

УДК 616.36-002:616.12-008.331.1-092-08.

*О.С.Хухліна¹, Н.О.Сливка¹, О.С.Восвідка¹, Н.І.Буймістр²***ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НУКЛЕІНАТУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ**¹ Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. – проф. М.Ю.Коломосць)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці² Чернівецький обласний медичний діагностичний центр, м. Чернівці

Резюме. У даній роботі проведено обґрунтування нових підходів до лікування хронічних гепатитів. Теорія «другої хвилі» обґрунтовує доцільність застосування імунотропних засобів у комплексній терапії неалкогольного стеатогепатиту. Аналіз клінічних, біохімічних та ультрасонографічних даних у динаміці лікування

хворих із цією патологією препаратом нуклеїнат свідчить про його виражені позитивні ефекти і відкриває широкі перспективи удосконалення існуючих методів терапії хронічних невірусних захворювань печінки.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, дисліпідемія, нуклеїнат.

Вступ. Частота виявлення неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) серед хворих, яким проводилася біопсія печінки, становить приблизно 7-9 %. За даними літератури серед чинників, що викликають хронічні запальні захворювання печінки, НАСГ знаходиться на 4-му місці після HCV-інфекції [2, 3]. Фіброз при НАСГ характеризується раннім перичелюлярним та перивенулярним поширенням та переходом у цироз у 7-16 % випадків [1, 2]. Популяційні дослідження дозволяють дійти припущення, що близько 80 % криптогенних цирозів печінки в дорослого населення є наслідком неалкогольного стеатогепатиту [1]. Проте не розроблено чітких стандартів лікування НАСГ. Сучасний спектр медикаментозних засобів є досить обмеженим і не задовольняє усіх терапевтичних вимог курації хворого з діагнозом НАСГ. У світлі сформульованих в останні роки уявлень про патогенетичну роль запального процесу на фоні стеатозу (теорія «другої хвилі») у прогресуванні НАСГ, пошук лікувальних методів повинен бути спрямований на пригнічення надлишкової продукції медіаторів запалення, активацію антиоксидантної системи, пригнічення процесів фіброгенезу в паренхімі печінки та стимуляцію регенерації гепатоцитів [2, 3, 4]. Усім цим вимогам відповідає імуномодулятор нового покоління нуклеїнат, дія якого пов'язана з індукцією інтерферону раннього типу. Цей ефект зумовлює виражену протизапальну та антифібротичну дію нуклеїнату.

Мета дослідження. Оцінити переносимість та ефективність нуклеїнату в лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит.

Матеріал і методи. Дослідження проводилися на базі гастроентерологічного відділення ЛШМД м. Чернівці. Критеріями включення в дослідження були: наявність у пацієнтів клінічних проявів, ультразвукової картини стеатогепатиту, дисліпідемія. Критерії виключення: наявність печінкової, ниркової недостатності та супутніх захворювань у стадії декомпенсації. Серед обстежених хворих на НАСГ відібрано 42 пацієнти, які за випадковим методом розподілені на 2 групи: 22 особи – перша (основна) група, із яких 14 чоловіків і 8 жінок, середній вік яких стано-

вить 41,2±3,5 року, середня тривалість захворювання – 8,3±5,5 року; і 20 осіб – друга (контрольна) група, із яких 12 чоловіків і 8 жінок, середній вік 40,8±4,5 року, середня тривалість захворювання – 8,2±5,3 року. Терапевтичні заходи для пацієнтів включали: 1) режим П; 2) дієта з обмеженням жирів та вуглеводів, повноцінним вмістом білка; 3) медикаментозна терапія: основна група отримувала нуклеїнат у дозі 1 г/добу (1 капсула по 0,25 г чотири рази на день) упродовж 14 днів, потім – по 0,5 г/добу (1 капсула по 0,25 г два рази на день) ще 14 днів водночас із призначенням гепатопротектора силімарину по 1 табл. тричі на добу впродовж 28 днів. Контрольна група отримувала тільки силімарин по 1 табл. тричі на добу впродовж 28 днів. Обстеження хворих проводили до та через 1 міс. після лікування.

Обсяг досліджень: урахування динаміки клінічних проявів (з оцінкою їх вираженості у балах від 1 до 5); маркери цитолітичного (активність сироваткової аланінамінотрансферази (АлАт) та аспарагінамінотрансферази (АсАт)), мезенхімально-запального (тимолова проба) та холестатичного (рівень загального білірубіну, загального холестеролу та триацилгліцеролів) синдромів за загальноприйнятими методиками; показники пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків (ПОБ), обміну компонентів сполучної тканини (за методиками Дубініної О.С. та співавт. (1995) у модифікації Мешишена І.Ф. (1998); Волчегорського І.А.; Владимірова Ю.А. та Арчакова А.І. (1989)); ультрасонографічне обстеження паренхіми печінки (із використанням ультразвукової діагностичної системи En Visor HD). Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України. Статистичне опрацювання даних виконано з використанням прикладних програм "Statistica 6,0" шляхом підрахунку середніх арифметичних та їх похибок із обчисленням параметричних (парного критерію Стьюдента) та непараметричних (критерій χ -квадрат) коефіцієнтів достовірності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У всіх (100 %) пацієнтів основної групи спостері-

Таблиця 1

Характеристика клінічних проявів (у балах) хворих основної та контрольної груп у динаміці лікування

Симптом	Оцінка прояву (бали)					
	Основна група, n=22			Контрольна група, n=20		
	До лікування	Після лікування	χ^2	До лікування	Після лікування	χ^2
Диспепсичні прояви	4,5	3,5**/*	1,25	4,6	4,2*	1,76
Астенія	4,8	3,5**/*	1,8	4,8	4,5	1,62
Гепатомегалія	4,3	3,7**/*	1,2	4,2	3,9*	1,78
Тяжкість у правому підребер'ї	4,9	3,7**/*	1,75	4,8	4,1*	2,01

Примітки. * – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування в осіб контрольної групи ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Показники цитолітичного, мезенхімально-запального та холестатичного синдромів в осіб основної та контрольної груп у динаміці лікування

Показники	Основна група, n=22		Контрольна група, n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АлАт, ммоль/год×л	1,43±0,04	0,61±0,02**/**	1,35±0,03	0,74±0,03*
АсАт, ммоль/год×л	1,18±0,03	1,16±0,04	1,12±0,05	1,11±0,04
Загальний білірубін, мкмоль/л	20,9±1,08	20,6±1,05	21,2±1,21	21,1±1,06
Триацилгліцероли, ммоль/л	4,19±0,21	2,41±0,11**/**	4,21±0,22	4,25±0,21
Загальний холестерол, ммоль/л	7,79±0,12	5,85±0,13**/**	7,76±0,12	7,73±0,12
Тимолова проба, у.о.	5,2±0,12	4,9±0,08*	5,1±0,09	5,0±0,09

Примітки. * – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування в осіб контрольної групи ($p < 0,05$)

Таблиця 3

Показники активності запального процесу та інтенсивності колагенолізу в осіб основної та контрольної груп у динаміці лікування

Показники	Основна група, n=22		Контрольна група, n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МА ер., мкмоль/л	15,9±0,28	10,5±0,29**/**	16,1±0,39	14,6±0,36*
ІПЗ, Е220/мл. кр.	7,8±0,17	7,2±0,24*	7,6±0,16	7,6±0,18
АДНФГ ОХ, о.од./г білка	3,7±0,15	3,2±0,12**/**	4,0±0,13	3,9±0,11
АДНФГ НХ, ммоль/г білка	22,9±0,35	22,5±0,28	22,6±0,39	22,3±0,34
Сіалові кислоти, мг/100 мл	131,9±1,97	115,7±1,83**/**	129,6±1,73	130,0±1,70
Інтенсивність лізису азоколу, А440/год на 1г	10,7±0,18	10,6±0,16	11,0±0,12	11,1±0,14

Примітки. * – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування в осіб контрольної групи ($p < 0,05$)

галось статистично значиме ($p < 0,05$) зменшення вираженості клінічних симптомів (табл. 1).

В осіб основної групи після лікування відмічали зниження активності АлАт на 57,3 % ($p < 0,05$) (у контрольній групі – на 45 % ($p < 0,05$)) порівняно з показниками до лікування, зменшення рівня загального холестеролу на 25 % та триацилгліцеролів – на 42,5 % ($p < 0,05$) (у контрольній групі статистично значимих змін у ліпідограмі не відбулося). Нормалізацію ліпідного спектра крові

під час лікування нуклеїнатом можна пояснити його інтерферогенною дією, адже інтерферони стимулюють метаболізм у цілому та активність триацилгліцероліпаз у печінці зокрема. Показники тимолової проби у контрольній групі значних змін у динаміці лікування не зазнали (в основній групі знизилася на 2,5 % ($p < 0,05$)) (табл. 2).

При аналізі показників обміну компонентів сполучної тканини, ПОЛ та ПОБ у пацієнтів першої групи після лікування відмічено зниження

вмісту малонового альдегіду еритроцитів на 33,9 % ($p < 0,05$) від вихідного рівня (у контрольній групі – на 9,3 % ($p < 0,05$)), ізольованих подвійних зв'язків – на 17,7 % ($p < 0,05$), альдегід- та кетондинітрофенолгідрозонів основного та нейтрального характеру – на 13,5 % ($p < 0,05$) та 11,7 % ($p > 0,05$) відповідно, зниження рівня сіалових кислот у плазмі крові на 12,3 % ($p < 0,05$), що можна пояснити здатністю нуклеїнату покращувати стан антиоксидантних систем печінки, пригнічувати активність запального процесу (опосередковано через інтерфероногенну дію). У контрольній групі ці показники не зазнали суттєвих змін у процесі лікування (табл. 3).

При аналізі даних ультразвукового обстеження печінки відмічена більш виражена регресія патологічних змін під впливом призначеного лікування в пацієнтів основної групи, ніж у пацієнтів контрольної групи, що можна пояснити вираженими протизапальними та метаболічними (зменшення стеатозу) властивостями нуклеїнату. У 53,6 % ($p < 0,05$) пацієнтів першої групи в процесі лікування зменшився ступінь неоднорідності ехогенності паренхіми, у 18,2 % ($p < 0,05$) – зниження контрасту печінка/нирки (у пацієнтів контрольної групи – лише на 5 % та 10 % відповідно). Побічних дій при застосуванні нуклеїнату не відмічено в жодного із хворих, які увійшли до групи спостереження.

Висновки

1. Препарат нуклеїнат добре переноситься пацієнтами, не спричиняє побічних реакцій.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НУКЛЕИНАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

О.С.Хухлина, Н.О.Сливка, О.С.Воевидка, Н.И.Буймистр

Резюме. В данной работе проведено обоснование новых подходов к лечению хронических гепатитов. Теория «второй волны» дает объяснение целесообразности применения иммуностропных средств в комплексной терапии неалкогольного стеатогепатита. Анализ клинических, биохимических и ультразвукографических данных в динамике лечения больных с этой патологией препаратом нуклеинат свидетельствует о его выраженных позитивных эффектах и открывает широкие перспективы усовершенствования существующих методов терапии хронических невирусных заболеваний печени.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, дислипидемия, нуклеинат.

THE EFFICIENCY OF NUCLEINAT APPLICATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOLIVERITIS

O.S.Khukhlina, O.N.Slyvka, O.S.Voievidka, N.I.Buimistr

Abstract. The paper substantiates new approaches to the treatment of chronic hepatitis. The “second wave” theory substantiates the expediency of using immunotropic agents in multimodality therapy of nonalcoholic steatohepatitis. An analysis of clinical, biochemical and ultrasonographic findings in the dynamics of treating patients with this pathology by means of the nucleinat immunomodulator is indicative of its marked positive effects and opens wide vistas of updating the exciting therapeutic modalities of chronic nonviral liver diseases.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, dyslipidemia, nucleinat.

2. Нуклеїнат виявляє виражену протизапальну та антиоксидантну дію при застосуванні його в пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом, нормалізує функціональний стан печінки та оптимізує ліпідний спектр крові.

Перспективами подальших досліджень є вивчення залежності клінічної ефективності від стадії захворювання, дози препарату та тривалості лікування; на основі одержаних результатів розробити нову перспективну лікувальну тактику хворих на неалкогольний стеатогепатит.

Література

1. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) / С.Д.Подымова // Терапевт. арх. – 2006. – Т. 78, № 4. – С. 32-38
2. Фадеенко Г.Д. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д.Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3. – С. 88-95.
3. Хухліна О.С. Метаболічні, судинні та цитокінові механізми розвитку і прогресування фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому інсулінорезистентності / О.С.Хухліна // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 5. – С. 41-45.
4. Чайка Ю.І. Неалкогольний стеатогепатит: етіологія, патогенез і клініко-морфологічні ознаки / Ю.І.Чайка // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2006. – № 3. – С. 90-95.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І.Федів

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P.69-71

Надійшла до редакції 24.12.2008 року