

**ВПЛИВ ПОЛІОКСИДОНІУ НА  
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МАКРОФАГАЛЬНОЇ  
ФАГОЦИТУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА  
НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ****Т.О. Єлізарова***Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика (Київ)***Вступ**

За результатами клініко-епідеміологічних досліджень серед хронічної патології печінки, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) займає лідируюче місце, поступаючись за розповсюдженістю лише хронічним вірусним гепатитам [1, 7, 15]. Клінічні дослідження дозволили встановити, що частіше НАСГ перебігає відносно доброякісно, однак у деяких випадках, особливо при прогресуванні хронічного патологічного процесу у печінці, може виникати загроза розвитку фіброзу та навіть цирозу цього органу [2, 13]. Відомо, що в патогенезі НАСГ суттєве значення мають порушення метаболічного та імунологічного гомеостазу [11, 13, 14]. За даними наукових досліджень відомо, що існує велике число "пускових механізмів", що викликають імунологічні реакції, які залучають різні типи клітин крові і біологічно активних факторів, тому можна вважати, що у хворих з НАСГ ці механізми також порушені, що обумовлює в патогенетичному плані прогресування даної патології [2, 11]. Зважаючи на важливу роль у патогенезі хронічних захворювань гепатобіліарної системи порушень функціональної активності макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) [17], в наших попередніх роботах ми з'ясували, що при НАСГ спостерігаються як кількісні, так і функціональні порушення, а саме мало місце суттєве зниження усіх вивчених фагоцитарних показників моноцитів/макрофагів, що свідчить про недостатню ефективність механізмів фагоцитарної реакції МФС, тобто про незавершеність процесів фагоцитозу [4]. Також нами було виявлено, що загальноприйняті засоби лікування не сприя-

ють повній нормалізації показників ФГА [4]. Зважаючи на вищевказані факти, активний пошук нових методів лікування, які допоможуть удосконалити терапію НАСГ, має не лише науковий інтерес, але і конкретне практичне використання.

Нашу увагу привернула можливість застосування у хворих на НАСГ сучасного імуноактивного препарату поліоксидонію (ПО). ПО - новий імуномодулюючий препарат, одержаний синтетичним шляхом, що є сополімером N-окси-1,4-етилен-піперазина і (N-карбокситетил)-1,4-етиленпіперазиній броміду з молекулярною масою 100 КД, та являє собою ліофілізовану пористу масу з жовтуватим відтінком, добре розчинну у воді, ізотонічному розчині натрію хлориду, новокаїні [8]. Основна фармакологічна дія ПО полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів антітілоутворення і продукції цитокінів. Поряд з імуномодулюючою дією, ПО володіє вираженою детоксикаційною активністю, яка визначається структурою і високомолекулярною природою препарату [6]. ПО підвищує стійкість мембран клітин до цитотоксичної дії лікарських препаратів і хімічних речовин, знижує їх токсичність [6, 8]. Препарат добре переноситься хворими, не володіє місцевоподразнюючою дією, не надає побічних ефектів, не володіє мітогенною, поліклональною активністю, антигенними властивостями, не надає алергізуючої, мутагенної, тератогенної і канцерогенної дії [6, 8].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Національної медичної академії післядипломної освіти ім. Шупика і являє собою фрагмент теми НДР "Імунопатогенез неалкогольного стеатогепатиту, імунокорекція та імунореабілітація хворих" (№ держреєстрації 0110U006748).

**Метою** роботи було вивчення впливу ПО на показники стану МФС у хворих з НАСГ.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Було обстежено 68 хворих на НАСГ, що знаходилися на лікуванні у денному гепатологічному відділенні. Вік пацієнтів складав від 30 до 59 років, серед обстежених було 28 чоловіків (41,18%) та 40 жінок (58,82%). Всі обстежені пацієнти постійно проживали в умовах крупного промислового регіону Донбасу з висо-

ким рівнем забруднення навколишнього середовища ксенобіотиками. Всі хворі були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю. Основна група включала 35 пацієнтів, група зіставлення - 33 хворих. Діагноз НАСГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення [10], на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [12]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено двократне дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ): ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА). При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи інших маркерів ВГ, хворі були вилучені з подальшого дослідження. З роботи також були виключені особи з наявністю в анамнезі навіть однократного епізоду прийому наркотичних речовин та пацієнти, які зловживали алкогольними напоями.

Обстежені хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування НАСГ, яке включало дієтичне харчування та медикаментозне лікування, а саме гепатопротектори рослинного походження з розторопші плямистої (карсіл або сілібор), есенціальні фосфоліпиди (переважно есенціале Н), аскорутін, полівітаміни [1]. Пацієнтам основної групи додатково призначали ПО по 6 мг внутрішньом'язово 3-5 діб поспіль та в подальшому здійснювали ще 5-7 ін'єкцій препарату через день в залежності від досягнутого ефекту.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, аналіз крові на цукор. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [12], які включали визначення у крові рівня загального білірубину 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); показники тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними.

Спеціальне імунологічне дослідження включало вивчення стану МФС шляхом аналізу фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) периферійної крові. Дослідження ФАМ здійснювали чашечковим методом [16]; при цьому в якості тест-об'єкту використовували живу добову культуру *Staph. aureus*, штамп 505. Підраховували наступні показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ) - кількість поглинутих бактеріальних клітин на 1 моноцит, фагоцитарний індекс (ФІ) - відсоток моноцитів, які приймають участь у фагоцитарній реакції, індекс перетравлення (ІП) - відсоток перетравлених мікробних клітин від загального їх числа, поглинутих 100 моноцитами та індекс атракції (ІА) - число мікробних клітин, фіксованих на 100 моноцитах [16]. При цьому особливу увагу приділяли визначенню ступеня перетравлення поглинутих мікроорганізмів [3, 5].

Клініко-біохімічні та імунологічні дослідження хворих на НАСГ, проводилися в динаміці. Перше обстеження здійснювалось, як правило, в період загострення НАСГ (до початку лікування), друге - після досягнення клініко-біохімічної ремісії, тобто після завершення основного курсу терапії, що проводилася, як правило, на 20-21 день з початку лікування.

Отримані цифрові дані обробляли математично за допомогою стандартних пакетів прикладних програм (Microsoft® Windowsxp Professional, Microsoft® Office 2007, Statistica 6,0) на персональному комп'ютері Intel Core Duo 2,0 GHz [9], при цьому враховували принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [9].

#### Отримані результати та їх обговорення

У клінічному плані НАСГ у всіх обстежених хворих мав типовий клінічний перебіг та характеризувався наявністю синдрому "правого підребр'я", що проявлявся тяжкістю або болем в правому підребр'ї, який мав тупий, ниючий характер, диспептичним синдромом, а саме гіркотою або металевим присмаком у роті, нудотою, порушеннями стільця переважно у вигляді закріпів, а також проявами астеничного або астено-невротичного характеру, тобто загальною слабкістю, порушеннями сну (сонливість удень та безсоння вночі), нездужанням, дифузним головним болем, емоційною лабільністю. Біохімічні показники,

що характеризують функціональний стан печінки, характеризувалися в обстежених хворих помірно вираженою гіпербілірубінемією (в межах 27,5-36,8 мкмоль/л), збільшенням вмісту в сироватці крові фракції зв'язаного білірубину (від 5,9 до 13,8 мкмоль/л), гіпертрансферемією у вигляді збільшення активності АЛАТ до (1,1-2,12) мкмоль/г л та АсАт до (0,85-1,92) мкмоль/г, підвищенням показника тимолової проби (в межах 5,5-7,6 од.). У 36 хворих (52,94%) відмічалось, також, помірне підвищення активності ферментів - ЛФ та ГТП, що свідчило про наявність в них часткового внутрішньопечінкового холестазу.

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 на НАСГ до початку лікування (M±m)

Показники ФАМ	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=35)	зіставлення (n=33)	
ФІ, %	28,6±0,8	18,0±0,8***	18,5±0,7***	>0,05
ФЧ	4,0±0,16	2,2±0,08***	2,3±0,15***	>0,05
ІА, %	16,9±0,6	11,0±0,09**	11,6±0,2**	>0,05
ІП, %	26,5±0,9	16,7±0,26***	16,8±0,15***	>0,05

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

Дійсно, зниження усіх чотирьох показників ФАМ мало місце у всіх обстежених нами пацієнтів. Так, ФІ в основній групі хворих на НАСГ був знижений у середньому в 1,6 рази відносно норми (P<0,05) та становив (18,0±1,5)%, ФЧ у цей період дослідження було знижено в 1,8 рази та складало 2,2±0,08 (P<0,05). Показник ІА в основній групі хворих був в середньому в 1,5 рази нижче норми (P<0,05) і сягав значення (11,0±0,15), ІП складав (16,7±0,26)%, що було нижче норми в 1,6 рази.

В групі зіставлення (яка отримувала лише загальноприйнятну терапію) показник ФІ становив (18,5±0,7)%, що було нижче нор-

ми в 1,5 рази ( $P < 0,05$ ), ФЧ знизилося до  $2,3 \pm 0,15$ , та було в 1,7 рази ( $P < 0,05$ ) нижче стосовно норми. Показник ІА в групі зіставлення становив  $(11,6 \pm 0,2)\%$ , що було в 1,5 рази нижче норми ( $P < 0,05$ ). ІП також був знижений в 1,6 рази відносно норми та складав  $(16,8 \pm 0,15)\%$  ( $P < 0,001$ ) (рис.1). Отже, всі обстежені хворі на НАСГ мали однотипові зсуви вивених показників.

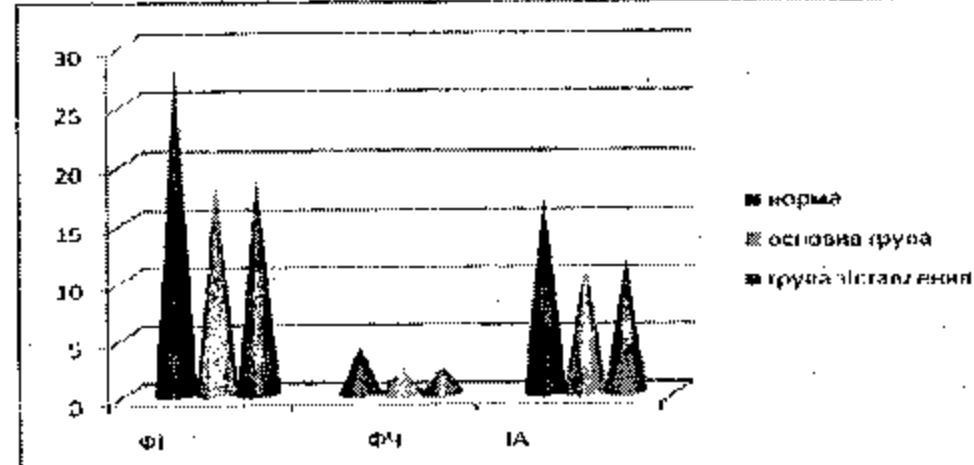


Рисунок 1. Показники ФАМ у хворих на НАСГ до початку лікування.

Після завершення лікування у пацієнтів основної групи, які додатково отримували імуноактивний препарат ПО, було виявлено чітко виражену позитивну динаміку показників МФС (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники ФАМ у хворих на НАСГ після завершення лікування ( $M \pm m$ )**

Показники ФАМ	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=35)	зіставлення (n=33)	
ФІ, %	$28,6 \pm 0,8$	$27,3 \pm 0,7$	$23,6 \pm 0,6^*$	$< 0,05$
ФЧ	$4,0 \pm 0,16$	$3,7 \pm 0,25$	$3,2 \pm 0,06^*$	$< 0,05$
ІА, %	$16,9 \pm 0,6$	$16,0 \pm 0,3$	$14,1 \pm 0,05^*$	$< 0,05$
ІП, %	$26,5 \pm 0,9$	$25,5 \pm 0,26$	$21,3 \pm 0,25^*$	$< 0,05$

Як видно з таблиці 2, у пацієнтів із основної групи (які в комплексі лікування отримували додатково сучасний імуноактивний препарат ПО) відмічалася практично повна нормалізація показників, які характеризують стан МФС. Так, ФІ виріс відносно вихідного рівня в 1,5 рази та складав  $(27,3 \pm 0,7)\%$ , ФЧ становило  $3,7 \pm 0,25$ , що практично відповідало нижній межі норми. Аналогічна тенденція відмічена і стосовно ІА та ІП, які на момент завершення лікування становили  $(16,0 \pm 0,3)\%$  та  $(25,5 \pm 0,26)\%$  відповідно.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Щодо пацієнтів групи зіставлення, які отримували лише інгальноприйнятну терапію, ФІ підвищився до  $(23,6 \pm 0,6)\%$ , 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  $(3,2 \pm 0,06)\%$ , що однак було у середньому в 1,25 рази менше норми ( $P < 0,05$ ). ІА у хворих на НАСГ підвищився до  $(14,1 \pm 0,5)\%$ , що все ж таки було менше норми у середньому теж в 1,2 рази ( $P < 0,05$ ). ІП на момент завершення загальноприйнятого лікування складав  $(21,3 \pm 0,25)\%$ , що було нижче норми в 1,24 рази ( $P < 0,05$ ) (рис. 2).

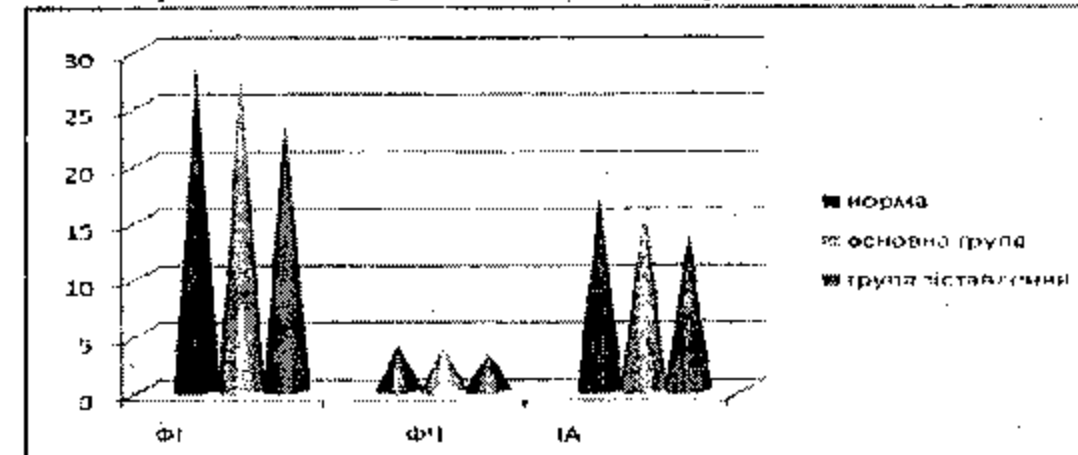


Рисунок 2. Показники ФАМ у хворих на НАСГ після лікування.

В клінічному плані у більшості хворих групи зіставлення на момент завершення лікування залишились скарги переважно диспепсичного та астеничного характеру, що свідчило про нестійку ремісію захворювання.

Таким чином, отримані дані свідчать про суттєву значущість порушень ФАМ у патогенезі НАСГ. Оскільки показники ФАМ досить чітко характеризують функціональний стан МФС у цілому [3], отримані дані дозволяють рахувати, що у хворих на НАСГ, мають місце суттєві розлади з боку МФС. Зниження функціональної активності МФС сприяє розвитку чергового загострення НАСГ та внаслідок цього, прогресуванню цієї хронічної хвороби печінки. Данні, отримані нами в ході дослідження, показують, що додаткове включення ПО до лікування хворих на НАСГ сприяє нормалізації показників ФАМ. Ці результати дозволяють рекомендувати застосування сучасного імуноактивного препарату ПО в комплексі терапії хворих на НАСГ.

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

## Висновки

1. До початку лікування клінічна картина НАСГ характеризувалася наявністю синдрому "правого підребр'я", диспептичним симптомокомплексом, а також проявами астеничного або астено-невротичного регістрів.

2. У хворих на НАСГ обох груп до лікування були встановлені суттєві розлади з боку імунологічних показників, які характеризують стан МФС, а саме зниження ФІ в середньому в 1,5 рази, ФЧ - в 1,8 рази, ІА - в 1,5 рази та ІІ ФАМ в середньому в 1,6 рази, що свідчить про незавершеність процесів фагоцитозу макрофагально/моноцитарної ланки імунокомпетентних клітин.

3. Застосування імуноактивного препарату ПО в комплексі лікування хворих на НАСГ сприяло покращенню вивчених показників ФАМ у більшості хворих основної групи. При цьому ФІ виріс відносно вихідного рівня в 1,5 рази та склав  $(27,3 \pm 0,7)\%$ , ФЧ на момент завершення лікування становило  $3,7 \pm 0,25$ , що практично відповідало нижній межі норми. Аналогічна тенденція відмічена і стосовно ІА та ІІ, які на момент завершення лікування становили  $(16,0 \pm 0,3)\%$  та  $(25,5 \pm 0,26)\%$  відповідно. Отже, в цілому у більшості хворих основної групи застосування ПО сприяло практично повної нормалізації показників ФАМ, що свідчило про підвищення функціональних спроможностей МФС в цілому.

4. У пацієнтів групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняте лікування, також спостерігалася позитивна динаміка вивчених показників, але значно менш виражена. Так, ФІ залишився нижче норми у середньому в 1,2 рази; ФЧ у цих хворих був в 1,25 рази менше норми, а ІА - менше норми в 1,2 рази. ІІ на момент завершення загальноприйнятого лікування також був нижче норми в 1,24 рази.

5. Отримані нами результати дозволяють рекомендувати включення сучасного імуноактивного препарату ПО в комплекс лікувальних засобів для лікування хворих на НАСГ.

6. Перспективою подальших досліджень є вивчення можливого впливу ПО на рівень циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на НАСГ.

## Література

1. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // *Сучасна гастроентерологія*. - 2010. - № 4 (54). - С. 8-16.
2. Бабак О.Я. Решенные и нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // *Український терапевтичний журнал*. - 2006. - №3. - С. 4 - 8.
3. Векслер Х.М. Принципы современных подходов к изучению функционального состояния макрофагов в клинической практике / Х.М. Векслер, Я.Д. Кейш // *Иммунологический гомеостаз и иммунорегулирующая терапия*. - Рига: Зинатне, 1989. - С. 11 - 18.
4. Єлізарова Т.О. Показники фагоцитарної активності моноцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит / Т.О. Єлізарова // *Український морфологічний альманах*. - 2010. - Том 8, № 4. - С. С 46-48.
5. *Клиническая иммунология и аллергология* / под ред. Г. Лолора, Т. Фишера и Д. Адельмана: пер. с англ. - М.: Практика, 2000. - 806 с.
6. Кузнецова Л.В. Полиоксидоний - иммуномодулирующий препарат нового поколения / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Е.В. Высочин // *Український медичний альманах*. - 2007. - Т. 10, № 2. - С. 195-201.
7. Москаленко В.Ф. Заболевания гепатобилиарной системы (распространенность, нерешенные проблемы) / В.Ф. Москаленко, М.В. Голубчиков: зб. наук. праць співроб. КМА-ПО ім. Шупіка. - 2000. - Вип. 9, Кн. 4. - С. 5-10.
8. Поліоксидоній: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 10.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 743.
9. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. - М.: Геотар-Медицина, 2000. - 162 с.
10. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації

/ Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші]. - Київ, 2005. - 56 с.

11. Степанов Ю.М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита / Ю.М. Степанов, Ф.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 3. - С. 18-24.

12. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации / под. ред. Л.Л. Грошаевской. - Киев: МЗ Украины, 1990. - 64 с.

13. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 1. - С. 8 - 13.

14. Фадеенко Г.Д. Факторы транскрипции и молекулярные медиаторы стеатоза печени / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Український терапевтичний журнал. - 2005. - № 1. - С. 100-106.

15. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3

16. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Я. Пшеничный // Лабораторное дело. - 1990. - № 9. - С. 27-29.

17. Фролов В.М. Имунные 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.

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

#### Резюме

**Елізарова Т.О.** Вплив поліоксидонію на функціональний стан макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на неалкогольний стеатогепатит.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) встановлені порушення з боку макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС), а саме

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

зниження показників фагоцитарної активності макрофагів/моноцитів (ФАМ) - фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа, індекса перетравлення, індекса атракції. Включення в комплекс лікування таких хворих імуноактивного препарату поліоксидонію сприяло практично повному відновленню функціонального стану МФС.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, макрофагальна фагоцитуюча система, поліоксидоній, імунокорекція.

#### Резюме

**Елизарова Т.А.** Влияние полиоксидония на показатели фагоцитарной активности у больных неалкогольным стеатогепатитом.

У больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) установлены нарушения со стороны макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС), а именно снижение показателей фагоцитарной активности макрофагов/моноцитов ФАМ - фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, индекса переваривания, индекса аттракции. Включение в лечебный комплекс таких больных иммуноактивного препарата полиоксидония способствовало практически полной коррекции выявленных нарушений функционального состояния МФС.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, макрофагальная фагоцитирующая система, полиоксидоний, иммунокоррекция.

#### Summary

**Elisarova T.O.** Influence of polyoxidonium on parameters of macrophagal phagocytic system at the patients with nonalcoholic steatohepatitis.

At the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) establishes infringements on the macrophagal phagocytic system (MPS), namely reduction parameters activity of macrophages phagocytic/monocyte - phagocytes index, phagocytes number, index of digestion, index of attraction. Including in a medical complex of such patients immunactive preparation polyoxidonium promoted practically full correction restoration of functional condition MPS.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, macrophagal phagocytic system, pathogenesis, polyoxidonium, immunocorrection.

**Рецензенти:** д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова

д.мед.н., проф.М.О.Пересадин

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії