

УДК 616.36-002-003.826-07:616.322-022
DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.13988

ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА

А.В. Хабарова, Я.А. Соцкая

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,
г. Луганск, Украина

e-mail: khabarova9191@mail.ru

Цель работы – оценить эффективность влияния комбинации гепатопротектора фосфоглива и иммуномодулятора циклоферона на состояние цитокинового профиля крови у больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) вследствие перенесенного инфекционного мононуклеоза (ИМ).

Материалы и методы. Обследовано 68 пациентов в возрасте от 18 до 48 лет с диагнозом НАСГ вследствие перенесенного ИМ. Больные были распределены на две рабочие группы. В первую группу включены 35 чел., получавшие в качестве терапии комбинацию препаратов фосфоглив и циклоферон. Вторую группу составили пациенты (n=33), получавшие общепринятое лечение НАСГ. Концентрацию про- (ИЛ-1 β , ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов (ЦК) в сыворотке крови изучали с помощью ИФА-метода на лабораторном оборудовании производства фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция).

Результаты. Было установлено, что у больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ имеются существенные нарушения цитокинового профиля крови, преимущественно за счет повышенного уровня в сыворотке провоспалительных ЦК (ИЛ-1 β , ФНО- α). Комплексное стандартизированное лечение таких больных, улучшая клиническую картину и биохимические показатели, недостаточно эффективно и стремительно восстанавливает дисбаланс цитокинового профиля крови (ЦПК), нежели комбинация фосфоглива и циклоферона.

Выводы. Включение комбинации гепатопротектора фосфоглива и иммуномодулятора циклоферона в терапию больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ достоверно способствует полной нормализации соотношения между провоспалительными и противовоспалительными ЦК, что свидетельствует о восстановлении ЦПК.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, инфекционный мононуклеоз, цитокиновый профиль крови.

Введение. Последние данные медицинской статистики, эпидемиологических исследований свидетельствуют о прогрессирующем распространении хронической патологии печени невирусного происхождения [1]. В современном мире отмечается четко выраженная тенденция к увеличению количества пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) – заболеванием, которое объединяет клинико-морфологические изменения в паренхиме: жировую дистрофию (стеатоз), неалкогольный стеатогепатит

(НАСГ) и фиброз с возможным исходом в цирроз, а также печеночно-клеточную недостаточность [2, 3]. Следует отметить, что у жителей крупного промышленного региона Донбасса хроническая патология печени достаточно часто выступает в виде НАСГ, что обусловлено ухудшением качества жизни населения, проблемами ожирения и малоподвижного образа жизни, действием на организм неблагоприятных экзогенных факторов, в т.ч. и ксенобиотиков.

Патогенетические механизмы развития

НАЖБП и НАСГ, несмотря на давность существования этих понятий, все еще остаются предметом дискуссий. Единой, достаточно изученной схемы патогенеза жирового гепатоза не существует, это сложный многофакторный процесс [1–4]. Ключевыми звеньями механизма сегодня считаются инсулинорезистентность, кишечный дисбиоз, а также оксидативный стресс, в результате которого происходит постепенное накопление гепатоцитами токсических промежуточных продуктов, стимулирующих поэтапное коллагенообразование [5–7]. Известно, что липотоксический стресс является пусковым фактором синтеза наиболее агрессивных провоспалительных цитокинов (ЦК) – фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) [8]. Нарастающая секреция провоспалительных цитокинов приводит к разобщению окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ, а в результате – к повреждению гепатоцитов и их некрозу [9, 10].

С другой стороны, было установлено, что одним из неблагоприятных факторов, способствующих дальнейшей трансформации нарушений в стеатогепатит, является персистенция в организме различных форм герпес-вирусных инфекций, в частности лимфотропного вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) – возбудителя инфекционного мононуклеоза (ИМ) [11, 12]. Современная практика показывает, что гепатолиенальный синдром, наряду с изменениями функциональных проб печени, является нередким явлением при ИМ. Исследованиями ряда авторов установлено, что иммунные нарушения при ИМ носят комплексный характер и касаются как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, что отражает суть инфекционного мононуклеоза как болезни иммунной системы [13, 14]. Кроме того, одним из механизмов защиты при развитии вирусной инфекции является активация медиаторов межклеточного взаимодействия – цитокиновой сети. По данным современной научной литературы, у больных, перенесших ИМ, зарегистрировано длительное сохранение повышенного содержания провоспалительных ЦК в сыворотке крови (прежде всего – ФНО- α и ИЛ-1 β) в перио-

де реконвалесценции [15].

На сегодняшний день единого мнения исследователей по вопросам терапии НАСГ вследствие перенесенного ИМ нет. Некоторые источники указывают, что включение в терапию гепатопротекторов различных групп является неотъемлемым компонентом лечения, другие – не придают им столь большого значения [16–18]. Тем не менее исследований по изучению влияния гепатопротекторов на состояние цитокинового статуса у больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ в доступной литературе не было найдено. В этом плане наше внимание привлекла комбинация препаратов, состоящая из современного гепатопротектора фосфоглива и индуктора эндогенного интерферона циклоферона.

Фосфоглив – комбинированное гепатопротекторное средство. Оно оказывает мембраностабилизирующее и противовирусное действие. Фосфатидилхолин, входящий в его состав, является основным структурным элементом клеточных и внутриклеточных мембран. Глицерризиновая кислота обладает противовоспалительным действием, угнетает репликацию вирусов за счет стимуляции синтеза интерферонов, увеличения активности естественных клеток-киллеров и усиления фагоцитоза.

Циклоферон – современный индуктор эндогенного интерферона, который обладает достаточной иммуномодулирующей, детоксифицирующей, интерферониндуцирующей активностью и одновременно оказывает противовоспалительное действие, что делает этот препарат уникальным в плане спектра фармакологических особенностей.

Цель исследования. Изучение эффективности применения комбинации препаратов фосфоглив и циклоферон в лечении больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ и ее влияния на показатели цитокинового профиля крови (ЦПК).

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 68 пациентов с диагнозом НАСГ на фоне перенесенного ИМ в возрасте от 18 до 48 лет, из них 36 мужчин (52,9 %) и 32 женщины (47,1 %). Все больные были распределены на две рабочие группы, рандомизированные по возрасту, полу, дли-

тельности течения и частоте обострений НАСГ. Первая рабочая группа (35 пациентов) получала комбинацию препаратов, состоящую из фосфоглива и циклоферона, вторая группа (33 пациента) – общепринятое лечение, которое включало дезинтоксикационную терапию, растительные гепатопротекторы, энтеросорбенты, антиоксиданты, витамины.

Диагноз НАСГ в свое время был верифицирован на основании данных анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных (УЗИ органов брюшной полости) методов исследования. Ультразвуковыми признаками НАСГ считали диффузную гиперэхогенность паренхимы печени, неоднородность ее структуры и нечеткость сосудистого рисунка. Для исключения вирусной этиологии поражения печени определяли маркеры гепатитов В и С в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Также критериями исключения больных из исследования были аутоиммунный гепатит, цирроз печени, злоупотребление алкоголем и употребление гепатотоксичных препаратов в анамнезе.

Собирались данные анамнеза о длительности болезни печени, а также особенностях перенесенного ИМ в прошлом. В свое время диагноз ИМ был выставлен на основании эпидемиологических данных заболевания, клинической картины, лабораторных подтверждений в виде лимфоцитоза и наличия атипичных мононуклеаров свыше 10 %, выявления специфических антител класса IgM к капсидному антигену VCA, раннему антигену (EA), ядерному антигену (NA-1) в острый период болезни в сыворотке крови методом ИФА, а также выявления методом ПЦР ДНК вируса. На момент исследования больные находились в стадии реконвалесценции, что подтверждало повышенное содержание антител класса IgG к антигенам вируса. Обязательным условием было исключение ВИЧ-инфекции, других репликативных форм герпес-вирусных инфекций: ВПГ-1, 2, ВВЗ, ЦМВ, ВПГ-6.

Пациенты обеих групп на фоне диеты № 5, обогащенной липотропными ингредиентами и жирорастворимыми витаминами с ограниченным содержанием животных жиров и холестерина, получали общепринятое лече-

ние, которое включало дезинтоксикационную терапию, растительные гепатопротекторы, энтеросорбенты, антиоксиданты, витамины. В соответствии с целью исследования пациенты первой рабочей группы дополнительно получали фосфоглив по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении первых 2 нед., а затем по 1 капсуле 3 раза в день до 30–40 дней, а также циклоферон 12,5 % по 2 мл в/м 1 раз в день на протяжении 5 дней, далее по 2 мл в/м через день, всего на курс лечения – 10–12 инъекций, при необходимости пациентов переводили на таблетированные формы.

Общепринятые рутинные лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, содержания глюкозы в крови. Для оценки функционального состояния печени изучались биохимические показатели с использованием унифицированных методов, которые включали определение в крови уровня общего билирубина и его фракций (прямой и непрямой), активности сывороточных аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ; содержания холестерина, β -липопротеидов и альбумина в сыворотке крови, активности экскреторных ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамаглутамилтраспептидазы (ГГТП), показателя тимоловой пробы.

Кроме того, у больных, находившихся под наблюдением, изучали концентрацию ряда цитокинов [19] в сыворотке крови с помощью ИФА-метода на лабораторном оборудовании производства фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция). Концентрацию провоспалительных ЦК (ИЛ-1 β , ФНО- α) и ЦК с противовоспалительным действием (ИЛ-4) в крови определяли с помощью реагентов производства ООО «Протеиновый контур» (ProCon, СПб., РФ), а именно тест-систем ProCon ИЛ1 β , ProCon TNF α (ФНО α), ProCon ИЛ-4.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением средних величин ($M \pm m$) с использованием критерия достоверности по Стьюденту (статистически достоверными считались результаты при значении $p \leq 0,05$, а высоко достоверными – при $p \leq 0,01$). Результаты исследования обработаны с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и PAST.

Результаты и обсуждение. До начала лечения большинство обследованных больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ жаловались на наличие тяжести в правом подреберье, горечи или металлического привкуса во рту, общую слабость, повышенную утомляемость, раздражительность, снижение работоспособности. При объективном осмотре до начала проведения лечения мы наблюдали незначительную субиктеричность склер у 34 пациентов (50 %), у 26 больных (38,2 %) – гепатомегалию различной степени выраженности. По данным сонографического исследования органов брюшной полости были установлены диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы с наличием мелкозернистых включений, неравномерность ее контуров, размытость или стертость сосудистого рисунка, нечеткая визуализация диафрагмального контура печени, дистальное

затухание эхо-сигнала; у части больных – расширение внутрипеченочных протоков, что характерно для сонографической картины НАЖБП и НАСГ.

При биохимическом исследовании пациентов было установлено, что концентрация общего билирубина в первой группе больных была увеличена в 1,35 раза относительно показателя нормы и составляла $27,6 \pm 0,7$ мкмоль/л ($p < 0,05$), а во второй группе – в 1,33 раза, что составляло $27,2 \pm 0,6$ мкмоль/л. Активность АлАТ превышала верхнюю границу нормы в 1,9–2,3 раза, АсАТ – в 1,7–2,0 раза, показатель тимоловой пробы также был умеренно повышенным и составлял от 6,4 до 8,8 ед.

При иммунологическом обследовании были выявлены однотипные изменения показателей ЦПК и их соотношения до начала лечения в обеих группах больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ЦПК у больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ до начала лечения ($M \pm m$)

Показатели ЦПК	Норма	Группы обследованных больных		P
		первая рабочая группа (35 чел.)	вторая рабочая группа (33 чел.)	
ИЛ-1 β , пг/мл	$18,8 \pm 1,7$	$48,4 \pm 1,5^*$	$48,7 \pm 1,7^*$	$< 0,1$
ФНО- α , пг/мл	$39,6 \pm 2,0$	$80,1 \pm 3,1^*$	$80,4 \pm 3,2^*$	$< 0,1$
ИЛ-4, пг/мл	$47,2 \pm 1,6$	$67,9 \pm 2,3$	$67,4 \pm 2,2$	$< 0,1$
ИЛ-1 β /ИЛ-4	$0,40 \pm 0,03$	$0,71 \pm 0,04^{***}$	$0,72 \pm 0,03^{***}$	$< 0,1$
ФНО- α /ИЛ-4	$0,84 \pm 0,04$	$1,18 \pm 0,05^{**}$	$1,19 \pm 0,04^{***}$	$< 0,1$

Примечание. В табл. 1 и 2 достоверность различий относительно нормы: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$; столбик p – достоверность различий между показателями первой и второй группы.

Действительно, концентрация провоспалительного ЦК ИЛ-1 β в крови обследованных больных первой рабочей группы была выше нормы в 2,57 раза, во второй группе этот показатель был превышен в 2,59 раза. Концентрация ФНО- α была повышена в 2,02 раза в первой группе и в 2,03 раза во второй. При этом концентрация противовоспалительного ЦК ИЛ-4 в первой группе также была выше показателя нормы в среднем в

1,44 раза, а во второй группе – в 1,43 раза. Поэтому индексы, отражающие соотношение провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО- α) и противовоспалительного (ИЛ-4) ЦК, были существенно выше нормы у больных обеих групп. Так, например, соотношение ИЛ-1 β /ИЛ-4 относительно нормы у больных первой группы было повышено в 1,7 раза, а у пациентов второй группы – в 1,8 раза. Индекс ФНО- α /ИЛ-4 у больных первой группы был повышен в

1,4 раза, а во второй – в 1,42 раза. Таким образом, у больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ наблюдается существенное преобладание провоспалительных показателей крови над противовоспалительными, что свидетельствует о действительном обострении воспалительного процесса в паренхиме печени.

В результате лечения с использованием комбинации гепатопротектора фосфоглив и иммуномодулятора циклоферон большинство больных первой группы уже через несколько дней от начала терапии отмечали существенное улучшение общего самочувствия. Почти через неделю у обследованных пациентов из первой группы жалобы на состояние здоровья практически отсутствовали, однако со стороны гепатобилиарной системы еще оставались незначительные нарушения в виде горечи во рту или металлического привкуса. У пациентов второй группы мы также наблюдали положительную динамику в отношении клинической картины после завершения традиционного лечения, но больных все еще продолжали беспокоить незначительная общая слабость, повышенная утомляемость, периодические диспепсические расстройства,

горечь во рту, незначительная тяжесть в правом подреберье.

У всех пациентов, получавших комбинацию препаратов фосфоглив и циклоферон, после лечения достоверно снизились и практически полностью нормализовались значения всех биохимических показателей, что подтверждает положительное влияние выбранного гепатопротектора на структуру мембран гепатоцитов. У больных, которые получали общепринятую терапию, аналогичные показатели имели тенденцию к снижению, но менее активную, а также несколько превышали норму к моменту завершения лечения.

При повторном проведении иммунологического обследования после завершения лечения было установлено, что у пациентов первой рабочей группы имела место четкая положительная динамика проанализированных показателей ЦПК, которая характеризовалась снижением концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α) на фоне умеренного уменьшения содержания противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), в связи с чем коэффициенты ИЛ-1 β /ИЛ-4 и ФНО- α /ИЛ-4 приближались к верхней границе нормы (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ЦПК у больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ после лечения (M \pm m)

Показатели ЦПК	Норма	Группы обследованных больных		P
		первая рабочая группа (35 чел.)	вторая рабочая группа (33 чел.)	
ИЛ-1 β , пг/мл	18,8 \pm 1,7	19,2 \pm 1,8	28,6 \pm 1,2*	<0,05
ФНО- α , пг/мл	39,6 \pm 2,0	39,8 \pm 1,9	48,0 \pm 2,3*	<0,05
ИЛ-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	48,5 \pm 1,3	56,2 \pm 1,1*	>0,1
ИЛ-1 β /ИЛ-4	0,40 \pm 0,03	0,39 \pm 0,04	0,51 \pm 0,03***	<0,01
ФНО- α /ИЛ-4	0,84 \pm 0,04	0,82 \pm 0,05	0,85 \pm 0,04***	<0,01

Что касается больных второй рабочей группы, то при повторном иммунологическом обследовании после завершения курса лечения с помощью общепринятых препаратов была установлена определенная положительная динамика ЦПК в сыворотке крови. При этом содержание ИЛ-1 β в крови снизилось от-

носительно исходного уровня в среднем в 1,7 раза, однако все еще оставалось в 1,52 раза выше нормы. Концентрация ФНО- α в сыворотке крови снизилась относительно исходного значения в среднем в 1,67 раза, оставаясь при этом выше нормы в 1,21 раза. Содержание ИЛ-4 в крови больных второй группы также

претерпело изменения: оно уменьшилось в среднем в 1,2 раза относительно исходного уровня, но оставалось также в 1,2 раза выше нормы. При этом в ходе проведения лечения с применением общепринятых препаратов индекс ИЛ-1 β /ИЛ-4 снизился в среднем в 1,41 раза, но оставался в 1,27 раза выше нормы; соотношение ФНП- α /ИЛ-4 снизилось в 1,4 раза от исходного показателя и на момент завершения терапии было незначительно выше нормы – всего лишь в 1,01 раза.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют сделать вывод, что включение комбинации гепатопротектора фосфоглива и индуктора эндогенного интерферона циклоферона может считаться патогенетически обоснованным и целесообразным для достижения стойкого терапевтического эффекта, поскольку в ходе изучения ее эффективности была отмечена нормализация соотношения между провоспалительными и противовоспалительными ЦК, что свидетельствует о восстановлении ЦПК.

Выводы:

1. У больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ имеются нарушения цитокинового профиля крови, преимущественно в виде повышенного уровня провоспалительных

ЦК (ИЛ-1 β , ФНО- α), а также увеличения коэффициентов, которые отражают соотношение провоспалительных и противовоспалительных (ИЛ-1 β /ИЛ-4, ФНО- α /ИЛ-4) цитокинов; в клиническом плане все это в совокупности, как правило, сочетается с обострением хронического патологического процесса в печени.

2. Включение комбинации фосфоглива и циклоферона в комплекс лечения больных НАСГ на фоне перенесенного ИМ способствует восстановлению ЦПК, а именно снижению до верхней границы нормы концентрации провоспалительных ЦК и нормализации соотношения между провоспалительными и противовоспалительными ЦК. При проведении только общепринятого лечения также отмечается тенденция к восстановлению ЦПК, однако существенно менее выраженная, поэтому на момент завершения основного курса лечения большинство проанализированных показателей остается повышенным относительно нормы.

3. Исходя из полученных данных можно считать, что применение с целью лечения комбинации фосфоглива и циклоферона патогенетически обосновано и может использоваться в клинической практике.

Литература

1. *Ройтберг Г.Е.* Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: учебное пособие. М.; 2013. 623.
2. *Полунина Т.Е.* Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики: пособие для врачей общей практики, терапевтов и гастроэнтерологов. М.; 2014. 32.
3. *Буторова Л.И.* Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, возможности лечения: пособие для врачей. М.; 2012. 52.
4. *Керученко А.Л.* Сравнительная характеристика клинико-биохимических, сонографических, эластографических показателей, цитокинового профиля и результаты терапии больных неалкогольным стеатогепатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск; 2012. 21.
5. *Філіппова О.Ю.* Надлишкова маса тіла і ожиріння як причина прогресування ендогенної інтоксикації у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. Запорожский мед. журн. 2016; 3: 63–66.
6. *Променашева Т.Е., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С.* Оксидативный стресс – важнейшее звено патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2014; 5 (99): 80–83.
7. *Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Петраков А.В.* Перекисное окисление липидов и активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 в сыворотке крови у больных неалкогольной болезнью печени. Поликлиника. 2015; 4: 9–15.
8. *Звягинцева Т.Д., Глушченко С.В.* Липотоксический стресс и провоспалительные цитокины как факторы развития неалкогольного стеатогепатита. Фармация. 2014; 18: 46–49.

9. Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004; 5: 11–16.
10. Гейвандова Н.И., Белова Н.Г., Александрович Г.А. Сывороточные цитокины у больных неалкогольной жировой болезнью печени и их взаимосвязь с выраженностью морфологических изменений. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011; 1: 9–12.
11. Толоян Г.Г. Течение хронических заболеваний печени различной этиологии у больных, инфицированных вирусами герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ): автореф. ... дис. канд. мед. наук. М.; 2012. 35.
12. Жураковська Н.О. Роль процесів перекисного окислення ліпідів у механізмах ураження печінки при інфекційному мононуклеозі. Гепатологія. 2014; 4: 40–45.
13. Львов Н.Д., Дудукина Е.А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2013; 3: 24–33.
14. Кадаева С.Г. Показатели реактивации хронической инфекции вируса Эпштейна–Барр. Вестник молодого ученого. 2015; 2: 32–34.
15. Тригуб Д.В., Уразова О.И., Помогаева А.П. Уровни IL-4 и IL-10 в крови у детей, больных инфекционным мононуклеозом, в зависимости от этиологического варианта болезни. Цитокины и воспаление. 2015; 4: 16–20.
16. Agopian V.G. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. Ann. Surg. 2012; 256 (4): 624–633.
17. Дранник Г.Н., Фролов В.М., Пересадин Н.А. Коррекция цитокинового профиля крови больных неалкогольным стеатогепатитом с применением иммуноактивных препаратов. Российский иммунологический журнал. 2012; 4: 32–36.
18. Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С. Вопросы гепатологии: учебное пособие. СПб.; 2016. 367.
19. Орадова А.Ш., Канжигалина З.К., Касенова Р.К. Лабораторная диагностика цитокинов. Вестник КазНМУ. 2015; 1: 357–362.

INFLUENCE OF MODERN COMPLEX THERAPY ON CITOKINE BLOOD PROFILE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOL STEATOHEPATITIS CAUSED BY INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

A.V. Khabarova, Ya.A. Sotskaya

St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

e-mail: khabarova9191@mail.ru

The aim of this work is to evaluate the effectiveness of hepatoprotector (Phosphogliv) and immunomodulator (Cycloferon) combination on the cytokine blood profile in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) caused by infectious mononucleosis (MI).

Materials and Methods. 68 patients (18–48 y.o.) with NASH caused by MI were examined. The patients were divided into two groups. The first group included 35 patients who were treated by a combination of phosphogliv and cycloferon. The patients of the second group (n=33) received the standard treatment for NASH. The serum concentration of pro- (IL-1 β , TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines was studied according to ELISA method; laboratory equipment was manufactured by Sanofi Diagnostics Pasteur (France).

Results. It was found out that patients with NASH caused by MI demonstrated significant violations of the cytokine blood profile, mainly due to an elevated serum level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α). Complex standardized treatment of such patients, improving the clinical picture and biochemical indices, was not efficient enough. It rapidly restored the imbalance of the cytokine blood profile (CBP), in comparison with phosphogliv/cycloferon combination.

Conclusion. Use of hepatoprotector (phosphogliv) and immunomodulator (cycloferon) in therapy of patients with NASH caused by MI significantly contributes to complete balance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, which indicates the CBP restoration.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, infectious mononucleosis, cytokine blood profile.

References

1. Roytberg G.E. *Vnutrennie bolezni. Pechen', zhelchevyvodyashchie puti, podzheludochnaya zheleza: uchebnoe posobie* [Internal diseases. Liver, biliary tract, pancreas: Work book]. Moscow; 2013. 623 (in Russian).
2. Polunina T.E. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni. Algoritm diagnostiki i lechebnoy taktiki: posobie dlya vrachey obshchey praktiki, terapevtov i gastroenterologov* [Non-alcoholic fatty liver disease. Diagnosis and treatment algorithm: Handbook for general practitioners, therapists and gastroenterologists]. Moscow; 2014. 32 (in Russian).
3. Butorova L.I. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni kak proyavlenie metabolicheskogo sindroma: epidemiologiya, patogenez, osobennosti klinicheskogo proyavleniya, printsipy diagnostiki, vozmozhnosti lecheniya: posobie dlya vrachey* [Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of the metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnosis, and treatment options: Physician's manual]. Moscow; 2012. 52 (in Russian).
4. Keruchenko A.L. *Sravnitel'naya kharakteristika kliniko-biokhimicheskikh, sonograficheskikh, elastograficheskikh pokazateley, tsitokinovogo profilya i rezul'taty terapii bol'nykh nealkogol'nykh steatogepatitom* [Comparative characteristics of clinical, biochemical, sonographic, and elastographic indices of cytokine profile and results of therapy in patients with non-alcoholic steatohepatitis]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Krasnoyarsk; 2012. 21 (in Russian).
5. Filippova O.Yu. Nadlishkova masa tila i ozhirinnya yak prichina progresuvannya endogennoi-intoksikatsii u patsientiv z nealkogol'noyu zhirovoyu khvoroboyu pechinki [Excessive body weight and obesity as a reason for endogenous intoxication in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *Zaporozhskiy med. zhurn.* 2016; 3: 63–66 (in Ukraine).
6. Promenasheva T.E., Kozlova N.M., Kolesnichenko L.S. Oksidativnyy stress – vazhneyshee zveno patogeneza nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Oxidative stress as a major pathogenic component of non-alcoholic fatty liver disease]. *Byulleten' VSNTS SO RAMN.* 2014; 5 (99): 80–83 (in Russian).
7. Zvenigorodskaya L.A., Nilova T.V., Petrakov A.V. Perekisnoe okislenie lipidov i aktivnost' lipoprotein-assotsirovannoy fosfolipazy A2 v syvorotke krovi u bol'nykh nealkogol'noy bolezni'yu pecheni [Lipid peroxidation and A2 lipoprotein-associated phospholipase activity in blood serum in patients with non-alcoholic liver disease]. *Poliklinika.* 2015; 4: 9–15 (in Russian).
8. Zvyagintseva T.D., Glushchenko S.V. Lipotoksicheskiy stress i provospalitel'nye tsitokiny kak faktory razvitiya nealkogol'nogo steatogepatita [Lipotoxic stress and proinflammatory cytokines as developmental factors of non-alcoholic steatohepatitis]. *Farmatsiya.* 2014; 18: 46–49 (in Russian).
9. Eshanu V.S. Tsitokiny i ikh biologicheskie efekty pri nekotorykh boleznyakh pecheni [Cytokines and their biological effects during certain liver diseases]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2004; 5: 11–16 (in Russian).
10. Geyvandova N.I., Belova N.G., Aleksandrovich G.A. Syvorotochnye tsitokiny u bol'nykh nealkogol'noy zhirovoy bolezni'yu pecheni i ikh vzaimosvyaz' s vyrazhennost'yu morfologicheskikh izmeneniy [Serum cytokines in patients with non-alcoholic fatty liver disease and their association to the severity of morphological changes]. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2011; 1: 9–12 (in Russian).
11. Totolyan G.G. *Techenie khronicheskikh zabolevaniy pecheni razlichnoy etiologii u bol'nykh, infitsirovannykh virusami gerpesa (VPG-1, VPG-2, VEB, TSMV)* [Development of chronic liver diseases of various etiologies in patients with herpes viruses (HSV-1, HSV-2, EBV, CMV)]: avtoref. ... dis. kand. med. nauk. Moscow; 2012. 35 (in Russian).
12. Zhurakovska N.O. Rol' protsesiv perekisnogo okisleniya lipidiv u mekhanizmax urazhennya pechinki pri infektsionnomu mononukleozu [Lipid peroxidation in liver damage during infectious mononucleosis]. *Gepatologiya.* 2014; 4: 40–45 (in Ukraine).
13. L'vov N.D., Dudukina E.A. Klyucheveye voprosy diagnostiki Epshteyna–Barr virusnoy infektsii [Key issues of Epstein-Barr diagnosis of viral infection]. *Infektsionnyebolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2013; 3: 24–33 (in Russian).
14. Kadaeva S.G. Pokazateli reaktivatsii khronicheskoy infektsii virusa Epshteyna–Barr [Indicators for reactivation of chronic Epstein-Barr virus infection]. *Vestnik molodogo uchenogo.* 2015; 2: 32–34 (in Russian).

15. Trigub D.V., Urazova O.I., Pomogaeva A.P. Urovni IL-4 i IL-10 v krovi u detey, bol'nykh infektsionnym mononukleozom, v zavisimosti ot etiologicheskogo varianta bolezni [IL-4 and IL-10 blood levels in infants with infectious mononucleosis, depending on disease etiology]. *Tsitokiny i vospalenie*. 2015; 4: 16–20 (in Russian).
16. Agopian V.G. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg*. 2012; 256 (4): 624–633.
17. Drannik G.N., Frolov V.M., Peresadin N.A. Korrektsiya tsitokinovogo profilya krovi bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom s primeneniem immunoaktivnykh preparatov [Correction of the cytokine profile by immunoactive drugs in patients with non-alcoholic steatohepatitis]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2012; 4: 32–36 (in Russian).
18. Maleev V.V., Sitnikov I.G., Bokhonov M.S. *Voprosy gepatologii: uchebnoe posobie* [Questions of hepatology: Manual]. St. Petersburg; 2016. 367 (in Russian).
19. Oradova A.Sh., Kanzhigalina Z.K., Kasenova R.K. Laboratornaya diagnostika tsitokinov [Laboratory diagnosis of cytokines]. *Vestnik KazNMU*. 2015; 1: 357–362 (in Russian).