

УДК: 616.36-002.576.343-57 05 12
© Колектив авторів, 2012

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НУКЛЕЇНАТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Тєрьошин В.О., Декалюк І.В., Гаврилова Л.О., Бикадоров В.І.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

У теперешній час згідно даним сучасної наукової літератури, як в Україні так і в усьому світі неухильно зростає захворюваність на хронічну патологію гепатобіліарної системи [2, 10]. Також треба відмітити тенденцію до збільшення кількості хворих з патологією печінки невірусного та неалкогольного генезу, а саме на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [6, 11]. НАСГ – є однією з форм стеатозу печінки основною морфологічною ознакою котрої є запально-некротичні порушення в тканині печінки [2, 15, 16]. Згідно даним спеціалістів-гепатологів, НАСГ проходить декілька стадій – від простого стеатозу до стеатогепатита, фіброза та цироза [3, 14]. Раніше ці данні недооцінювали та ставилися до них велими скептично, але за останні десять років кількість наукових праць про НАСГ зростала та на даний момент його виділено у самостійну нозологічну одиницю. За останні роки детально вивчено патогенетичні та патофізіологічні механізми НАСГ, при цьому була встановлена суттєва роль імунологічних порушень у розвитку та прогресування цього захворювання [9]. Одним з актуальних та найбільш перспективних напрямків лікування та медичної реабілітації НАСГ є застосування сучасних імуноактивних препаратів. У цьому плані нашу увагу привернула можливість використання сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату, який володіє інтерфероніндукуючими та імуномодулюючими властивостями [4].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і представляє фрагмент теми «Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на неалкогольний стеатогепатит» (№ держреєстрації 0109U007770)

Метою роботи було вивчення ефективності сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату при лікуванні хворих на НАСГ в фазі помірного загострення або нестійкої ремісії.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 153 хворих з діагнозом НАСГ у віці від 18 до 55 років (70 чоловіків та 83 жінки). Пацієнти, які були під наглядом підлягали обстеженню на наявність в крові маркерів вірусу гепатиту В - HBsAg та HBeAg - радіоімунним методом, анти-HBc та анти-HBe за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), при наявності позитивних результатів вони підлягали обов'язковому виключенню з подальшого дослідження. Для визначення анатомічної та функціональної оцінки печінки з метою підтвердження діагнозу

НАСГ хворим проводили ультразвукове дослідження з використанням апарату „Алоса 880-630” (Японія) та абдомінальних датчиків. Вивчали функціональні проби печінки за допомогою уніфікованих методів обстеження хворих [7, 8].

З метою вивчення ефективності нуклеїнату в комплексній терапії хворих на НАСГ усі обстежені пацієнти були розподілені на дві рандомізовані групи – основну групу, що складала 81 пацієнтів та групу зіставлення, що включала 72 хворих. Основна група поряд з загальноприйнятою терапією [7] додатково отримувала сучасний імуноактивний препарат нуклеїнат. Група зіставлення отримувала лише загальноприйнятту терапію. Обидві групи хворих були рандомізовані за віком, статтю та перебігом захворювання.

Нуклеїнат зареєстрований в Україні в якості лікарського засобу (реєстраційне посвідчення № UA/2885/01/02) і дозволений до медичного застосування (Наказ МОЗ України № від 10.12.2009 р.) [5]. Це сучасний імуноактивний препарат, що нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів та фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності [12]. В основі фармакотерапевтичних ефектів нуклеїнату лежать наступні метаболічні механізми: стимулювання процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів; посилення мітотичної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів репаративної регенерації; підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимулювання синтезу макроергічних сполук, зокрема АТФ; нормалізація NO-синтезної активності, інгібування окисних процесів у клітинних біомембранах [1]. Внаслідок позитивної дії нуклеїнату на метаболічні процеси на клітинному та субклітинному рівні відмічається стабілізація біомембран клітин та оптимізація окисно-відновних процесів у тканинах; підвищення продукції ендогенних ІФН та, внаслідок цього, стимулювання противірусного захисту; активація гіпофізарно-наднирковозалозної системи зі збільшенням продукції ендогенних глюкокортикоїдів [4].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core 2 Duo 3,0 методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package

for Social Science); при цьому ураховували особливості використання статистичних методів у медико-біологічних дослідженнях [13].

Результати та їх обговорення. До початку лікування хворі на НАСГ скаржилися на загальну слабкість, відсутність апетиту, нестійкість настрою, підвищену втомлюваність, емоційну лабільність, безсоння, збільшену дратівливість, головний біль, гіркоту у роті, почуття тяжкості або біль у правому підребер'ї. При об'єктивному обстеженні було виявлено помірна іктеричність склер, обкладеність язика брудним сірим чи білим нальотом, гепатоспленомегалія, чутливість краю печінки при пальпації. В цілому в клінічному плані у хворих на НАСГ, в період загост-

рення хронічного патологічного процесу у печінці, тобто до початку курсу лікування відмічалося поєднання диспептичного, гепатоспленомегалічного, астено-невротичного або астено-депресивного симптомокомплексів.

За даними біохімічного обстеження, які характеризують функціональний стан печінки в обстежених хворих, відмічалося помірне підвищення вмісту загального рівня білірубину у сироватці крові, збільшення кількості фракції прямого (зв'язаного) білірубину, активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ, показника тимолової проби, активності екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП, рівня холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові (табл. 1).

Таблиця 1. Біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки у хворих на НАСГ до початку проведення лікування ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		Основна (n=81)	зіставлення (n=72)	
Білірубін:				
–загальний	12,2 – 20,5	28,9 \pm 2,2*	28,1 \pm 2,0*	>0,1
–прямий	3,2 – 3,5	12,3 \pm 1,9**	11,6 \pm 1,8**	>0,1
–непрямий (мкмоль/л)	9,0 – 15,0	16,6 \pm 2,0	16,5 \pm 1,9	>0,1
АлАТ (ммоль/год·л)	0,3 – 0,68	1,89 \pm 0,12**	1,92 \pm 0,14**	>0,05
АсАТ (ммоль/год·л)	0,2 – 0,54	1,39 \pm 0,13**	1,37 \pm 0,12**	>0,05
Тимолова проба (од.)	0 – 5	7,8 \pm 0,05*	7,6 \pm 0,06*	>0,1
ЛФ (ммоль/л)	1,2 – 5,0	8,3 \pm 0,1**	8,0 \pm 0,12**	>0,05
ГГТП (мкмоль/л)	30 – 55	85,2 \pm 2,2**	82,4 \pm 2,5**	>0,05
Холестерин (ммоль/л)	4,2 – 5,6	6,9 \pm 0,11**	6,8 \pm 0,12**	>0,05
β -ліпопротеїди, г/л	3,2 \pm 0,08	5,9 \pm 0,09**	5,7 \pm 0,08**	>0,1

Примітка: вірогідність різниці відносно норми – * – при $P < 0,05$, ** – при $P < 0,01$, *** – при $P < 0,001$; стовпчик P – вірогідність між показниками в основній групі та групі зіставлення.

Під впливом лікування за допомогою súčasного імуноактивного препарату нуклеїнату, у осіб основної групи скорочувалася тривалість збереження загальної слабкості відносно групи зіставлення в середньому на (7,0 \pm 0,2) дні ($P < 0,01$), складаючи (14,9 \pm 1,2) діб та (21,9 \pm 1,3) діб відповідно ($P < 0,05$). Апетит у пацієнтів основної групи нормалізувався у середньому на (5,7 \pm 0,8) день, у групі зіставлення – на (11,2 \pm 1,4) день, тобто на (5,5 \pm 0,3) день пізніше ($P < 0,05$). Нестійкість настрою в основній групі тривала лише (8,2 \pm 1,4) доби, а у групі зіставлення – (14,5 \pm 1,4) доби, що було на (6,3 \pm 0,5) доби довше ($P < 0,01$). В основній групі підвищена дратівливість ліквідувалася швидше на (6,3 \pm 0,7) доби ($P < 0,01$), тобто зберігалася відповідно (10,4 \pm 1,3) та (16,7 \pm 1,5) доби. Емоційна лабільність у хворих основної групи відмічалася протягом (10,8 \pm 1,6) діб, а у групі зіставлення – (16,4 \pm 2,1) діб, що було на (5,6 \pm 0,5) діб довше ($P < 0,05$). Сон нормалізувався на (4,6 \pm 0,2) доби раніше ($P < 0,05$) в основній групі, ніж у групі зіставлення – (5,1 \pm 1,1) доби та (9,7 \pm 1,3) доби відповідно; підвищена втомлюваність ліквідувалася у пацієнтів, які отримували гепадиф, на (13,8 \pm 1,9) добу, а у тих хворих, які лікувалися лише за допомогою загальноприйнятих засобів, – на (22,4 \pm 2,1) добу, тобто на (8,6 \pm 0,4) діб пізніше ($P < 0,05$). Гіркота у роті в основній групі зникла на (5,8 \pm 1,3) добу, а у групі зіставлення –

на (10,1 \pm 1,5) добу, різниця між даними термінами становила (4,3 \pm 0,3) доби ($P < 0,05$). Нудота турбувала пацієнтів основної групи протягом (5,4 \pm 1,1) доби, що було на (4,8 \pm 0,3) доби менше, ніж у групі зіставлення, де цей симптом був присутнім протягом (10,2 \pm 1,5) доби ($P < 0,01$). Біль в правому підребер'ї в основній групі відмічалася протягом (6,5 \pm 1,2) доби, що було менш, ніж у групі зіставлення (12,1 \pm 1,3 доби) на (5,6 \pm 0,18) доби ($P < 0,05$). Свербіж шкіри турбував обстежених основної групи протягом (3,5 \pm 1,3) доби, тоді як у групі зіставлення – (7,8 \pm 1,5) доби, тобто на (4,3 \pm 0,15) доби довше ($P < 0,05$).

Таким чином, в основній групі хворих на НАСГ, які отримували імуноактивний препарат природнього походження нуклеїнат, відмічена вірогідно більш швидка ліквідація симптоматики захворювання та досягнення стійкої клінічної ремісії стосовно пацієнтів із групи зіставлення. У цих хворих також відмічена позитивна динаміка симптомів захворювання, однак дані ознаки зменшувалися значно повільніше.

Поряд з прискоренням ліквідації клінічної симптоматики загострення захворювання, у хворих основної групи, яка отримувала нуклеїнат, відмічено позитивний вплив даного препарату на біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки (табл. 2).

Таблиця 2. Біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки у хворих на НАСГ, після завершення лікування ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		Основна (n=81)	Зіставлення (n=72)	
Білірубін:				
–загальний	12,2 – 20,5	16,6±1,2	20,9±1,5	=0,05
–прямий	3,2 – 3,5	3,5±0,2	8,6±0,5*	<0,05
–непрямий (мкмоль/л)	9,0 – 15,0	13,1±0,4	12,3±0,8	<0,05
АлАТ (ммоль/год·л)	0,3 – 0,68	0,54±0,05	1,1±0,09**	<0,01
АсАТ (ммоль/год·л)	0,2 – 0,54	0,45±0,03	0,78±0,1*	<0,05
Тимолова проба (од.)	0 – 5	4,2±0,03	6,3±0,05*	<0,05
ЛФ (ммоль/л)	1,2 – 5,0	4,6±0,12	6,5±0,06*	<0,05
ГГТП (мкмоль/л)	30 – 55	52,5±1,4	66,9±2,1*	<0,05
Холестерин (ммоль/л)	4,2 – 5,6	5,3±0,06	6,1±0,05*	<0,05
β-ліпопротеїди, г/л	3,2±0,08	3,1±0,05	4,3±0,05*	<0,05

Так, у основній групі хворих із загостренням НАСГ, відмічається нормалізація як загального рівня білірубіну, так і концентрації прямого (зв'язаного) білірубіну, активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ) та екскреторних ферментів (ЛФ, ГГТП), а також показника тимолової проби. У групі зіставлення тенденція до нормалізації функціональних проб печінки була суттєво менше виражена, ніж у хворих основної групи. Тому після завершення курсу лікування в групі зіставлення зберігалось вірогідне підвищення рівня прямого (зв'язаного) білірубіну (в 2,5 рази стосовно норми та відповідного показника основної групи; $P < 0,05$), активності АлАТ – в 2,0 рази ($P < 0,01$) та АсАТ – в 1,7 рази нижче ($P < 0,05$) активності амінотрансфераз у групі зіставлення.

За даними диспансерного нагляду після завершення курсу лікування тривалість збереження повноцінної клініко-біохімічної ремісії у 62 хворих основної групи (76,5%) складала понад 12 місяців (тривалість диспансерного нагляду) та у 19 осіб (23,5%) – від 6 до 11 місяців. В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була вірогідно менше і становила у 12 обстежених (16,7%) – від 3 до 6 місяців, у 28 хворих (38,9%) – від 7 до 11 місяців і у 32 пацієнтів (44,4%) – 12 місяців та більше. Таким чином, повноцінна клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше у хворих основної групи, які отримували при проведенні лікування нуклеїнат, відмічалася в 1,72 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність та клінічну перспективність застосування сучасного імуноактивного препарату природного походження нуклеїнату при ліку-

вання хворих на НАСГ.

Висновки:

1. В клінічному плані у хворих на НАСГ, в період загострення хронічного патологічного процесу у гепатобіліарній системі відмічалось поєднання диспептичного, гепатоспленомегалічного, астено-невротичного або астено-депресивного симптомокомплексів.

2. Для пацієнтів з НАСГ у періоді загострення хронічного патологічного процесу у печінці, характерно наявність помірно виражених порушень з боку біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки у вигляді незначного підвищення рівня загального білірубіну за рахунок фракції прямого білірубіну, збільшення активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ та АсАТ, показника тимолової проби, помірно виражене підвищення активності в сироватці крові екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП, а також збільшення вмісту холестерину та β-ліпопротеїдів.

3. Включення сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату до комплексу лікування хворих на НАСГ сприяє покращенню клінічної (суб'єктивної та об'єктивної) симптоматики та лабораторних (біохімічних) показників, що характеризують функціональний стан печінки в обстежених пацієнтів та, таким чином, обумовлює досягнення клініко-біохімічної ремісії НАСГ.

4. Перспективою наших подальших досліджень є продовження дослідження фармакологічних механізмів сучасного імунотропного препарату нуклеїнату, зокрема його можливого впливу на показники метаболічного гомеостазу в хворих НАСГ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андріюк Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнат / Л.В. Андріюк // Здоров'я України. - 2007. - № 17 (174). - С. 54-55.
2. Барковский Н.Г. Неалкогольный стеатогепатит: клинико-лабораторная характеристика / Н.Г. Барковский // Врач. - 2007. - № 4. - С. 11-13.
3. Богомолов П.О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / П.О. Богомолов, Т.В. Павлова // Фарматека. - 2003. - № 10. - С. 31-39.
4. Земсков А.М. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков. - Киев: Здоров'я, 1994. - 232 с.
5. Нуклеїнат. Інструкція до клінічного застосу-

вання. Затверджена Наказом МОЗ України від 18.08.2006 р., № 573.

6. **Степанов Ю.М.** Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / **Ю.М. Степанов, А.Ю. Філіпова** // Здоров'я України. – 2004. – № 18 (103). – С. 20-21.

7. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк** [та інш.] – Київ, 2005. – 56 с.

8. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под. ред. **Л.Л. Громашевской**. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.

9. **Фадеев Г.Д.** Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / **Г.Д. Фадеев, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова** // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3 (23). – С. 88-95.

10. **Філіпов Ю.О.** Стан показників здоров'я населення адміністративних територій України та діяльності гастроентерологічної служби / **Ю.О. Філіпов, З.М. Шмігель** // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2003. – Вип. 34. – С. 3–12.

11. **Філіпов Ю.О.** Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення / **Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда** // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2005. – Вип. 36. – С. 9-17.

12. **Фролов В.М.** Влияние нуклеината на состояние макрофагальной системы у больных с синдромом повышенной утомляемости / **В.М. Фролов, И.В. Лоскутова, Н.А. Пересадин** // Иммунология та алергологія. – 2009. – № 2-3. – С. 138-141.

13. **Юнкеров В.И.** Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / **В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев**. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.

14. **Brunt E.M.** Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / **E.M. Brunt** // Sem. Liv. Dis. – 2001. – Vol. 21. – P. 3–16.

15. **Pessayre P.** Nonalcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms / **P. Pessayre, A. Mansouri** // Hepatol. – 2000. – V. 35. – P. 57–76.

16. **Roberts E.A.** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A “growing” problem? / **Roberts E.** // A.J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46. – № 6. – 1133–1142.

Терешин В.О., Декалюк І.В., Гаврилова Л.О., Бикадоров В.І. Оцінка ефективності нуклеїнату при лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 152-155.

Була вивчена ефективність нуклеїнату при лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Встановлено, що застосування нуклеїнату сприяє ліквідації клінічних проявів загострення хронічної патології гепатобіліарної системи та нормалізації біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Це робить перспективним використання нуклеїнату в комплексі лікування хворих на НАСГ.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, функціональний стан печінки, нуклеїнат, лікування.

Терешин В.А., Декалюк І.В., Гаврилова Л.А., Бикадоров В.І. Оценка эффективности нуклеината при лечении больных неалкогольным стеатогепатитом // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 152-155.

Была изучена эффективность нуклеината при лечении больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Установлено, что применение нуклеината способствует ликвидации клинических проявлений обострения хронической патологии гепатобилиарной системы и нормализации биохимических показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени. Это позволяет считать перспективным использование нуклеината в комплексе лечения больных НАСГ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, функциональные пробы печени, нуклеинат, лечение.

Teryshin V.O., Dekaluk I.V., Gavrilo L.A., Bykadorov V.I. Estimation efficiency the nucleinas at the treatment of the patients with nonalcoholic steatohepatitis // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 152-155.

Efficiency the nucleinas at the treatment of the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was studied. It was set that application of nucleinas provided liquidation of clinical displays of intensifying of hepatobiliary system chronic pathology and normalization of biochemical indexes which characterize the functional state of liver. It allows to consider perspective the use of the nucleinas of in the complex of treatment facilities of the patients with NASH.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, the functional tests of the liver, nucleinas, treatment.

Надійшла 14.10.2012 р.
Рецензент: проф. Л.М.Іванова