів. Було отримано ранню позитивну відповідь при використанні нуклексу разом з рибарином в першій місяць від початку лікування, навіть в пацієнтів-невідповідачів (середні показники концентрації РНК HCV знизились із $9,59 \times 10^6$ до $1,06 \times 10^5$ МО/мл). Проте, надалі використання ізольовано нуклексу у пацієнтів цих груп супроводжувалось коливаннями концентрації вірусу та не приводило до достовірного її зниження (кінцева значення концентрації РНК HCV $1,029 \times 10^6$ МО/мл).

Таким чином, динаміка біохімічних показників та вірусного навантаження дозволяє пропонувати використовувати ізольовано нуклекс для лікування хворих на ГС з низьким рівнем вірусного навантаження в дозі 1,5г на добу. Отримані в процесі дослідження результати не достатньо переконливі, щоб рекомендувати використання нуклексу, як єдиного протівірусного препарату у хворих на ГС з високою концентрацією вірусу в крові. Проте, потребує додаткового вивчення можливості застосування нуклексу в комплексній терапії з використанням інших протівірусних препаратів, зважаючи на його виражену протизапальну та імунотулюючу дію.

Висновки: 1. Використання нуклексу для лікування хворих на гепатит С супроводжується швидким зникненням основних клінічних симптомів хвороби, покращенням самопочуття пацієнтів, сприяє нормалізації цитолітичної функції печінки, у пацієнтів з мінімальною та помірною активністю гепатиту.

2. Виходячи з отриманих даних, можна вважати доцільним використання ізольовано нуклексу як єдиного протівірусного препарату для хворих на гепатит С з початковим низьким рівнем вірусного навантаження HCV (<800 000 МО/мл) в добовій дозі 1,5 г.

3. Перспективним видається продовження вивчення ефективності використання нуклексу у хворих на гепатит С з початковим високим рівнем вірусного навантаження HCV (>800 000 МО/мл) в комплексній терапії з використанням інших протівірусних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Дикий Б.М.** Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гепатит С та ВІЛ-інфекцію при застосуванні протівірусного препарату нуклекс / **Б.М. Дикий, З.Ю. Ткачук, О.Я. Пришляк, І.Г. Грижак, О.Є. Кондрин, Н.В. Васкул**: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб (19-20 травня 2011 року, м. Суми). – Тернопіль. – ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. – С. 17-18.
2. **Земсков А.М.** Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / **А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков**. – Київ: Здоров'я, 1994. – 232 с.
3. **Лапач С.Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, Н.П. Бабич**. – Киев «Морион». – 2000. – 320 с.
4. Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 01.09. 2010 р. Наказом МОЗ України № 752.
5. **Порва Ю.** Антивірусна активність препарату Нуклекс на клітинній моделі вірусу гепатиту С / **Ю. Порва, З. Ткачук, С. Рибалко** // Вісн. фармакології та фармації. – 2010. – № 9. – С. 10-16.
6. **Соцька Я.А.** Клінічні особливості хронічного некалькульозного холециститу, сполученого з хронічним вірусним гепатитом С з низьким ступенем активності на тлі ВІДС / **Я.А. Соцька** // Укр. медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 6. – С. 151-153.
7. **Ткачук З.Ю.** Спосіб лікування запальних захворювань та пов'язаних з ним розладів та спосіб покращення рівня показників крові з використанням очищеної дріжджової РНК. Патент на винахід № 66416. Бюлетень № 5, 2004.
8. **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.
9. **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.
10. **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.
11. **Фролов В.М.** Нуклеиновая кислота и ее терапевтическое использование (обзор литературы) / **В.М. Фролов, В.Е. Рычнев** // Врачебное дело. – 1981. – С. 114-118.
12. **Шаповалова І.О.** Рівень про- та протизапальних цитокінів у крові хворих з хронічним токсичним гепатитом, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням при загальноприйнятому лікуванні / **І.О. Шаповалова** // Проблеми екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ. – 2010. – Вип. 2 (98). – С. 298-308.
13. **Dykyi B.** Treatment patients with hepatitis C using Nuclex / **B. Dykyi, Z. Tkachuk, N. Vaskul, O. Kondryn, O. Pryshliak** // Sepsis. – 2011. – № 4(1). – P. 103.
14. Hepatitis C – global prevalence (update). – Weekly Epidemiol. Rec. – 1999. – Vol. 74. – P. 425-427.
15. **McHutchison J.G.** Understanding hepatitis C / **McHutchison J.G.** // Am. J. Manag. Care. – 2004. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 21-29.
16. **Shetty K.** Chronic viral hepatitis: diagnosis and therapeutics / **K. Shetty, G.Y.D. Wu**. – Humana Press, 2009. – 503 p.
17. **Tkachuk Z.** Compound, composition and method for treatment of inflammatory and inflammatory-related disorders. – United States Patent # US 6,737,271. May 18, 2004.
18. **Tkachuk Z.** Clinical use of antiviral effect of yeast RNA and features of the mechanism of action / **Z. Tkachuk** // Sepsis. – 2011. – № 4 (1). – P. 142.
19. **Tkachuk Z.** Multiantivirus compound, composition and method of treatment of virus diseases. U.S. Patent Application. – 2011. – Bulletin № 13,046 – 240. – P. 57.

Ткачук З.Ю., Дикий Б.М., Кондрин О.Є., Пришляк О.Я., Васкул Н.В. Застосування препарату нуклекс в терапії гепатиту С // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 200-203.

Хворі на гепатит С, які не отримували специфічного протівірусного лікування, отримували нуклекс впродовж 6 місяців. У пацієнтів із початковим низьким рівнем вірусного навантаження HCV через три місяці прийому нуклексу в добовій дозі 1,5г відбувається елімінація вірусу з організму. У пацієнтів з початковим високим рівнем вірусного навантаження HCV прийом нуклексу впродовж 6 місяців призводить до зниження концентрації вірусу в крові, проте повної елімінації вірусу не досягнуто. У всіх пацієнтів відмічена добра переносимість препарату, тривала нормалізація біохімічних показників та відсутність побічних ефектів.

Ключові слова: гепатит С, клінічна картина, нуклекс, лікування.

Ткачук З.Ю., Дикий Б.М., Кондрин А.Є., Пришляк О.Я., Васкул Н.В. Применение препарата нуклекс в терапии гепатита С // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 200-203.

Больные гепатитом С, не получавшие специфического противовирусного лечения, получали нуклекс в течение 6 месяцев. У пациентов с исходно низким уровнем вирусной нагрузки HCV через три месяца приема нуклекса в суточной дозе 1,5 г происходит элиминация вируса из организма. У пациентов с исходным высоким уровнем вирусной нагрузки HCV прием нуклекса в течение 6 месяцев приводит к снижению концентрации вируса в крови, однако полной элиминации вируса не достигается. У всех пациентов отмечена хорошая переносимость препарата, длительная нормализация биохимических показателей и отсутствие побочных эффектов.

Ключевые слова: гепатит С, клиническая картина, лечение.

Tkachuk Z., Dykyi B., Kondryn A., Prishliak O., Vaskul N. Application of preparation of Nuclex in therapy of hepatitis C // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 200-203.

Patients with hepatitis C were receiving Nuclex during 6 months, and they were not treated with the special antivirus medication. Patients, who had at the beginning a low level of virus load HCV, after 3 months of receiving Nuclex in the amount 1,5 g per day, started to have elimination of virus from the organism. Patients, who had at the beginning a high level of virus load HCV, after 6 months of receiving Nuclex, had the reduction of virus in blood, but the total elimination of virus wasn't achieved. All patients were discovered to have a good tolerability of drugs, a sustained normalization of biochemical parameters and absence of side effects.

Key words: hepatitis C, clinical picture, treatment.

Надійшла 07.06.2011 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак