

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ



Хамрабаева Феруза Ибрагимовна

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

ЖИГАР КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШДА ПЛАЗМА ЎРНИНИ БОСУВЧИ ДОРИЛАРНИНГ САМАРАДОРЛИГИ

Хамрабаева Феруза Ибрагимовна

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

EFFICIENCY OF PLASMA-SUBSTITUTING DRUGS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LIVER DISEASES

Khamrabaeva Feruza Ibragimovna

Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: kh.feruza@yandex.ru

Резюме. Сурункали вирусли гепатит билан оғриган беморларда плазма ўрнини босувчи дори воситаси (сорбит ва натрий лактат) самарадорлигини ўрганиш учун сурункали вирусли гепатит билан оғриган 60 нафар бемор текширилди, улардан 2 гуруҳ: 35 нафар беморга плазма ўрнини босувчи терапия буюрилди. Базис терапия фонида 25 нафар бемор фақат базис терапия олган. Беморларда анъанавий лаборатор текширувлардан ташиқари, махсус иммунологик ва биокимёвий таҳлиллар ўтказилди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, препарат яхши чидамликка эга, иммунологик кўрсаткичларни яхшилайди, жигарнинг антитоксик ва оқсил синтезловчи функцияларини оширади, бу эса эндоген ва инфекцион токсикоз синдромларининг сезиларли даражада пасайишига олиб келади.

Калим сўзлар: сурункали гепатит, плазма ўрнини босувчи препаратлар, эндоген интоксикация, циклик нуклеотидлар, ўрта молекуляр пептидлар.

Abstract. In order to study the effectiveness of plasma-substituting drug (sorbitol and sodium lactate) in patients with chronic viral hepatitis, 60 patients with CVH were examined, of which 2 groups were composed: 35 patients were prescribed plasma-substituting drug against the background of basic therapy, 25 patients received only basic therapy. Along with generally accepted laboratory tests of patients, special immunological and biochemical tests were performed. Studies have shown good tolerability of the drug, improved immunological parameters, increased anti-toxic and protein-synthesizing function of the liver, which led to a more significant reduction in the severity of syndromes of endogenous and infectious toxicosis.

Key words: Chronic hepatitis, plasma-substituting drugs, endogenous intoxication, cyclic nucleotides, medium molecular peptides.

Введение. За последние годы отмечается неуклонный рост патологии гепатобилиарной системы, включая вирусные гепатиты (ВГ) [2, 11, 12]. Установлено, что наличие ВГ, которые нередко трансформируются в хронические гепатиты (ХГ), осложняет протекание многих других заболеваний, неблагоприятно влияет на протекание послеоперационного периода [2, 11, 12]. Поэтому перспективным и необходимым следует считать дальнейшее усовершенствование методов патогенетического лечения и медицинской реабилита-

ции во время диспансерного наблюдения пациентов, которые болели ВГ. Комплексное лечение ХВГ включает два основных направления: этиотропную и патогенетическую терапию.

Этиотропная терапия применяется при вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения и направлена на подавление репликации вируса, вызвавшего заболевание, и его элиминацию.

Непременным условием успеха патогенетической терапии является строгая индивидуализа-

ция ее программы с учетом тяжести болезни, возраста, наличия отягощающих факторов. Это общее правило полностью распространяется на лечение больных вирусными гепатитами. Не менее важным условием является возможно раннее начало лечения, что дополнительно обосновывает первостепенное значение первичной предварительной диагностики вирусных гепатитов и госпитализации больных по назначению. Во многих странах мира больных острыми вирусными гепатитами в своей массе оставляют для лечения на дому, госпитализируют только наиболее тяжелых, преимущественно с фульминантным течением, кровотечениями и другими осложнениями. Такая практика заведомо задерживает раннее начало адекватной терапии, исключает возможность превентивной терапии, направленной на предупреждение хронизации. Селекция тяжелых больных определяет крайне высокую больничную летальность. В программе патогенетической терапии принято разграничивать базисную терапию; под которой понимают комплекс мероприятий, не связанных с применением медикаментов, и неспецифическую лекарственную терапию.

Цель исследования – оценить эффективность плазмозамещающего препарата (активными веществами являются сорбитол и натрия лактат) у больных с хроническими вирусными гепатитами.

Материал и методы исследования. Было обследовано 60 больных ХВГ, которые составили 2 группы: пациентам (35) 1- основной группы был назначен плазмозамещающего препарата (200 мл., внутривенно, капельно № 8-10) на фоне базисной терапии, пациенты (25) же, 2-сравнительной группы получали только базисную терапию.

Наряду с общепринятыми лабораторными исследованиями больных проводили специальные иммунологические и биохимические тесты. Определяли содержание Т-, В-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, Т-супрессоров/киллеров с помощью цитотоксического теста [18] с применением моноклональных антител классов CD3+, CD22+, CD4+, CD8+. Выраженность аутоиммунных реакций к липопротеиду печени человека оценивали по реакции торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ) во время проведения капиллярного теста [22]. Уровень циркулирующих иммунных комплексов определяли путем преципитации в 2%, 3,5% и 6% растворах полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 дальтон по Digeon D и соавторам в модификации [19] с выделением фракций высоко-, средне- и низкомолекулярных комплексов. Среди показателей естественной антиинфекционной резистентности исследовали уровень лизоцима в сыворотке крови [8]. Выраженность синдрома эндогенной («метаболической»)

интоксикации оценивали по уровню пептидов средней молекулярной массы — ПСММ [10] и активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6]. Состояние системы антиоксидантной защиты исследовали путем определения активности её основных ферментов — каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), путем спектрофотометрии[21]. Изучали содержание циклических нуклеотидов (ЦН) — цАМФ и цГМФ, а также уровень простагландинов (ПГ) классов E_2 и F_{2a} .

Результаты и обсуждения. Установлено, что включение в курс лечения больных ХВГ реосорбилакта способствовало более быстрому улучшению клинико-лабораторных данных, нормализации иммунных показателей, состояния системы антиоксидантной защиты, снижению уровня ПОЛ и восстановлению энергетического гомеостаза у большинства больных, чем в группе сравнения.

Во время лечения реосорбилактом более эффективно снижался уровень ПСММ и ЦН и быстрее нормализовалось соотношение цАМФ/цГМФ и простагландинов E_2/F_{2a} по сравнению с больными, которые получали только базисную терапию. Так, уровень ПСММ у больных, на фоне лечения реосорбилактом, уже на 7-й день лечения существенно снизился и составлял в среднем $0,66 \pm 0,04$ г/л ($p < 0,001$), тогда как у пациентов в группе сравнения, его нормализация происходила в среднем к концу 2 недели лечения. Наряду с этим наблюдалось существенное снижение уровня метаболитов ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК). Установлено обновление активности ферментов системы антиоксидантной защиты (каталазы и СОД) у 84,9% пациентов 1 группы, когда в группе сравнения эти показатели имели тенденцию к нормализации лишь у 62,4% пациентов.

В динамике лечения у большинства больных ХВГ отмечено снижение уровня концентрации как цАМФ и цГМФ. У больных 1 группы зафиксировали тенденцию к нормализации уровней ЦН, цАМФ и цГМФ, что подтверждает выраженный мембраностабилизирующий и антиоксидантный эффекты реосорбилакта, чего не наблюдалось в группе сравнения.

Наряду с этим у большинства больных ХВГ, к концу лечения отмечалась положительная динамика многих иммунологических показателей (повышение уровня Т-лимфоцитов и Т-хелперов/индукторов, снижение уровня циркулирующих иммунных средне- и низкомолекулярных комплексов), свидетельствующих о снижении интенсивности иммунокомплексных и аутоиммунных реакций.

Таблица 1. Динамика биохимических показателей у больных ХВГ

Показатель	До лечения	Группа сравнения (базисная терапия)	Основная группа (базисная терапия) + реосорбилакт)
СМ, г/л	2,08±0,16	1,05±0,2***	0,72±0,2***
МДА, мкмоль/л	8,85±0,3	5,43±0,23*	4,14±0,4***
ДК, мкмоль/л	19,6±0,55	8,64±0,3**	6,22±0,2***
ПГЕ, %	9,4±0,2	4,2±0,2**	3,4±0,2***
КТ, МО/мгНЬ	320±12	348±10*	329±12
СОД, МО/мгНЬ	17,2±1,6	23,5±1,1*	26,2±0,3**
ПГЕг, нг/мл	5,8±0,3	2,9±0,2**	2,2±0,3*
нгF2а, нг/мл	2,4±0,15	1,6±0,1**	1,23±0,12*
ПГЕ2/ПГР2а	2,42±0,14	1,18±0,2***	1,79±0,08*
цАМФ, нмоль/л	34,5±1,2	15,1±1,4**	13,2±1,4***
цГМФ, нмоль/л	12,6±0,7	4,9±0,9**	3,7±0,2***
цАМФ/цГМФ	2,7±0,4	3,08±0,2**	3,56±0,1**

Примечание: Достоверность отличий между показателями в группах до и после лечения: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$.

Таблица 2. Динамика иммунологических показателей у больных ХВГ

Показатель	До лечения	Группа сравнения (базисная терапия)	Основная группа (базисная терапия) + реосорбилакт)
CD3+, %	51,6±2,1	58,8±2,3	70,2±2,2*
10а/л	0,83±0,04	1,0±0,04	1,26±0,04**
CD4+, %	30,6±0,7	38,1±1,3	43,3±0,4***
10а/л	0,49±0,01	0,65±0,02	0,78±0,03**
CD8+, %	22,9±0,8	22,4±0,8	22,2±1,2
10а/л	0,37±0,01	0,38±0,01	0,4±0,02
CD4/CD8	1,34±0,05	1,7±0,04	1,95±0,05**
ФАМ: ФИ	14,0±0,8	18,8±1,9	26,5±1,8***
ФЧ	1,8±0,09	2,6±0,15	3,8±0,22***
ИА	12,3±0,8	13,8±1,1	19,3±0,5***
ИП	10,1±0,7	12,9±0,6	22,6±1,6***
МИРГМЛз:			
ТА	0,37±0,05	0,89±0,02***	1,12±0,05***
ЛПЛ	0,44±0,03	0,96±0,02***	1,16±0,04***
АПЖ	0,63±0,05	9,99±0,03***	1,11±0,02***
ЦИКобщ., г/л	4,21±0,16	3,68±0,21	2,22±0,15**
Высокомолекулярные %	24,8±2,2	34,1±2,1	51,0±1,9*
г/л	1,04±0,09	1,25±0,08	1,13±0,02**
Среднемолекулярные, %	40,4±2,2 33,5	40,4±2,2	30,4±1,8**
г/л	1,82±0,111	1,49±0,08	0,65±0,04***
Низкомолекулярные, %	31,9±1,7	25,5±2,0	18,6±1,2**
г/л	1,35±0,07	0,94±0,07	0,44±0,04***

Примечание: Достоверность отличий между показателями в группах до и после лечения: : * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$.

Вместе с тем выявлено ускоренную нормализацию иммунорегулирующего индекса CD4/CD8 у больных 1 группы ($2,03 \pm 0,03$ $p > 0,05$). Подробный анализ проведенных исследований выявил, что реосорбилакт, у пациентов с ХВГ. К тому же, одновременное назначение реосорбилакта выраженно

стимулировал факторы природной резистентности к инфекциям и иммунологические показатели, способствовал повышению антитоксичной и белково-синтезирующей функции печени, что обуславливало более существенное снижение выраженности синдромов эндогенного и инфекционного токсикоза. Необходимо также отметить, что состояние больных 1 группы, улучшилось на 4-5-й день лечения (в среднем на $3,5 \pm 0,2$ суток), чем у пациентов группы сравнения, где данная тенденция наблюдалась к концу первой недели. Показательно, что в ряде случаев не было нужды в противорецидивизирующей терапии в течение года диспансерного наблюдения для предупреждения обострения ХВГ, что свидетельствовало о достижении стойкой клинико-лабораторной ремиссии, которую отмечали на 10-15% чаще, чем в случае применения терапии без реосорбилакта.

Данные относительно эффективности реосорбилакта в комплексной терапии больных ХВГ представлены в таблицах 1 и 2.

Опираясь на проведенные клинические исследования можно утверждать, реосорбилакт хорошо переносится больными и в процессе исследования не отмечено нежелательных побочных реакций вследствие применения препарата. Таким образом, реосорбилакт можно рассматривать перспективным препаратом для широкого применения в лечении пациентов не только ХВГ, но и при других заболеваниях с инфекционным генезом — для уменьшения интоксикации, коррекции кислотно-основного состояния, улучшения микроциркуляции, а также как, противовоспалительное, антиоксидантное и иммунокорректирующее средство.

Литература:

1. Бабак О.Я. (2009). Хронические гепатиты. Блиц-Принт АО «Изд-во «Блиц-Информ», Киев, 208 с.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. (2013). Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб. дело, 3: 33-36.
3. Дорофейчук В.Г. (1968). Нефелометрический метод определения лизоцима. Лаб. дело, 1: 28-30.
4. Малеев В. В., Сологуб Т. В., Наровлянский А. Н. Хронический гепатит С: возможности и перспективы комплексной терапии. Вест СПбГМА им. И. И. Мечникова 2008; 3: 28: 37—41.
5. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. др. (2001). Способ определения «средних молекул». Лаб. дело, 10: 13-18.
6. Подымова С.Д. (1998). Болезни печени. Руководство для врачей. 3-е изд., Медицина, Москва, 704 с.
7. Семеняко Н. А. Клинико-морфологическая и иммуносерологическая характеристика малосимптомных форм HCV-инфекции. Автореф дисс. ... к. м. н. СПб.: 2009; 22.
8. Скалга И.М. Патология печени сочетанного вирусного и алкогольного генеза, изд-во ЛГМУ, Харьков — Луганск, 2017, 154 с.
9. Фролов В.М., Пересадин Н.А. (2009). Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных. Лаб. дело, 6: 71-72.
10. Фролов В.М., Бойченко П.К., Пересадин Н.А. (2000). Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных. Врачебное дело, NS6: 116-118.
11. Mascolini M. HIV, HBV and HCV in Europe: border crossing and buried tombs. IAPA 2005; II: 12: 386—403.
12. Cornberg M., Deterding K., Manns M. Present and future therapy for hepatitis C virus. Expert Rev Anti Infect Ther 2006; 4: 5: 781—793.
13. Cjeruldsen S., Loge J. H., Myrvang B. Drug addiction in hepatitis C patient leads to a lower quality of life. Nord J Psychiatry 2006; 60: 2: 157—161.
14. Malyszczak K., Inglot M., Pawlowski X. Depressive symptoms during treatment with interferon for HCV infection. Psychiatr Poland 2016; 40: 4: 799—808.
15. Nacamura T. Retinopathy during interferon treatment in combination with ribavirin for chronic hepatitis C. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2015; 109: 748—752.
16. Ozkan M., Corapcioglu A., Bakioglu I. et al. Psychiatric morbidity and its effect on the quality of life in patients with chronic hepatitis C. Int J Psychiatry 2006; 36: 3: 283—297.
17. Taliani G., Ruccin P., Biliotti E. Therapy expectations and physical comorbidity affect on quality of life in chronic hepatitis C virus infection. J Viral Hepatology 2017; 14: 12: 875—879.
18. Bizolon T. Triple antiviral therapy with amantadin for IPN-ribavirin non-responders with recurrent posttransplantation hepatitis C. Transplantation 2005; 15: 325—329.
19. Brok J. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Arch Intern. Med 2005; 165: 2206—2212.
20. Laursen A., Vilstrup H. Treatment of chronic hepatitis C — ribavirin plus interferon. An analysis of

a systematic Cochrane review. Ugeskr Laeger 2016; 168: 48: 4209—4212.

21. Balan V., Rosati M., Anderson M., Rakela J. Successful treatment with novel triple drug combination consisting of interferon-gamma, interferon alfacon-1, and ribavirin in a nonresponder HCV patient to pegylated interferon therapy. Dig Dis Sci 2006; 51: 5: 956—959.

22. Katayama K., Kasahara A., Sasaki Y. Immunological response to interferon-gamma priming prior to interferon alpha treatment in refractory chronic hepatitis C in relation to viral clearance. J Viral Hepat 2001; 8: 3: 180—185.

23. Musch E., Hogemann B., Gerritzen A. Phase II clinical trial of combined natural interferon-beta plus recombinant interferon-gamma treatment of chronic hepatitis B. Hepatogastroenterology 2008; 45: 24: 2282—2294.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Хамрабаева Ф.И.

Резюме. Для изучения эффективности плазмозамещающего препарата (сорбита и лактата натрия) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом было обследовано 60 пациентов с хроническим вирусным гепатитом, из которых 2 группы: 35 пациентам была назначена плазмозамещающая терапия. На фоне базисной терапии 25 пациентов получали только базисную терапию. Помимо традиционных лабораторных исследований пациентов, были проведены специальные иммунологические и биохимические анализы. Исследования показали, что препарат обладает хорошей переносимостью, улучшил иммунологические показатели, повысил антитоксическую и белоксинтезирующую функции печени, что привело к значительному снижению выраженности синдромов эндогенного и инфекционного токсикоза.

Ключевые слова: хронический гепатит, плазмозамещающие препараты, эндогенная интоксикация, циклические нуклеотиды, пептиды средней молекулярной массы.