

## Применение иммуномодулятора Гепон для лечения неспецифического язвенного колита

Малахова Н.С., Пичугин А. В., Халиф И.Л., Атауллаханов Р.И.  
ГНЦ колопроктологии Минздрава России, ГНЦ Институт иммунологии Минздрава  
России, ООО "Иммафарма", Москва

Исследована эффективность иммуномодулятора Гепон при лечении дистальных форм неспецифического язвенного колита - проктита и проктосигмоидита. В исследование были включены 36 больных, резистентных к традиционным средствам терапии язвенного колита – противовоспалительным средствам. Применение Гепона в виде ректальных свечей и микроклизм позволило добиться устойчивой ремиссии заболевания у 65 % больных проктитом и 70 % пациентов с проктосигмоидитом. Кроме того, лечение Гепоном способствовало нормализации иммунного статуса больных. Рекомендуется использовать Гепон как дополнительное средство в комплексном лечении язвенного колита.

Неспецифический язвенный колит (ЯК) – серьезная медико-социальная проблема. ЯК поражает преимущественно молодых, трудоспособных людей и характеризуется тяжелыми осложнениями, приводящими к ранней инвалидизации. Заболеваемость ЯК растет, и распространенность его колеблется в пределах от 28 до 117 на 100 тыс. [1, 13]. При этом доля дистальных форм ЯК, к которым относятся проктит и проктосигмоидит, составляет 40–60 % [2, 6, 7, 10]. В диагностике ЯК достигнуты определенные успехи, но этиология и патогенез до сих пор не изучены, поэтому и лечение во многих случаях неэффективно [11, 12].

Основным методом лечения ЯК на сегодня остается консервативная противовоспалительная терапия. Базисными препаратами являются производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и кортикостероиды. Однако у 20–25 % больных с дистальными формами ЯК, традиционно считающимися наиболее легкими, противовоспалительная терапия неэффективна [3, 14–17]. У таких пациентов наблюдается хроническое непрерывное течение болезни, приводящее к астенизации и потере трудоспособности; в ряде случаев локальные поражения трансформируются в распространенные формы ЯК [4, 14, 15].

Установлено, что у этой категории больных в развитии воспаления важнейшую роль играют иммунные механизмы [1, 3, 7, 11]. В связи с этим мы изучили эффективность иммуномодулятора Гепон у больных с дистальными формами ЯК с хроническим непрерывным течением. Основанием для выбора Гепона послужили его противовоспалительные, противоинфекционные и регенераторные свойства, а также данные об эффективности этого препарата при лечении ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как синдром раздраженной кишки, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и острые кишечные инфекции вирусной и бактериальной этиологии [5, 8, 9].

### Материалы и методы

В испытание были включены 36 больных ЯК (19 мужчин, 17 женщин) в возрасте от 22 до 69 лет (средний возраст 4–5,5 лет), находившихся на стационарном лечении в ГНЦ колопроктологии Минздрава России в период с 2003 по 2004 г.

У всех больных по данным колоноскопии с биопсией слизистой оболочки был установлен диагноз дистальной формы ЯК. Проктит был у 26, проктосигмоидит – у 10 больных. ЯК классифицировали по степени тяжести с помощью индекса Шредер (Mayo Clinic UC DAI) с учетом таких критериев, как:

- частота дефекаций за сутки:
  - 1–2 дефекации – 0 баллов;
  - 3–4 дефекации – 1 балл;
  - 5–6 дефекаций – 2 балла;
  - 7 дефекаций и более – 3 балла;
- ректальные кровотечения:
  - нет – 0 баллов;
  - прожилки крови менее чем в половине дефекаций – 1 балл;
  - явная кровь в большинстве дефекаций – 2 балла;
  - только кровь – 3 балла;
- ректороманоскопия:
  - ремиссия – 0 баллов;
  - гиперемия слизистой оболочки, уменьшение сосудистого рисунка, слабая разрыхленность – 1 балл;
  - гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, разрыхленность, эрозии – 2 балла;
  - спонтанная кровоточивость, язвы – 3 балла;
- полная физикальная оценка (*no Truelove, Witts и MX. Левитану*):
  - 0 баллов: норма;
  - 1 балл: легкое обострение;

– 2 балла: обострение средней тяжести;

– 3 балла: тяжелое обострение.

Тяжесть ЯК оценивали по сумме баллов и выражали как индекс активности:

- ремиссия – 0–2 балла;
- легкая форма – 3–5 баллов;
- среднетяжелая форма – 6–8 баллов;
- тяжелая форма – 9–12 баллов.

У 20 больных (56 %) констатировали легкую, у 16 (44 %) – среднетяжелую форму ЯК.

Диагноз "проктосигмоидит" был установлен у 10 больных. У 7 из них (70 %) преобладали жалобы на учащенный стул с примесью крови во всех порциях (до 3–4 раз в сутки) и ложные позывы на дефекацию с выделением кровянистой слизи или крови до 3–5 раз в сутки. У этих больных по данным ректороманоскопии слизистая оболочка прямой кишки была гиперемированной, рыхлой, сосудистый рисунок отсутствовал, наблюдались эрозии. Состояние больных соответствовало среднетяжелому ЯК, и индекс активности составлял 6–8 баллов.

У 3 больных (30 %) преобладали запоры (стул 1 раз в 2–3 суток с прожилками крови или явной кровью) и периодические ложные позывы с выделением кровянистой слизи. Результаты ректороманоскопии: слизистая оболочка прямой кишки гиперемирована, слегка рыхлая, сосудистый рисунок уменьшен, слизистая оболочка легко ранима при контакте с ректоскопом. Состояние больных соответствовало легкому ЯК, индекс активности составлял 3–5 баллов.

Диагноз "проктит" был установлен у 26 больных. У 17 из них (65 %) преобладали жалобы на примесь крови в стуле при неучащенной дефекации (1–2 раза в сутки) либо на запоры до 2–3 суток и периодические ложные позывы на дефекацию с выделением кровянистой слизи или явной крови. Результаты ректороманоскопии: слизистая оболочка прямой кишки гиперемирована, сосудистый рисунок местами отсутствует, разрыхленность, контактная ранимость. Состояние этих больных соответствовало легкому ЯК, индекс активности составлял 3–5 баллов. У 9 больных (35 %) преобладали ложные позывы 3–4 раза в сутки, стул при этом был учащен до 3–4 раз в сутки, малыми порциями, жидкий с прожилками крови или явной кровью. Результаты ректороманоскопии: слизистая оболочка прямой кишки гиперемирована, сосудистый рисунок отсутствует, рыхлая, множественные мелкие эрозии, при контакте с ректоскопом легко ранима. Состояние больных соответствовало среднетяжелому ЯК, индекс активности составлял 6–8 баллов.

Была выявлена зависимость между индексом активности ЯК топологическим диагнозом {рис. 1). При проктосигмоидите индекс активности был достоверно выше, чем при проктите.

До назначения иммуномодулятора Гепон все больные получали препараты 5-АСК и кортикостероиды для местного применения, однако это лечение было безуспешным. Таким образом, все больные были резистентны к базисной противовоспалительной терапии.

Гепон назначали в виде ректальных свечей или микроклизм. Использовали стерильный лиофилизированный препарат Гепон во флаконах 0,002 г производства ООО "Иммафарма" (Москва). Для микроклизм препарат растворяли непосредственно перед употреблением в стерильном физиологическом растворе. Свечи изготавливали в аптеке ГНЦ колопроктологии. Состав 1 свечи: Гепона 0,001 г, масла какао до 1,5 г.

Больных разделили на 3 группы по диагнозу, способу введения Гепона и его дозировке:

- I группа (n = 21) – больные проктитом. Гепон назначали в виде свечей, по 1 свече через день, на курс лечения 4 свечи;
- II группа (n = 5) – больные проктитом. Гепон назначали в виде свечей, по 1 свече ежедневно в течение 7 дней;
- III группа (n = 10) – больные проктосигмоидитом. Гепон назначали в микроклизмах по 0,002 г ежедневно в течение 7 дней.

На время лечения Гепоном базисные препараты отменяли. После окончания лечения Гепоном всех больных вновь переводили на лечение препаратами 5-АСК и кортикостероидами для местного применения.

До лечения Гепоном и через 7 дней после его окончания исследовали иммунный статус методами

Рис. 1. Индекс тяжести (активности) ЯК у больных проктосигмоидитом и проктитом

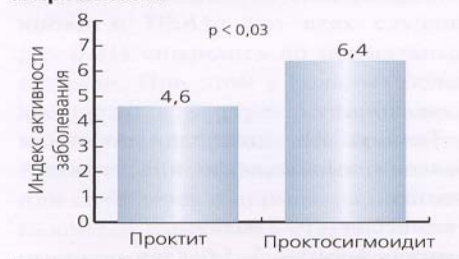


Рис. 2. Изменение активности ЯК у больных проктитом на фоне лечения Гепоном

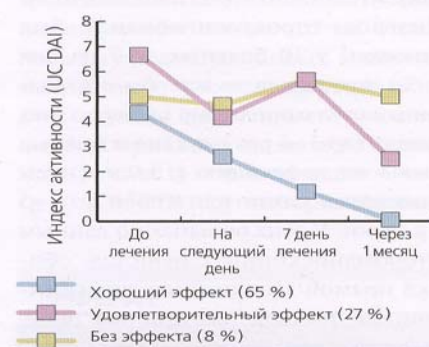
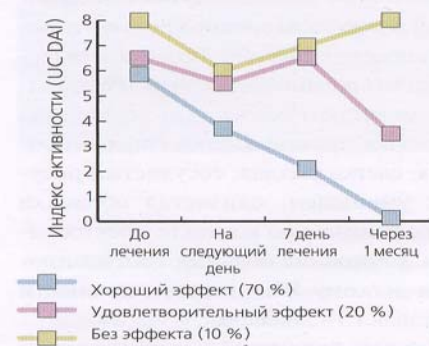


Рис. 3. Изменение активности ЯК у больных проктосигмоидитом на фоне лечения Гепоном



проточной цитометрии, хемилюминесценции и иммунодиффузии. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по интенсивности фагоцитоза меченых флюоресцеином *E. colic* последующей оценкой результатов путем проточной цитометрии. Реакции нейтрофилов на опсонизированный зимозан и ФМА (форбол-миристинат-ацетат) оценивали по хемилюминесценции клеток.

## Результаты исследования

У 24 из 26 больных, составлявших I и II группы (92 %), после применения первой свечи с Гепоном наблюдался положительный клинический эффект, который заключался в исчезновении ложных позывов и уменьшении примеси крови в стуле (табл. 1, рис. 2).

Этот результат сохранялся при продолжении лечения у 17 из 24 больных. У 10 из них констатировали клиническую ремиссию, у 7 – клинико-эндоскопическую ремиссию. У 7 из 24 больных при продолжении лечения свечами с Гепоном произошел возврат к прежнему состоянию. Из этих 7 пациентов у 4 удалось добиться клинической ремиссии ЯК, продолжив

лечение месалазином в дозе 1 г/сут (свечи Салофальк в течение 1 месяца сразу после окончания лечения свечами Гепон). У остальных 3 больных не удалось добиться ремиссии, несмотря на продолжение лечения месалазином в течение 1 месяца, а в дальнейшем свечами с преднизолоном в дозе 0,02 г/сут в течение еще 1 месяца. У этих пациентов констатировали сохранение хронического непрерывного течения ЯК.

У 2 из 26 больных I и II групп (8%) на фоне применения свечей с Гепоном наблюдалось отчетливое ухудшение, которое выразилось в учащении стула и ложных позывов с 2–4 до 7–10 раз в сутки и в увеличении примеси крови в кале. При этом активизировался воспалительный процесс по эндоскопическим данным (с 3–6 до 4–8 баллов) и по клинико-биохимическим признакам (снижению содержания гемоглобина, уменьшению числа эритроцитов, лейкоцитозу со сдвигом формулы влево, повышению СОЭ и уровня фибриногена). Сразу после ухудшения Гепон отменили и возобновили лечение свечами с преднизолоном или свечами Салофальк. В дальнейшем у этих больных наступило улучшение.

При сравнении эффектов Гепона в группах I и II существенные различия не выявлены. Из этого можно заключить, что обе схемы лечения одинаково эффективны.

В III группе у 9 из 10 больных (90 %) с проктосигмоидитом, получавших Гепон в микроклизмах, отмечалось улучшение по клиническим и эндоскопическим данным (табл. 2, рис. 3).

У 2 из этих 9 больных эффект Гепона был кратковременным (только после первой микроклизмы), а затем симптомы ЯК вновь усиливались. После прекращения лечения Гепоном этим двум пациентам назначили микроклизмы с гидрокортизоном (0,125 г/сут) и свечи с преднизолоном (0,02 г/сут), что через 1 месяц привело к ремиссии ЯК. У 7 из 9 больных положительный эффект микроклизм с Гепоном оказался стабильным: клинические и эндоскопические проявления ЯК отсутствовали как через 7 дней, так и через 1 месяц после завершения лечения Гепоном. При этом у 6 пациентов зарегистрировали индекс активности 0 баллов и у одного больного – 1 балл. У 1 из 10 пациентов с проктосигмоидитом лечение Гепоном не привело к каким-либо положительным или отрицательным результатам.

## Изменения иммунного статуса при лечении Гепоном

Исходный иммунный статус больных ЯК характеризовался значительными изменениями в популяциях НК-клеток и цитолитических CD8+ Т-клеток.

**НК-клетки.** У всех больных, включенных в исследование, общее число НК-клеток было в пределах допустимых значений ( $15 \pm 4$  %;  $348 \pm 219$  клеток/мкл). Вместе с тем был выявлен целый ряд изменений в этой клеточной популяции, в частности изменилось содержание вариантов НК-клеток. Несмотря на массовую активацию НК-клеток, их цитолитическая функция была явно ослаблена. Число НК-клеток, содержащих перфорин, было ниже нормы у 47 % больных ЯК. Реакция НК-клеток, по-видимому, достигла фазы истощения (декомпенсации), как это всегда происходит в ходе очень продолжительных, но безуспешных защитных реакций иммунной системы.

**CD8+ Т-клетки.** Популяция CD8+ Т-клеток у больных ЯК характеризовалась гиперплазией, активацией и дифференцировкой в эффекторные клетки, в частности в цитолитические Т-клетки. Среднее содержание CD8+ Т-клеток в периферической крови составило 28 % ( $648$  клеток/мкл). У 35 % больных число CD8+ Т-клеток превышало верхнюю границу нормы ( $K = 1,17$ ). Популяция CD8+ Т-клеток была явно активирована. Об этом свидетельствовала усиленная экспрессия активационных молекул на поверхности CD8+ Т-клеток. Так, у 59 % больных было существенно повышено содержание активированных CD8+ Т-клеток, экспрессирующих HLA-

Таблица 1. Изменения индекса активности ЯК на фоне лечения Гепоном у больных I и II групп

Срок наблюдения	Индекс активности ЯК ( $M \pm m$ )
До лечения	$4,96 \pm 0,2$
2-й день лечения	$3,19 \pm 0,2$
7-й день лечения	$2,73 \pm 0,3$
1 месяц после лечения	$1,19 \pm 0,3$

Примечание.  $P_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ,  $p_{2-4} < 0,001$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ .

Таблица 2. Изменения индекса активности ЯК на фоне лечения Гепоном у больных III группы

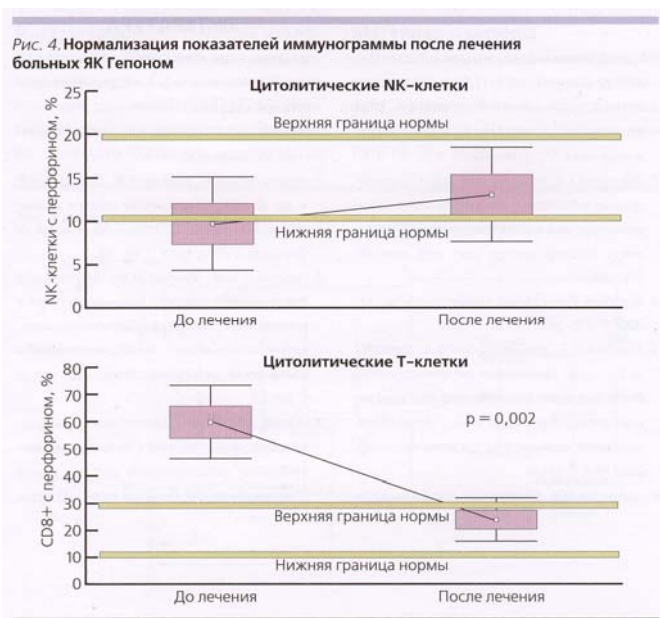
Срок наблюдения	Индекс активности ЯК ( $M \pm m$ )
До лечения	$6,2 \pm 0,32$
2-й день лечения	$4,3 \pm 0,54$
7-й день лечения	$3,5 \pm 0,75$
1 месяц после лечения	$1,6 \pm 0,86$

Примечание.  $P_{1-2} < 0,01$ ,  $p_{1-3} < 0,002$ ,  $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ,  $p_{2-4} < 0,01$ ,  $p_{3-4} < 0,05$ .

DR. Усиленная экспрессия рецептора интерлейкина-2 (CD25) доказывала активацию CD8+ Т-клеток у 47 % больных, а одновременная экспрессия молекул CD45RA и CD45RO свидетельствовала об активации CD8+ Т-клеток у 44 % пациентов.

Активация CD8+ Т-клеток у больных ЯК сопровождалась дифференцировкой этих клеток в полноценные клетки-эффекторы. Дифференцировка проявлялась сбрасыванием молекул CD28 с поверхности CD8+ Т-клеток у 50 % больных ЯК переходом "наивных" CD8+45RA+ Т-клеток в CD8+45RO+ Т-клетки "памяти" у 31 % пациентов. Превращение в полноценные клетки-эффекторы подтверждалось возросшим содержанием цитолитических CD8+ Т-клеток с перфорином у 41 % больных.

Сравнение показателей иммунного статуса до и после лечения Гепоном показало, что у 67 % больных после лечения увеличивается число цитолитических НК-клеток, содержащих перфорин. В результате терапии Гепоном изменялся и состав популяции цитолитических CD8+ Т-клеток, содержащих перфорин. У всех больных с патологически повышенным содержанием цитолитических CD8+ Т-клеток с перфорином (более 100 цитолитических CD8+ Т-клеток/мкл или более 25 % цитолитических CD8+ Т-клеток от общего числа CD8+ Т-клеток) их число после лечения уменьшалось. У больных с исходно нормальным содержанием цитолитических CD8+ Т-клеток с перфорином число таких клеток после лечения не изменялось (рис. 4).



## Выводы

1. У 30 из 36 больных ЯК (83,3 %) лечение Гепоном позволило добиться клинко-эндоскопического улучшения и преодолеть резистентность к базисным противовоспалительным препаратам.
2. После лечения Гепоном существенно увеличивается популяция цитолитических НК-клеток, содержащих перфорин. Напротив, патологически повышенный уровень содержания цитолитических CD8+ Т-клеток в результате лечения снижается, приближаясь к нормальным значениям.
3. Иммуномодулятор Гепон может быть использован при хронических дистальных формах ЯК (проктите, проктосигмоидите) в качестве дополнительного средства в комплексном лечении.

## Литература

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М., 2001. 22 с.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.П., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998. 483 с.
3. Белоусова Е.А. Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: клиническая характеристика и возможности прогнозирования // Автореф. диссерт. докт. мед. наук. М., 2002. 38 с.
4. Воробьев Г. И. Основы колопроктологии. М., 2001 С. 236–261
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Фирсакова В. Ю. и др. Применение иммуномодулятора Гепон в лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003 № 3. С. 17–20.
6. Лора некая И. Д. Клинические формы неспецифического язвенного колита и их морфологическая и иммунологическая характеристика // Диссерт. канд. мед. наук. М., 1983. 173 с.
7. Логинов А.С, Парфенов А.И. Болезни кишечника. М., 2000. 32 с.
8. Новокшенова А.А., Учайкин В.Ф., Соколова Н.В. и др. Биоценозсберегающая терапия инфекционных заболеваний кишечника у детей // Фарматека. 2004. № 13. С. 85–88.
9. Парфенов А. И., Ручки на И.Н., Атауллаханов Р. И. Активатор местного иммунитета Гепон в комплексной терапии дисбиотических нарушений кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 3. С. 66–69.
10. Халиф И.Л. Иммунодиагностика и иммуно-корректирующая терапия у больных воспалительными заболеваниями толстой кишки (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) // Дисс. докт. мед. наук. М., 1993. 229 с.
11. Aranda R, Horgan K. Immunosuppressive drugs in treatment of inflammatory bowel disease. Semin Gastrointest Dis 1998;9:29.
12. Gibson PR. Clinical Immunotherapeutics 1994; 2(2):134–60.
13. Hanauer SB. Prog Inflamm Bowel Dis 1994; 15:1–6.
14. Jenkins D, Goodall A, Scott BB. Gut 1990;31: 426–30.
15. Kirsner JB. Inflammatory bowel disease, ED. by 5 th edition, 2000, p. 800.
16. Rachmulewitz D. In: D.Rachmulewitz ed., 5 International Symposium on Inflammatory Bowel Diseases; Kluwer Academic Publishers, 1997, p. 227–32.
17. Targan SR, Shanahan F. Inflammatory bowel diseases from bench to bedside, 1994, p. 795.