

В. М. ФРОЛОВ, В. А. ТЕРЕШИН, Я. А. СОЦКАЯ, О. В. КРУГЛОВА (Луганск)
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОАКТИВНОГО ПРЕПАРАТА
ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ В СОЧЕТАНИИ
С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЁННОЙ КИШКИ**

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией (зав. – проф. В. М. Фролов)
ГУ «Луганский государственный медицинский университет» <v_m_frolov@mail.ru>

Изучали эффективность иммуноактивного препарата циклоферона в комплексной терапии больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сочетании с синдромом раздражённой кишки (СРК). Установлено, что до лечения у больных НАСГ в сочетании с СРК наблюдались нарушения иммунологического гомеостаза, в частности угнетение показателей клеточного звена иммунитета и снижение активности сывороточного интерферона. Применение циклоферона способствует уменьшению симптомов обострения НАСГ в сочетании с СРК и нормализации изученных иммунологических показателей.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, синдром раздражённой кишки, циклоферон, лечение.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является одной из актуальных проблем современной гепатологии из-за увеличения заболеваемости лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, высокой вероятности прогрессирования заболевания, особенно при сопутствующих заболеваниях, с последующей трансформацией в фиброз или цирроз печени [1, 10]. Клинический опыт показывает, что чаще всего фоновой (сопутствующей) патологией у больных НАСГ является синдром раздражённой кишки (СРК), и это обусловлено тесными анатомо-функциональными связями органов гепатобилиарной и пищеварительной системы [2]. Сопутствующие заболевания у больных НАСГ неблагоприятно влияют как на клиническое течение стеатогепатита, так и на функциональное состояние печёночной паренхимы [7]. При коморбидности патологии органов гепатобилиарной системы достаточно часто происходит прогрессирование НАСГ, частота и скорость которого определяются такими патофизиологическими механизмами, как активация продукции провоспалительных цитокинов и усиление процессов перекисного окисления липидов [8]. Известно, что в патогенетическом плане общими чертами большинства хронических заболеваний внутренних органов, особенно при их сочетании, являются нарушения иммунного гомеостаза [2], что требует разработки рациональных подходов к терапии коморбидной патологии.

В настоящее время пересматриваются подходы к лечению и медицинской реабилитации больных НАСГ, при этом очевидно, что в ряде случаев целесообразно включение в комплексную терапию стеатогепатита наряду с препаратами гепатопротекторного действия также антиоксидантов и иммуномодуляторов [5]. Однако детально данный вопрос не изучен, в частности не разработаны рациональные подходы к коррекции нарушений иммунологического гомеостаза у больных с коморбидной патологией (НАСГ) в сочетании с СРК. При разработке данной проблемы наше внимание привлекла возможность применения в комплексной терапии данной патологии современного иммуноактивного препарата циклоферона, обладающего также детоксицирующими и противовоспалительными свойствами [4].

Цель исследования – оценка эффективности циклоферона в комплексной терапии больных НАСГ в сочетании с СРК.

Материалы и методы. Под наблюдением было две группы больных НАСГ в сочетании с СРК – основная (40 больных) и сопоставления (35 лиц), рандомизованные по полу, возрасту, тяжести и частоте обострений НАСГ и СРК. Диагноз НАСГ и СРК был установлен в соответствии со стандартизированными протоколами диагностики и лечения болезней органов пищеварения (приказ Минздрава

України № 271 от 2005 г. «Об утверждении протоколов предоставления медицинской помощи по специальности “Гастроэнтерология”»). Находившиеся под наблюдением больные с обострением НАСГ получали общепринятую терапию – эссенциале Н, препараты расторопши пятнистой – силибор или карсил согласно существующим рекомендациям [5], при обострении СРК – спазмолитические средства, гипосенсибилизирующие препараты, обволакивающие средства, при необходимости – антидепрессанты [3, 6, 9, 10]. Кроме этого, больным основной группы дополнительно назначали 2 мл 12,5 % раствора циклоферона внутримышечно 1 раз в сутки на протяжении 5 дней, затем ещё 5 инъекций через день. В дальнейшем при необходимости циклоферон назначали внутрь по 1 таблетке (150 мг) 2 раза в неделю в течение 4–6 нед.

Кроме общепринятого клинико-лабораторного обследования, у больных изучали иммунологические показатели, содержание Т- (CD3+) и В-лимфоцитов (CD22+), субпопуляций Т-хелперов/Т-индукторов (CD4+) и Т-супрессоров/Т-киллеров (CD8+) в периферической крови в цитотоксическом тесте с применением моноклональных антител классов CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ производства НВЦ «МедБиоСпектр» (Москва, Россия). Вычисляли иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 методом «иммунологического компаса», который рассматривали как соотношение Т-лимфоцитов с хелперной и супрессорной активностью (Th/Ts). Функциональную активность Т-лимфоцитов изучали с помощью реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) при её постановке микрометодом. Активность сывороточного интерферона (СИФ) в сыворотке крови больных определяли спектрофотометрически.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием стандартного набора лицензионных программ, направленных на обработку медико-биологической информации, при этом обязательно учитывали основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях лекарственных средств.

Результаты и их обсуждение. До начала лечения больные НАСГ в сочетании с СРК предъявляли жалобы на тянущую или распирающую боль в чреве или подвздошной области, сопровождавшуюся вздутием живота и урчанием, а также общую слабость, недомогание, снижение аппетита и трудоспособности, тяжесть в правой подрёберной области, чередование поноса и запора. При объективном исследовании у больных выявлена субиктеричность склер, обложенность языка белым или желтоватым налётом, умеренное увеличение размеров печени (в пределах 2–5 см), чувствительность печёночного края при пальпации, метеоризм.

При изучении биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени, установлено, что в обеих группах больных НАСГ в сочетании с СРК до начала лечения наблюдалось достоверное повышение уровня общего билирубина в крови (в среднем в 1,5 раза по сравнению с нормой); содержание фракции прямого билирубина было повышено в среднем в 2,8 раза, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) – в 2,6 раза, аспартатаминотрансферазы (АсАТ) – в 2,2 раза, щелочной фосфатазы (ЩФ) – в 1,8 раза, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – в 1,6 раза, показателя тимоловой пробы – в 1,7 раза.

При проведении иммунологического исследования было установлено, что до начала лечения в обеих группах наблюдались умеренно выраженные нарушения изученных показателей клеточного иммунитета и снижение активности СИФ относительно нормы (таблица).

Так, до начала лечения в обеих группах больных НАСГ в сочетании с СРК наблюдалась Т-лимфопения (снижение количества CD3⁺-лимфоцитов в относительном исчислении в 1,36 раза и абсолютном – в 1,46 и 1,41 раза по сравнению с нормой соответственно; $P < 0,01$), уменьшение количества циркулирующих в периферической крови Т-хелперов/индукторов (CD4⁺) в относительном исчислении в 1,22 и 1,23 раза и абсолютном – в 1,2 раза в основной группе и в 1,25 раза в группе сопоставления ($P < 0,01$), иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 – в 1,15 и 1,14 раза соответственно ($P < 0,05$) и показателя РБТЛ с ФГА – в среднем в 1,4 раза

($P < 0,01$), что свидетельствует о существенном угнетении активности Т-лимфоцитов. Отмечено также достоверное снижение активности СИФ – в основной группе в 1,65 раза относительно нормы и в группе сопоставления – в 1,56 раза ($P < 0,001$).

Показатели клеточного иммунитета и активности сывороточного интерферона у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с синдромом раздражённой кишки ($M \pm m$)

Иммунологический показатель	Норма	Группа		P
		основная ($n = 40$)	сопоставления ($n = 35$)	
<i>До лечения</i>				
CD3 ⁺				
%	69,2 ± 2,0	50,7 ± 1,7*	50,9 ± 1,6*	> 0,1
г/л	1,30 ± 0,04	0,89 ± 0,03**	0,92 ± 0,03**	> 0,1
CD4 ⁺				
%	45,5 ± 1,5	37,4 ± 1,2*	38,1 ± 1,1*	> 0,1
г/л	0,86 ± 0,03	0,65 ± 0,02**	0,69 ± 0,02**	> 0,1
CD8 ⁺				
%	22,4 ± 1,0	21,2 ± 0,9	21,4 ± 1,0	> 0,1
г/л	0,42 ± 0,02	0,35 ± 0,01	0,39 ± 0,02	> 0,1
CD4/CD8	2,03 ± 0,03	1,76 ± 0,02*	1,78 ± 0,02*	> 0,1
РБТЛ с ФГА, %	68,8 ± 2,5	48,7 ± 2,2**	48,9 ± 2,1**	> 0,1
СИФ, МЕ/мл	5,6 ± 0,2	3,4 ± 0,1***	3,6 ± 0,1***	> 0,1
<i>После лечения</i>				
CD3 ⁺				
%	69,2 ± 2,0	69,1 ± 1,8	60,3 ± 1,7*	< 0,05
г/л	1,30 ± 0,04	1,28 ± 0,03	1,08 ± 0,02*	< 0,05
CD4 ⁺				
%	45,5 ± 1,5	45,3 ± 1,4	39,8 ± 1,3*	< 0,05
г/л	0,86 ± 0,03	0,84 ± 0,02	0,71 ± 0,02*	< 0,05
CD8 ⁺				
%	22,4 ± 1,0	22,3 ± 1,2	22,2 ± 1,1	> 0,1
г/л	0,42 ± 0,02	0,41 ± 0,02	0,40 ± 0,02	> 0,1
CD4/CD8	2,03 ± 0,03	2,03 ± 0,02	1,80 ± 0,02*	< 0,05
РБТЛ с ФГА, %	68,8 ± 2,5	67,5 ± 2,4	59,4 ± 2,3*	< 0,05
СИФ, МЕ/мл	5,6 ± 0,2	5,4 ± 0,2	4,1 ± 0,1*	< 0,01

* $P < 0,05$. ** $P < 0,01$. *** $P < 0,001$. P – достоверность различий между соответствующими показателями групп основной и сопоставления.

При проведении клинического мониторинга было установлено, что у больных основной группы отмечались также более ранние сроки устранения симптомов обострения НАСГ в сочетании с СРК, чем у лиц группы сопоставления, а при биохимическом исследовании – практически полная нормализация показателей, характеризующих функциональное состояние печени.

При повторном исследовании, проведённом после завершения лечения, установлено, что в основной группе, получавшей в комплексе лечения современный иммуноактивный препарат циклоферон, отмечали устранение Т-лимфопении, нормализацию количества Т-хелперов/индукторов (CD4⁺) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, повышение показателя РБТЛ до границ нормы (см. таблицу).

У больных основной группы, дополнительно получавших циклоферон, после завершения лечения отмечалась также нормализация активности СИФ в сыворотке крови.

В группе сопоставления, получавшей в комплексе лечения только общепринятые препараты, также наблюдалась позитивная динамика изученных иммунологических показателей, однако существенно менее выраженная, поэтому у них

сохранялась умеренная Т-лимфопения ($P < 0,05$), снижение количества циркулирующих в периферической крови Т-хелперов/индукторов (CD4+) ($P < 0,05$) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($P < 0,05$). Показатель РБТЛ в группе сопоставления был достоверно снижен как относительно нормы, так и относительно показателя у больных основной группы ($P < 0,05$). Активность СИФ у больных группы сопоставления также оставалась достоверно ниже нормы ($P < 0,01$).

Выводы. Таким образом, применение современного иммуноактивного препарата циклоферона, наряду с положительным влиянием на клинические показатели, способствует нормализации изученных иммунологических показателей, что обуславливает его патогенетически обоснованное и клинически перспективное применение в комплексной терапии больных НАСГ в сочетании с СРК.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Босецкий Н. Н.* Хронические диффузные невирусные заболевания печени // *Врач.* – 2008. – № 1. – С. 7–13.
2. *Дегтярева И. И.* Заболевания органов пищеварения. – К.: Демос, 2000. – 321 с.
3. *Елизаветина Г. А.* Синдром раздражённого кишечника в практике гастроэнтеролога и терапевта // *Вестн. семейной медицины.* – 2008. – № 3. – С. 26–30.
4. *Ершов Ф. И.* Антивирусные препараты. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 312 с.
5. *Мехтиев С. Н., Гриневиц В. Б., Кравчук Ю. А.* Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // *Лечащий врач.* – 2008. – № 2. – С. 29–37.
6. *Осадчук А. М., Осадчук М. А., Кветной И. М.* Синдром раздражённого кишечника: клинико-морфологические типы // *Клин. медицина.* – 2008. – Т. 85, № 3. – С. 46–50.
7. *Попова Ю. С.* Болезни печени и жёлчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика. – СПб: Изд-во «Крылов», 2008. – 192 с.
8. *Фадеевко Г. Д., Кравченко Н. А., Виноградова С. В.* Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // *Соврем. гастроэнтерология.* – 2005. – Т. 23, № 3. – С. 88–95.
9. *Camilleri M., Spiller R. C.* Irritable bowel syndrome. – London, 2008. – 250 p.
10. *Wang A. J., Liao X. H., Hu P. J.* A diarrhea between Rome III and Rome II criteria in diagnosing irritable bowel syndrome // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 2007. – Vol. 46, N 8. – P. 644–647.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОАКТИВНОГО ПРЕПАРАТУ ЦИКЛОФЕРОНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ У ПОЄДНАННІ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ

В. М. Фролов, В. А. Терешин, Я. А. Соцька, О. В. Круглова (Луганськ)

Вивчали ефективність імуноактивного препарату циклоферону в комплексній терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у поєднанні із синдромом подразненої кишки (СПК). Встановлено, що до лікування у хворих на НАСГ у поєднанні із СПК мають місце порушення імунного гомеостазу, зокрема пригнічення показників клітинної ланки імунітету та зниження активності сироваткового інтерферону. Застосування циклоферону сприяє зменшенню тривалості збереження симптомів загострення НАСГ у поєднанні із СПК та нормалізації імунологічних показників, що вивчали.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, синдром подразненої кишки, циклоферон, лікування.

EFFICIENCY OF MODERN IMMUNOACTIVE PREPARATION CYCLOFERON AT COPLEX THERAPY OF THE PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS COMBINED WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME

V. M. Frolov, V. A. Tereshin, Ya. A. Sotskaya, O. V. Kruglova (Lugansk)

The efficiency of modern immunoactive preparation cycloferon at coplex therapy of the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) combined with irritable bowel syndrome (IBS). It was set that before treatment took place deviation of immune homeostasis such as cellular immunity and serum interferon activity. Application of cycloferon provided to regress of clinical symptoms of NASH, combined with IBS and normalization of immune indexes.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, irritable bowel syndrome, cycloferon, treatment.