

## Ефективність протекфлазиду в комплексній терапії хронічного гепатиту токсичного генезу та його імунокоригуюча дія

Л.М. Віннікова, В.О. Терьошин

*Луганський державний медичний університет,  
відділ екологічної генетики та імунології Українського  
наукового центру медичної генетики АМН України,  
Алчевська міська лікарня*

В Україні, як і в інших країнах СНД відмічається суттєве зростання числа осіб, які страждають на хронічні гепатити (ХГ), що пов'язують, в першу чергу, з високим рівнем захворюваності на вірусні гепатити, особливо В та С, які нерідко трансформуються у хронічну форму [1,3,9]. Але ж, дослідження, проведені за останні десятиріччя в умовах великих промислових регіонів України, зокрема, Донбасі, дозволяють вважати, що поряд з ХГ вірусної етіології, значну питому вагу в хронічній патології печінки мають також ХГ токсичного генезу [9]. Алчевськ (Коммунарськ) в екологічному плані вважається одним з самих забруднених міст Донбасу, що пов'язано з наявністю у центрі міста великого металургійного комбінату та коксохімічних заводів, які не мають санітарно-захисних зон. Отже, викиди з доменних пічей та коксових батарей забруднюють атмосферне повітря у місті, причому концентрація оксидів вуглецю, сірки, азоту та інших токсичних речовин в більшості випадків протягом року суттєво (в 10-15 разів) перевищує ПДК.

Встановлено, що хронічні гепатити токсичного генезу (ХГТГ) характерні не тільки для осіб, які безпосередньо зазнали дії хімічно шкідливих речовин в умовах промислового виробництва, але і для мешканців регіону в цілому, що пов'язано з негативним впливом на гепатобіліарну систему різних ксенобіотиків і їх композицій, які на значному рівні забруднюють довкілля [10]. До них відносяться відходи і викиди підприємств хімічної, коксохімічної, металургійної та гірничовугільної промисловостей, а у сільських районах - пестициди і отрутохімікати, які накопичуються в продуктах харчування і воді [2,9].

Найбільш часті ураження гепатобіліарної системи (ГБС) виникають у осіб, які мешкають в умовах великого промислового регіону, з великим рівнем забруднення довкілля хімічно шкідливими речовинами [5,11]. За даними Луганського обласного гепатологічного центру, за останні роки понад 50% випадків хронічних захворювань ГБС серед осіб, які знаходяться на диспансерному обліку, не пов'язано із ураженнями печінки вірусними агентами або алкоголем. В той же час у більшості цих пацієнтів чітко простежуються ті чи інші фактори токсичного характеру, у зв'язку з чим у них виникає ХГТГ, або ураження печінки виникають на тлі різної хронічної патології - хронічного холецистити, панкреатиту, пептичної виразки шлунку або дванадцятипалої кишки та інш. (хронічний реактивний, в тому числі хологенний гепатит). На відміну від ХГ вірусного та алкогольного генезу, хронічні захворювання печінки токсичного генезу залишаються недостатньо вивченими. Зокрема, потребує подальшого вивчення динаміка імунологічних показників у хворих на ХГТГ.

Існуючі методи лікування ХГ недостатньо ефективні, та потребують подальшого удосконалення. Виходячи з вищевикладеного, є доцільним вивчити клініко-патогенетичні особливості перебігу ХГТГ і розробити раціональні засоби лікування даної патології. В цьому плані нашу увагу привернув новий препарат вітчизняного виробництва протекфлазид.

Протекфлазид – новий український препарат, відноситься до флавоноїдних глікозидів, виділених з диких злаків *Deschani psia caespitosa* L., *Calamagrostis epigeios* L., 0,05 мл містить 2-5 мкг флавоноїдних глікозидів. Склад препарату: густина – 0,8213 г/мл, спирт 91,1%, флавоноїди/кварцетин – 0,68 г/мл, карболова кислота – 0,57 мг/мл. Препарат зареєстрований в Україні як системний противірусний засіб (реєстр. посвідч. № Р.02.01/0277 від 14.02.2001 р.), що володіє також

імуномодулюючою, адаптогенною активністю, підвищує резистентність організму до негативних факторів довкілля [3,4].

В наших попередніх дослідженнях встановлена ефективність протекфлазиду в комплексній терапії ХГ у хворих, які мешкають в великому промисловому регіоні, та його позитивний вплив на імунологічні показники [2].

**Метою** роботи було подальше визначення клінічної ефективності протекфлазиду при ХГТГ у мешканців екологічно несприятливого регіону та його впливу на стан імунітету.

### **Матеріали та методи дослідження**

Під спостереженням знаходилось 210 пацієнтів віком від 18 до 60 років, хворих на ХГ невірусної етіології, які постійно мешкали в умовах великого промислового регіону Донбасу. З них чоловіків було 113 (53,8%), жінок - 97 (46,2%). Для аналізу клінічної ефективності протекфлазиду всі спостерігаємі хворі були розподілені на дві рандомізовані групи: основну (103 осіб) та групу співставлення (107 осіб). Комплекс лікувальних засобів при загостренні ХГ включав в обох групах відповідний режим та діету (стол № 5), призначення гепатопротекторів (есенціале, сілібор, карсил), спазмолітиків при наявності тяжкості в правому підребер'ї та больового синдрому (но-шпа, папаверин та інш.), фітопрепаратів (трави сухоцвіту багнового, дерева звичайного, квітки ромашки лікарської, календули, плоди шипшини та інш.), ентеросорбентів (ентеросгель, полісорб, сілард-П). Пацієнти основної групи (103 особи) додатково до цієї терапії отримували протекфлазид, який призначали по 8-10 крапель 3 рази на день усередину протягом 30-40 діб поспіль. Диспансерний нагляд обстежених нами пацієнтів проводився протягом 1-2 років. При цьому було враховано частоту загострень, тривалість та повноту досягнутої ремісії ХГТГ.

Усім обстеженим хворим здійснювався комплекс клініко-інструментального та біохімічного обстеження для вточнення характеру і вираженості ураження печінки та жовчовивідних шляхів. Визначався рівень загального білірубіну та його фракцій, активності амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ), екскреторних ферментів (лужної фосфатази -ЛФ, гамаглутамілтранспептидази - ГГТП), показників осадкових реакцій (сулемової, тимолової), рівню холестерину та  $\beta$ -ліпопротеїдів, загального білка та білкових фракцій уніфікованими методами. Вивчалась загальна активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) та її ізоферментний спектр засобом електрофорезу в агарозному гелі з використанням приладу ПЕФ-3.

З імунологічних тестів досліджувалась загальна кількість показники клітинного імунітету: Т-, В-лімфоцитів, Т-хелперів/індукторів та Т-супресорів/кілерів. Для визначення цих показників застосовувався цитотоксичний тест [7] з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) класів CD3+ (до загальної популяції Т-клітин), CD4+(до Т-хелперів - Th), CD8+ (до Т-супресорів - Ts), CD22+(до В-клітин). Використовувались комерційні МКАТ фірми Ortho Diagnostic Systems Inc. Виразувався коефіцієнт CD4/CD8, як співвідношення Th/Ts.

Дослідження рівня ЦІК в сироватці крові здійснювалось шляхом преципітації в розчинах поліетиленгліколя (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон із застосуванням модифікаційного засобу [8]. Вміст фракцій дрібно- (<11S), середньо- (11S-19S) і великомолекулярних (>19S) імунних комплексів проводився шляхом диференційованої преципітації в 6%, 3,5% і 2% розчинах ПЕГ [8].

### **Отримані дані та їх обговорення**

Клінічна картина загострення ХГТГ у спостерігавшихся хворих характеризувалася наявністю астено-вегетативного, больового-абдомінального, диспептичного синдромів, в 30,5% випадках спостерігалась жовтяниця, а у 68,4% - субіктеричність шкіри та склер. У 74 хворих (35,2%) відмічалась наявність свербіжу шкіри, гіпербілірубінемії, високих показників ЛФ та ГГТП, суттєвого підвищення рівня холестерину та Р-ліпопротеїдів, що свідчило про наявність синдрому внутрішньопечінкового холестазу.

Біохімічні показники у обстежених хворих характеризувались помірною гіпербілірубінемією, гіпертрансфераземією, підвищенням тимолової проби, загальної активності ЛДГ та вмісту фракцій ЛДГ4+5. У пацієнтів з наявністю холестатичного синдрому підмічались підвищений рівень холестерину і  $\beta$ -ліпопротеїдів в сироватці крові, значне зростання активності екскреторних ферментів: ЛФ і ГГТП. За даними УЗД органів черевної порожнини у всіх хворих виявлені гепатомегалія, у 97 (46,2%) - нерівномірність луногенної структури паренхіми печінки, у 145 (69,0%) - потовщення стінок жовчного міхура, у 103 хворих (50,7%) наявність в його просвіті мікролітів, детриту, у 95 (45,2%) - деформації жовчного міхура спайками або перетинками.

В результаті проведених досліджень встановлено, що протезфлазид оказує сприятливий вплив на клінічні показники у хворих на ХГ пацієнтів, що проявилось більш швидкою ліквідацією астено-вегетативного та больового абдомінального синдрому, жовтяниці. В цілому, під впливом проведеного лікування у хворих основної групи на  $4,8 \pm 0,3$  дня раніше зникла жовтяниця шкіри і склери, на  $5,2 \pm 0,3$  дня - астеничні проявлення (слабкість, нездужання, підвищена притомленність). Майже у всіх пацієнтів основної групи зникли гіркота і сухість в роті, диспептичні скарги, дещо скоротились розміри печінки. Позитивна динаміка щодо вивчаємих симптомів свідчила про зменшення вираженості запального процесу в печінці і жовчовивідних шляхах. У хворих основної групи мала місце більш виражена тенденція до нормалізації біохімічних показників, зокрема рівня білірубину та активності амінотрансфераз, рівня тимолової проби.

Імунний стан спостерігаємих пацієнтів з загостреннями ХГГ характеризувався Т-лімфопенією, дизбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно за відносним супресорним варіантом, що документувалось зниженням коефіцієнту CD4/CD8. Це свідчило про розвиток у більшості обстежених хворих на ХГ вторинного імунодефіцитного стану. У хворих, які отримали протезфлазид, поряд з його позитивним впливом на клініко-біохімічні показники, відмічалось покращення імунних показників, зокрема, ліквідувалась Т-лімфопенія, збільшилась кількість Th (CD4+) при вихідно зниженому їх рівні (табл. 1).

**Таблиця 1**

**Вплив протезфлазиду на показники клітинного імунітету у хворих на ХГГГ ( $M \pm m$ )**

Показники	Основна група (n=103)		Група співставлення (n=107)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
CD3 <sup>+</sup> , % 10 <sup>9</sup> /л	51,6±2,1 0,83±0,04	70,2±2,2*** 1,26±0,04**	51,1±2,0 0,82±0,03	58,8±2,3* 1,0±0,04*
CD4 <sup>+</sup> , % 10 <sup>9</sup> /л	30,5±0,7 0,49±0,01	43,3±1,8** 0,78±0,03**	31,3±0,8 0,5±0,01	38,1±1,3* 0,56±0,02
CD8 <sup>+</sup> , % 10 <sup>9</sup> /л	22,9±0,8 0,37±0,01	22,2±1,2 0,4±0,02	22,6±0,9 0,36±0,01	22,4±0,8 0,38±0,01
CD8 <sup>+</sup> , % 10 <sup>9</sup> /л	20,1±1,5 0,24±0,02	22,1±1,9 0,38±0,04	20,2±1,3 0,25±0,03	21,8±1,5 0,37±0,02
CD4/CD8	1,33±0,05	1,95±0,05**	1,38±0,04	1,7±0,04**

**Примітка:** в табл. 1 та 2. Р вчислено між показниками до та після лікування; \*P<0,05, \*\* -0,01; \*\*\* -P<0,001.

Як слідчить з таблиці, у хворих на ХГГГ, які отримали протезфлазид вміст Th у крові підвищився у 1,4 рази, а абсолютна кількість Th-лімфоцитів - в 1,6 рази. В групі співставлення кратність зростання рівня Th склала всього 1,2 рази. Таким чином, має місце суттєве зростання рівня Th-лімфоцитів під впливом протезфлазиду у хворих на ХГГГ.

Таким чином, у хворих групи співставлення, які отримували тільки загально прийняті засоби, в більшості випадків зберігались суттєві зсуви імунологічних показників - зниження загальної кількості Т-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, дизбаланс субпо-пуляційного складу Т-клітин, що свідчить про збереження вторинного імунодефіциту, переважно за відносно супресорним варіантом.

Встановлено, таокож, позитивний вплив протезфлазиду на деякі показники гуморального імунітету у хворих на ХГГГ (табл. 2).

**Вплив амізону на показники гуморального імунітету  
у хворих на ХТГ (M±m)**

Показники	Основна група (n=103)		Група співставлення (n=107)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЦІК г/л	4,21±0,16	2,48±0,15	4,32±0,15	3,68±0,21**
ІК >19S, %	24,8±2,2	45,5±1,9	25,6±2,5	34,1±2,1**
г/л	1,04±0,09	1,13±0,05	1,11±0,11	1,25±0,08*
(11S-19S), %	43,3±2,5	32,9±1,8	45,1±2,3	1,95±0,1
г/л	1,82±0,11	0,82±0,04		40,4±2,2* 1,49±0,08*
(<11S), %	31,8±1,7	21,6±1,6	29,3±1,8	25,5±2,0*
г/л	1,35±0,07	0,53±0,04	1,26±0,08	0,94±0,07**

Під впливом лікування протекфлазидом у хворих основної групи знижався рівень ЦІК у середньому в 1,7 разів (в групі співставлення - тільки в 1,2 рази). При цьому рівень ЦІК у хворих на ХТГ основної групи після завершення лікування протекфлазидом досягало верхньої межі норми. Відмічалась також чітка тенденція до нормалізації молекулярного складу ЦІК у хворих, які вживали протекфлазид. В групі співставлення зберегалась суттєве підвищення рівня ЦІК, переважно за рахунок найбільш патогених середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) фракцій імунних комплексів.

Диспансерний нагляд протягом року після закінчення лікування показав стійкість досягнутого клінічного ефекту у 89 (86,4%) хворих основної групи, що проявлялось у них настанням повноцінної ремісії тривалістю не менше року. Середня тривалість ремісії у останніх 14 (13,6%) пацієнтів основної групи склала 7,5±0,3 міс. В групі співставлення загострення ХГ протягом року відмічено у 36 осіб (33,6%), тобто в 2,5 рази частіше. При цьому середня тривалість ремісії у реконвалесцентів в групі співставлення склала 3,8±0,6 міс, тобто була на 3,7 міс коротше, ніж у хворих основної групи. Повноцінна клініко-біохімічна ремісія була досягнута у 63 пацієнтів (58,9%) групи співставлення, тобто в 1,5 разів рідкіше, ніж в основній групі.

Отримані дані дозволяють вважати доцільним та перспективним включення протекфлазиду до комплексної терапії ХГТГ у хворих, які мешкають в умовах великого промислового регіону.

### Література

1. Балаян М.С., Михайлов М.І. Вірусні гепатити. – Львів: Вид-во ЛДМУ, 2000. – 572 с.
2. Краснова С.П. Клинико-патогенетическое обоснование использования комбинации эрбисола и протекфлазида в лечении больных с хронической патологией органов пищеварения //Український медичний альманах. – 2002. –Том 5, № 5. – С 11-15.
3. Крючко Т.А., Несина И.Н. Эффективность применения протекфлазида в комплексной терапии детей с хроническим гепатитом //Имунологія та алергологія. – 2002. - № 4. – С. 38-40.
4. Матяш В.І., Власик Т.Л., Шевчук В.Б. и співавт. Застосування нового противірусного препарату протекфлазиду в лікуванні гепатиту С // Труды VI с'їзду інфекціоністів "Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хвороби" .- Одеса.- 2002.- С.326.
5. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей.- 3-е изд.- М.: Медицина, 1998. - 704 с.
6. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение //Лаборат. дело.- 1986.- № 3.- С. 159 – 161.
7. Фролов В.М., Пересадин Н.А. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета // Лаборат. дело.- 1989.- № 6.- С. 71 – 72.
8. Фролов В.М., Бойченко П.К., Пересадин Н.А. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачеб. дело. – 1990. - № 6. – С. 116 – 118.
9. Фролов В.М., Богомолова Т.Н. Влияние экологически неблагоприятных загрязнений биосферы на клинико – иммунологические показатели у переболевших вирусными гепатитами, проживающих в промышленных зонах // Экология промышленного региона Донбасса. – Луганск, 1993. – С. 37 – 39.
10. Фролов В.М., Романюк Б.П., Петруня А.М. Иммунные и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция. – Луганск, 1994. – С. 63 – 93.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и жёлчных путей.- Пер. с англ. М.: Гэотар Медицина. - 1999. - 864 с.