*7. Алешина Р. М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клинико-лабораторная характеристика / Р. М. Алешина // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2007. - № 2. - С. 17-20.*

**Резюме**

**Костюк И.Ф., Бязрова В. В., Калмыков А. А., Стеблина Н. П.** *Патогенетическое обоснование применения иммуномодуляторов при хроническом обструктивном заболевании легких пылевой этиологии.*

В результате обследования 48 мужчин - рабочих машиностроения, больных хроническим обструктивным заболеванием легких пылевой этиологии установлены позитивные результаты применения иммуномодулятора азоксимера бромида (полиоксидония). Рациональное применение иммуномодуляторов при данной патологии способствует коррекции вторичной иммунной недостаточности, повышая эффективность терапии.

***Ключевые слова:*** хроническое обструктивное заболевание легких, профессиональная патология, иммунитет, азоксимера бромид, лечение

**Резюме**

**Костюк І. Ф., Бязрова В. В., Калмиков О. О., Стебліна Н. П.** *Патогенетичне обгрунтування застосування імуномодуляторів при хронічному обструктивному захворюванні легенів пилової етіології.*

В результаті обстеження 48 чоловіків - робітників машинобудування, хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів пилової етіології встановлено позитивні результати застосування імуномодулятора азоксимера броміду (поліоксидонію). Раціональне застосування імуномодуляторів при даній патології сприяє корекції вторинної імунної недостатності, підвищуючи ефективність терапії.

***Ключові слова:*** хронічне обструктивне захворювання легенів, професійна патологія, імунітет, азоксимера бромід, лікування.

**Summary**

**Kostyuk I. F., Byazrova V. V., Kalmykov O. O., Steblina N. P.** *Pathogenetic grounding of immunomodulators in treatment of chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology.*

As a result of examination of 48 men - workers of machine-building industry (foundry workers, welders), with chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology positive result of immunomodulator Azoximer bromide (Polyoxidonium) was obtained. Reasonable use of immunomodulators in such pathology conducts correction of secondary immune insufficiency increasing efficacy of the therapy. Perspective for further investigations is evaluation of course immunomodulator therapy influence on remission of the disease.

***Key words:*** chronic obstructive pulmonary disease, occupational pathology, immunity, Azoximer bromide, treatment.

***Рецензенти: д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак***
***д.мед.н., проф.І.В.Лоскутова***





УДК 615.3:616.321-002.1-084

# СТАН МАКРОФАГАЛЬНОЇ ФАГОЦИТУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ПРИ ЛІКУВАННІ ІМУНОАКТИВНИМ ПРЕПАРАТОМ ЦИКЛОФЕРОНОМ

**В.О.Терьошин**

*Луганський державний медичний університет*

**Вступ**

Згідно даних сучасних клініко-епідеміологічних даних, в регіонах з несприятливою екологічною ситуацією, зокрема у Донбасі, відмічається неухильне збільшення захворюваності на хронічну патологію гепатобіліарної системи [3, 8]. Особлива увага науковців та практичних лікарів приділяється патології печінки невірусного та неалкогольного ґенезу, а саме неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ) [1, 2, 6]. Відомо, що неалкогольне ураження печінки проходить декілька стадій - від стеатозу печінки до неалкогольного стеатогепатита, та потім при прогресуванні - до фіброзу та цирозу печінки [4, 8, 13]. За останні 10-15 років кількість наукових праць, що присвячені НАСГ, збільшилося, що свідчить про актуальність цієї проблеми.

Застосування найсучасніших засобів патогенетичної терапії не дозволяє запобігти подальшому прогресуванню патологічного процесу у значної кількості хворих на цю патологію [10]. За останні роки був розроблений і упроваджений в клінічну практику комплекс лікувальних засобів, в число яких також входять імуноактивні препарати, з яких найбільш ефективним можна вважати циклоферон. Циклоферон - це сучасний вітчизняний імуноактивний препарат який володіє інтерфероніндукуючими та імунорегуляторними властивостями [11]. Виходячи з вищезазаначеного, можна вважати доцільним вивчення можливого впливу циклоферону на функціональний стан макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) у хворих на НАСГ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виповнювалася відповідно до основного плану 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 впливу імуноактивного препарата циклоферона на динаміку показників фагоцитарної активності моноцитів при лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит.

**Матеріали та методи дослідження**

Було обстежено 89 хворих з встановленим експертним шляхом НАСГ. Усі хворі були розподілені на дві групи - основну (47 осіб) і зіставлення (42 пацієнта), які були рандомізовані за віком, статтю, клінічним перебігом та тривалістю захворювання вираженістю НАСГ. В основній групі для лікування пацієнтів з діагнозом НАСГ поряд з загальноприйнятими препаратами, призначався циклоферон по 2,0 мл 12,5% розчину внутрішньомязово 1 раз на добу 5 днів поспіль, а потім по через день ще п'ять ін'єкцій. Потім впродовж 40-60 днів призначався в таблетованній формі по 150 мг препарату 2 рази на тиждень.

Діагноз НАСГ було виставлено на підставі анамнестичних, клініко-біохімічних даних, результатів УЗД органів черевної порожнини. Хворі підлягали обстеженню на наявність в крові маркерів вірусів гепатитів В та С - HBsAg та HBeAg - радіоімунним методом, анти-HBc, анти-HBe на анти-HCV за допомогою ІФА, при позитивних результатах вони виключалися з подальшого дослідження.

Всі хворі на НАСГ отримували загальноприйняту терапію у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" (Наказ МОЗ України № 271 від 13. 06. 2005 р.), а саме дієтичне харчування та гепатопротектори рослинного походження (карсіл або силібор), есенціальні фосфоліпіди (ессенціале Н), без використання імуноактивних препаратів.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчен-





ня вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів, які включали визначення у крові рівня загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз - АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину, рівня альбуміну, активності екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП); тимолової проби. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначалися в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними. Функціональний стан МФС вивчали за показниками ФАМ, які досліджували чашечковим методом [9] з вивченням фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного індексу (ФІ), індексу артакції (ІА) та індексу перетравлення (ІП).

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windows$^{xp}$ professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Exel Stadia 6.1/ prof та Statistica), враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробовуваннях [5].

**Отримані результати та їх обговорення**

До початку проведення лікування у всіх обстежених хворих з діагнозом НАСГ як в основній групі, так і в групі зіставлення мала місце загальна слабкість, нездужання, підвищена фізична і розумова стомлюваність, виражена емоційна лабільність, то після завершення місячного курсу лікування частота виявлення цих клінічних симптомів в основній групі і групі зіставлення істотно відрізнялася, а саме в основній групі набагато рідше зустрічалася дана клінічна симптоматика. Проведені клінічні спостереження показали, що у більшості осіб основної групи (яка отримувала циклоферон) вже впродовж першого тижня знижувалися клінічні прояви стеатогепатиту, підвищувалися загальний життєвий та емоційний тонус, нормалізувалася фізична та розумова працездатність, істотно поліпшувалося самопочуття і настрій. На момент завершення курсу прийому циклоферону в більшості випадків досягалася стійка ремісія НАСГ. Таким чином, одержані

нами дані дозволяють вважати, що застосування циклоферону як додаткового засобу лікування в обстежених хворих на НАСГ, має чітко виражені переваги в порівнянні із загальноприйнятою терапією, оскільки дозволяє істотно збільшити частоту ліквідації симптоматики з боку печінки.

При проведенні імунологічного обстеження було встановлено, що показники ФАМ до початку лікування як в основній групі хворих на НАСГ , так і в групі зіставлення мали суттєві розбіжності щодо норми (табл. 1).

Таблиця 1

**Стан ФАМ у хворих НАСГ до початку лікування (M±m)**

| Показники ФАМ | Норма | Групи хворих | | P |
|---|---|---|---|---|
| | | основна (n=47) | зіставлення (n=42) | |
| ФІ, % | 28,6±0,8 | 17,1±0,9*** | 18,4±0,6*** | >0,05 |
| ФЧ | 4,0±0,16 | 1,9±0,2*** | 2,3±0,13*** | >0,05 |
| ІА, % | 16,9±0,6 | 10,4±0,2** | 11,3±0,2** | >0,05 |
| ІП, % | 26,5±0,9 | 13,0±0,7*** | 13,3±0,1*** | >0,05 |

**Примітка:** у табл.1 та 2 P відображає розбіжності між фагоцитарними показниками в хворих основної групи та групи зіставлення; ймовірність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001.

У всіх обстежених нами пацієнтів мало місце зниження усіх чотирьох показників ФАМ. Так, ФІ в основній групі був знижений у середньому в 1,6 рази відносно норми (P<0,001) та становив 17,1±0,9%, у групі зіставлення цей показник становив 18,4±0,6%, що теж було нижче норми в 1,6 рази (P<0,001). ФЧ в основній групі хворих у цей період дослідження було знижено до 1,9±0,2, а в групі зіставлення - до 2,3±0,13, що в середньому було в 1,9 рази (P<0,001) та в 1,8 рази (P<0,001) нижче стосовно норми. Показники ІА в основній групі хворих на НАСГ на тлі ОП були в середньому в 1,6 рази нижче норми (P<0,01), тобто понижувався до 10,4±0,2%, а у групі зіставлення становив 11,3±0,3%, що було в 1,5 рази нижче норми (P<0,01). Показник ІП у пацієнтів основної групи знижувався до 13,0±0,27%, а у групі зіставлення - до 13,3±0,1%, що було нижче норми у середньому в 2,1 рази нижче відповідного показника норми (P<0,001).

Отже, у пацієнтів із НАСГ обох груп мало місце суттєве пониження усіх фагоцитарних показників, особливо ІП. У цілому отримані дані дозволяють вважати, що порушення з боку МФС мають суттєве значення в патогенезі формування НАСГ. Ці обставини повинні враховуватися при розробці патогенетично обгрунтованих методів лікування даної патології. Тому нашу увагу привернула можливість використання циклоферону в комплексі лікування хворих на НАСГ.





При аналізі динаміки показників ФАМ у пацієнтів основної групи (яка отримувала циклоферон) у порівнянні з хворими групи зіставлення (тільки загальноприйняте лікування) було встановлено, що в основній групі відмічалася більш виражена позитивна динаміка щодо підвищення показників МФС, чого не можна сказати про аналогічні показники у пацієнтів із групи зіставлення, де відмічалася лише незначна тенденція до їх нормалізації (табл. 2).

Таблиця 2

**Стан ФАМ у хворих НАСГ після завершення лікування (M±m)**

| Показники ФАМ | Норма | Групи хворих | | P |
|---|---|---|---|---|
| | | основна (n=47) | зіставлення (n=42) | |
| ФІ, % | 28,6±0,8 | 28,2±0,6 | 22,9±0,8* | <0,05 |
| ФЧ | 4,0±0,16 | 3,7±0,3 | 3,2±0,2* | <0,05 |
| ІА, % | 16,9±0,6 | 16,7±0,2 | 13,4±0,2* | <0,05 |
| ІП, % | 26,5±0,9 | 26,1±0,23 | 22,8±0,3* | <0,05 |

Як видно з таблиці 2, у пацієнтів із основної групи (які в комплексі лікування отримували додатково циклоферон) відмічалася практично повна нормалізація показників, які характеризують стан МФС. Так, ФІ виріс до 28,2±0,6%, ФЧ становило 3,7±0,3, що практично відповідало нижній межі норми. Аналогічна тенденція відмічена і стосовно ІА та ІП, які на момент завершення лікування під впливом циклоферону становили 16,7±0,2% та 26,1±0,23% відповідно.

Щодо пацієнтів групи зіставлення, які в комплексі лікування отримували лише загальноприйняте лікування, ФІ підвищився до 22,9±0,8%, однак був нижче норми у середньому в 1,2 рази (P<0,05); ФЧ у цих хворих виросло відносно вихідного його значення в 1,4 рази і становило 3,2±0,2, що однак було у середньому в 1,3 рази менше норми (P<0,05). ІА у пацієнтів з НАСГ, які не отримували циклоферон (група зіставлення),

підвищився до 13,8±0,2%, що все ж таки було менше норми у середньому теж в 1,3 рази (P<0,05). ІП на момент завершення загальноприйнятого лікування становив 22,8±0,3%, що було нижче норми в 1,2 рази (P<0,05).

Отримані результати дозволяють вважати, що включення циклоферону до комплексу лікувальних заходів сприяє нормалізації показників ФАМ, що дозволяє вважати за доцільне застосування даного препарату в лікувальному комплексі хворих на НАСГ.

**Висновки**

1. У обстежених хворих на НАСГ до початку лікування, мали місце виражена загальна слабкість, нездужання, зниження життєвого та емоційного тонусу, а також фізичної та розумової працездатності, погіршення самопочуття і настрою.

2. До початку проведення лікування у хворих на НАСГ, відмічалися суттєві розлади з боку імунологічних показників, які характеризують стан МФС, а саме зниження ФІ, ФЧ, ІА та особливо ІП ФАМ, що свідчить про незавершеність процесів фагоцитозу та пригнічення функціонального стану макрофагально/моноцитарної ланки імунітету.

3. Включення до комплексу лікування хворих на НАСГ імуноактивного препарата цеклоферона поряд із ліквідацією патологічної симптоматики, та досягненням клінічної ремісії хвороби також сприяє нормалізації вивчених показників ФАМ, що свідчить про підвищення функціональної активності фагоцитуючих клітин, в тому числі збільшення функції перетравлення.

4. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання препарата циклоферона в комплексі лікування хворих на НАСГ.

***Література***


*1. Богомолов П.О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и походы к лечению / П.О. Богомолов, Т.В. Павлова //Фарматека. - 2003. - №10. - С. 31-39*

*2. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия/ А.О.Буеверов //Практикующий врач. - 2002. - №1. - С. 36-38.*







*3. Голубчіков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів/ М.В. Голубчіков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - № 2. - С. 53 - 85.*

*4. Ивашкин В.Т. Неалкогольный стеатогепатит / В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шупельникова// Болезни органов пищеварения. - 2003. - № 2. - С. 41 - 45.*

*5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.*

*6. Мансуров Х.Х. Неалкогольный стеатогепатит - сравнительно новая патология в гепатологии / Х.Х. Мансуров // Проблемы гастроэнтерологии. - 2001. - №1-2. - С. 4-9*

*7. Опанасюк Н.Д. Неалкогольный стеатогепатит: современные представления, подходы к лечению / Н.Д. Опанасюк // Ліки України. - 2004. - №4. - С.27-31.*

*8. Фадеенко Г.Д. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А.Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія.. - 2005. - № 3. - С. 88 - 95.*

*9. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А.Гаврилова //Лабораторное дело. - 1990. - № 9. - С. 27-29.*

*10. Фролов В.М. Иммунные и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция / В.М. Фролов, Б.П. Романюк, А.М. Петруня. - Луганск: изд-во ЛГМУ, 1994. - Т. 1. - 194 с.*

*11. Циклоферон: клиническое применение у взрослых.- Днепропетровск, 2000.- 36 с.*

*12. Charlton M. Nonalcoholic steatohepatitis - sometimes is more / M. Charlton // Congress of gastroenterology & Hepatology, 2001. - P. 283 - 289.*

*13. Pessayre P. Nonalcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanism / P. Pessayre, A. Mansouri, B. Fromenty //Hepatol. - 2000. - P. 57-76.*

**Резюме**

**Терьошин В.О.** *Стан макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на неалкогольний стеатогепатит при лікуванні імуноактивним препаратом циклофероном.*

У хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) відмічалися суттєві розлади з боку імунологічних показників, які характеризують стан макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС), а саме зниження фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа, індексу атракції та індексу перетравлення, що свідчить про незавершеність процесів фагоцитозу та пригнічення функціонального стану макрофагально/моноцитарної ланки імунітету. Включення до комплексу лікування хворих на НАСГ імуноактивного препарату циклоферону поряд із ліквідацією патологічної симптоматики та досягненням клінічної ремісії хвороби, а також сприяє нормалізації вивчених показників МФС.

***Ключові слова:*** неалкогольний стеатогепатит, фагоцитарна активність моноцитів, циклоферон, лікування.

**Резюме**

**Терёшин В.А.** *Состояние макрофагальной фагоцитирующей системы у больных неалкогольним стеатогепатитом при лечении иммуноактивным препаратом циклофероном.*

У больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) отмечались существенные нарушения со стороны иммунологических показателей, которые характеризуют состояние макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС), а именно снижение фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, индекса аттракции, и индекса переваривания, что свидетельствует о незавершенности процессов фагоцитоза макрофагально/моноцитарного звена иммунокомпетентных клеток. Использование в комплексе лечения больных НАСГ иммуноактивного препарата циклоферона наряду с ликвидацией патологической симптоматики, и достижением клинической ремиссии заболевания также способствует нормализации изученных показателей МФС.

***Ключевые слова:*** неалкогольный стеатогепатит, фагоцитарная активность моноцитов, циклоферон, лечение.

**Summary**

**Tereshin V.O.** *Condition of macrophagal phagocytic system at the patients with nonalcoholic steatohepatitis at the treatment with immunoactive preparation cycloferon.*

At the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was marked violations from immunological indexes which characterize the macrophage phagocytic system (MPS) state namely decline of phagocytic index, phagocytic number, index of attractionand especially overcook index, that testifies to the of phagocytic processes of macrophagal/monocytes link of immunocompetence cages uncompleteness. Use cycloferon in the treatment complex of the patients with NASH provided to liquidation of pathological symptoms, achievement of clinical disease remission and normalization of the MPS indexes.

***Key words:*** nonalcoholic steatohepatitis, phagocytic activity of monocytes, cycloferon.

***Рецензент: д.мед.н., проф.М.О.Пересадін***





УДК 611 018.54:616.24-002+616.36-003.82

# ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ

**В.І. Торопчин**

*Луганський державний медичний університет*

**Вступ**

Дифузне ураження паренхіми печінки невірусного та неалкогольного генезу є значною проблемою сучасної гастроентерології та внутрішньої медицини в цілому, у зв'язку з суттєвим збільшенням числа хворих із стеатозом печінки і тісно пов'язаним з ним неалкогольного стеатогепатитом (НАСГ) [3]. За даними сучасних клініко-епідеміологічних досліджень встановлено, що в більшості індустріальних регіонів України, зокрема у Донбасі, спостерігається поєднання чинників, що сприяють виникненню хронічних захворювань органів травлення, в тому числі гепатобіліарної системи (ГБС) з тривалою дією на організм людини стресогенних та екологічно несприятливих факторів довкілля [12]. Розвиток НАСГ у хворих у патогенетичному плані зумовлений порушеннями з боку ліпідного та вуглеводного обмінів [4, 6]. При цьому у клінічному відношенні нерідко спостерігається поєднання у пацієнтів двох взаємообтяжуючих патологічних станів: синдрому хронічної втоми (СХВ) та хронічної патології ГБС, поперед усього неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [5, 14]. Виходячи з концепції "другого поштовху" [23], для розвитку НАСГ, крім ожиріння печінки, тобто її стеатозу (який грає роль саме "першого поштовху"), необхідні конкретні ендо- чи екзогенні фактори, що сприяють подальшому прогресуванню патологічного процесу у паренхімі печінки, внаслідок виникнення оксидативного стресу та водночас обумовлюють підвищення продукції прозапальних цитокінів (ЦК), таких як ФНПα, IL-2, IL-6 та інші [11, 14]. Вивчення особливостей патогенезу такої сполученої па-