

# МУЛЬТИНУТРІЄНТНИЙ ФУНКЦІОНАЛЬНО-ПЕПТИДНИЙ КОМПЛЕКС “GRINIZATION” У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ

**А.М.ПЕЧІНКА, М.І.ЛИННИК, М.І.ЛІСЯНИЙ** / Інститут здоров'я нації (www.izn.com.ua); Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, кафедра інфекційних хвороб; Науково-дослідний інститут нейрохірургії АМН України ім. А.П.Ромоданова, Київ/

**В**ірусні гепатити з парентеральним механізмом передачі є глобальною проблемою людства, яку можна порівняти хіба що зі СНІДом. Нині у світі налічується близько 400 млн осіб, інфікованих вірусом гепатиту В, та понад 180 млн — вірусом гепатиту С, що становить приблизно 7% населення планети [4]. Етіотропна терапія при хронічних вірусних гепатитах В і С здійснюється головним чином препаратами рекомбінантного  $\alpha$ -інтерфе-

мутантними штамми. 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 (МНФК), отриманих шляхом багатоступінчатого низькотемпературного неферментативного оброблення білків, дало підставу спробувати використати їх при хронічних вірусних гепатитах. Вперше це було здійснено у дітей,

- ▶ цироз печінки (HCV-інфекція, генотип 1в) з явищами портальної гіпертензії (асцит, варикозне розширення вен стравоходу I ст.), вторинна анемія, стадія А-В по Чайлз-П'ю, індекс гістологічної активності — 3 бали, гістологічний індекс склеротичних змін по Desmet — 3 бали;
- ▶ хронічний гепатит С (генотип 1в) у стадії склерозу, індекс гістологічної активності — 4 бали, гістологічний індекс склеротичних змін по Desmet — 2 бали. Супутні захворювання: хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю; цукро-

## Успішне застосування з метою реабілітації хворих на онкологічну патологію мультинутрієнтних функціонально-пептидних комплексів (МНФК), отриманих шляхом багатоступінчатого низькотемпературного неферментативного оброблення білків, дало підставу спробувати використати їх при хронічних вірусних гепатитах.

рону в поєднанні з противірусними засобами. Проте велика кількість протипоказань, побічні ефекти, які часто унеможливають подальше лікування, тривалість терапії, її висока вартість та недостатня ефективність суттєво обмежують їх застосування [1, 3]. Наразі з'явилася ціла низка нових етіотропних препаратів, переважно для лікування хронічного вірусного гепатиту В, однак вони, як правило, не є принципово новими засобами [2].

Значні труднощі пов'язані з появою мутантних штамів вірусів гепатитів В і С. Захворювання, спричинені ними, значно гірше піддаються лікуванню, проблемною стає специфічна профілактика HBV-інфекції, зумовленої

хворих на гемобластози із супутнім хронічним вірусним гепатитом В або С [5].

У технології виробництва пептидів відсутні хімічні чинники деструктуризації, що дозволяє уникнути денатурації білків, зберегти їх глобулярний стан із повним зберіганням регуляторних пептидів ядерних РНК та їх функціональних властивостей. При цьому пептидні блоки позбавлені видової та органної специфічності, повністю зберігають поліфункціональність.

### Матеріали та методи

З метою вивчення можливої ефективності МНФК при хронічних вірусних гепатитах ми обстежили 7 хворих віком від 23 до 56 років з такими діагнозами:

вий діабет 2-го типу, легкий перебіг; гіпертонічна хвороба II ст., ішемічна хвороба серця, стенокардія напруження, функціональний клас II, НК I;

- ▶ цироз печінки (HCV-інфекція, генотип 1в) з явищами портальної гіпертензії, асцит, помірний ступінь активності, стадія А по Чайлз-П'ю;
- ▶ хронічний вірусний гепатит В у стадії склерозу (HbsAg (+), HBeAg (-)), помірний ступінь активності, геморагічний васкуліт;
- ▶ хронічний вірусний гепатит В (HbsAg (+), HBeAg (- $\gamma$ ), помірний ступінь активності;
- ▶ хронічний автоімунний гепатит із переходом у цироз печінки з явищами портальної гіпертензії (асцит, варикозне розширення вен стравоходу II ст.), вторинна анемія, тромбо-

цитопенія, стадія В-С по Чайлз-П'ю;  
 ▶ хронічний автоімунний гепатит з явищами портальної гіпертензії, вторинна анемія, тромбоцитопенія, стан після видалення селезінки, вторинна дисменорея.

Діагноз HBV-інфекції було верифіковано імуноферментним методом із визначенням HBsAg, HBeAg, анти-HBcor IgG, анти-HBe IgG, анти-HBs IgG, PCR-HBV (напівкількісний). Діагноз HCV-інфекції було верифіковано за допомогою реакції імуноферментного аналі-

автоімунний гепатит продовжувала отримувати підтримуючу дозу цитостатика азатиоприну, інша — лише припинила прийом глюкокортикостероїдів (6 міс). Обом була пропонована трансплантація печінки, від якої пацієнтки відмовилися з різних причин.

Під час проведення дослідження хворі протягом 2 місяців отримували лише МНФК "Grinization" виробництва фірми "WGS", до складу якого входять функціональні пептиди "Grin pro" у дозі до 50 г на добу та колоїдні мікроелемен-

при цьому стали поодинокими. Яскравою була динаміка біохімічних показників, які відображали ураження печінки. Якщо у хворих на хронічні вірусні гепатити рівень білірубину перед початком лікування був нормальним, то в усіх випадках відзначалося підвищення активності АлАТ та АсАТ у 2–5 разів порівняно з нормою. Нормалізація активності АлАТ та АсАТ відзначалася у 4 із 5 хворих у термін від 1 до 2 міс, в одного пацієнта вона знизилася майже до норми, значно зменшувалися або

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

зу з проведенням імуноблотингу до білків вірусу гепатиту С (анти-HCcor IgG, NS3, NS4, NS5), PCR-HCV (напівкількісний) із 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), визначалися показники порушення функції печінки (білірубін та його фракції, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), тимолова проба), проводилося ультразвукове (УЗО) та імунологічне обстеження в динаміці. Імунологічне обстеження включало кількісну оцінку різних субпопуляцій лімфоцитів непрямим імунофлюоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл, визначення функціональної активності лімфоцитів, фагоцитарної здатності.

До лікування МНФК хворі на HCV-інфекцію отримували стандартну терапію — гепатопротектори, антиоксиданти, плазмаферез, імуномодулятори; хворі на HBV-інфекцію — гепатопротектори, антиоксиданти плазмаферез. Одна хвора на

ти "Grin mix" у дозі до 100 мл на добу з розрахунку добової потреби організму в білку і мікроелементах на кілограм маси тіла.

### **Результати та обговорення**

У всіх пацієнтів, що приймали МНФК, мала місце позитивна динаміка загального стану та перебігу вірусних та автоімунних гепатитів. Клінічна позитивна динаміка характеризувалася: значним підвищенням працездатності (за 5-бальною системою — від 3 до 5 балів), зникненням загальної слабкості, сонливості, нормалізацією і навіть підвищенням апетиту. В однієї хворої (вік — 23 роки) з автоімунним гепатитом, яка тривалий час отримувала глюкокортикостероїди (незадовго до застосування МНФК вона самовільно припинила їх прийом), через 1,5 міс застосування МНФК відновилися регули, що припинилися за 6 міс до цього. У хворого на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) з супутнім цукровим діабетом нормалізувався рівень глюкози у крові без дотримання суворої дієти. У хворого на ХВГВ з безперервно рецидивним геморагічним васкулітом значно порідшали рецидиви, висипання

нормалізувалися показники тимолової проби. Моніторинг вірусного навантаження показав, що у 3 хворих вірус зник із крові, у 2 хворих його рівень зменшився більше, ніж удвічі. В одного хворого на ХВГВ нормалізувалися всі показники, не тільки вірус зник із крові, а й у невеликому титрі з'явилися анти-HBs IgG.

Показовою була динаміка імунологічних змін. До лікування у хворих на HCV-інфекцію спостерігалось підвищення вмісту лімфоцитів CD-4 та зниження кількості лімфоцитів CD-8, у 3–4 рази був підвищений рівень імунних комплексів, які циркулюють (ЦІК). На фоні лікування відбувалося зниження вмісту CD-4 та підвищення рівня CD-8, дещо зменшувалася субпопуляція природних кілерів. Особливо цікавою була динаміка кількості лімфоцитів, що експресують рецептор апоптозу (CD-95): після лікування ця популяція зменшувалася майже на 30%. Зменшувався на 30–40% і рівень ЦІК, хоча норми у більшості випадків не досягав. Поряд із невеликим збільшенням функціональної активності Т-лімфоцитів істотно зростала

активність моноцитарних клітин. Без змін залишалася кількість і майже без змін — функціональна активність В-лімфоцитів, фагоцитарна активність лейкоцитів.

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

У хворих на ХВГВ також мало місце зниження кількості Т-лімфоцитів (CD-3) та лімфоцитів CD-8 після курсу лікування, водночас

Відзначалися також позитивні зміни в імунологічному статусі. У процесі застосування МНФК відбувалося зниження підвищених показників імунної системи: суттєво зменшувався вміст у крові лімфоцитів CD-4, збільшувався рівень лімфоцитів CD-8. Значуще знижувалися рівень лімфоцитів CD-95+, проліферативна активність лімфоцитів, практично не змінювалися фагоцитарна активність нейтрофілів та рівень імуноглобулінів, суттєво зменшувався рівень ЦІК. Підсумовуючи отримані результати,

Досліджуваний засіб може як стимулювати, так і пригнічувати активність окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів. Так, при його застосуванні пригнічується субпопуляція CD-4<sup>+</sup> Т-хелперів, якщо її рівень становить понад 40%; при порівняно низькому вмісті цих клітин вплив препарату не відзначається. Особливо помітно змінювалася апоптична готовність лімфоцитів, що проявлялося 30–40% зниженням у крові кількості лімфоцитів, які експресують Fas-рецептор апоптозу. В усіх хворих

## **МНФК є активними імунотропними засобами, що мають цілеспрямовану дію на імунну систему у хворих із різними етіологічними варіантами хронічних гепатитів. Відзначаються певні особливості впливу препарату залежно від етіології вірусного ураження печінки.**

збільшувався вміст В-лімфоцитів. Зменшувалися також експресія CD-95, рівень ЦІК, зростали цитотоксична та фагоцитарна активність лейкоцитів.

У хворих на автоімунні гепатити відзначалася більш повільна позитивна динаміка. Покращення загального стану по 5-бальній шкалі можна було оцінити від 2 до 4. В обох пацієнток нормалізувався рівень тромбоцитів. Перед початком лікування у них мала місце гіпербілірубінемія від 65 до 76 мкмоль/л, активність трансаміназ перевищувала від 5 до 12 разів показники норми, підвищеним був рівень лужної фосфатази, у білкових фракціях відзначалася гіперглобулінемія. На фоні застосування МНФК разом із поступовим покращенням загального стану спостерігалася позитивна динаміка біохімічних показників: протягом 2 міс такого лікування поступово знизився рівень білірубіну до 40–45 мкмоль/л, активність АЛАТ та АсАТ зменшилася до 2–2,5 норм, значно знизилася показники тимолової проби, рівні лужної фосфатази, гіперглобулінемії, нормалізувалися показники обміну глюкози та холестерину.

можна зробити попередні висновки: МНФК позитивно впливають на загальний стан хворих на хронічні гепатити та показники активності процесу. При їхньому застосуванні значно знижуються активність трансаміназ, показники тимолової проби, рівні білірубіну, вірусного навантаження, а при автоімунних гепатитах — зменшується гіперглобулінемія.

МНФК є активними імунотропними засобами, що мають цілеспрямовану дію на імунну систему у хворих із різними етіологічними варіантами хронічних гепатитів. Відзначаються певні особливості впливу препарату залежно від етіології вірусного ураження печінки. Так, у хворих із HCV-інфекцією проявлялася більше стимуляція, тоді як у хворих на HBV-інфекцію та автоімунний гепатит — протизапальна та імуносупресивна дія. Ці механізми впливу особливо цінні з огляду на особливості патогенезу вірусного гепатиту В (суттєве значення має інфекційно-алергічний та автоімунний механізми) та автоімунного гепатиту (провідний механізм ушкодження закладено власне у назві патології).

спостерігалася також зниження рівня ЦІК.

Тобто, МНФК має виражену імуномодулюючу дію і позитивно впливає на перебіг хронічних гепатитів на різних стадіях захворювання, що диктує необхідність продовження дослідження. Можна припустити, що одним із можливих провідних механізмів впливу МНФК на патологічний процес є імуномодуляція, яка по-різному проявляє себе при різних етіологічних варіантах хронічних гепатитів.

### **Література**

- [1] Дьяченко П.А., Вовк А.Д., Дьяченко А.Г. Вирусный гепатит В у ВИЧ-инфицированных// 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] Никитин Е.В. Использование амиксина в терапии и профилактике вирусных инфекций// Сучасні інфекції. – 2003. – №2. – С.76–82.
- [4] 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. – V.17. – P.7–10.
- [5] Zaytzeva N.E., Maloletnyaya S.V., Lyyunik H.I. The use of multi-nutrient functional and peptide complexes in rehabilitation of patients with chronic hepatitis// Int. J. on Immunorehabilitation. – 2006. – V.8, №1. – P.127.