

УДК 616.36-002.1-036.22-084
№ держреєстрації: П 6
Інв.№ _____

ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ім Л.В.ГРОМАШЕВСЬКОГО
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ



ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ІЕІХ
д.м.н. проф. О.П. Сельнікова

Селік

2003.12.02 р.

З В І Т
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ

РОЗРОБКА НОВИХ МЕТОДІВ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ВІРУСНОГО
ГЕПАТИТУ В,
В та С, В та D.
(заключний)

Керівник НДР
Головний лікар ІЕІХ д.м.н.

2003.12.02.

В. Матяш

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: звіт заключний, стор. 28, табл. 20, джерел 26.

Мета дослідження: розробка етіопатогенетичної терапії вірусного гепатиту В та С. Об'єкт дослідження – хворі на гострий та хронічний гепатит В, В+С, терапевтична ефективність протекфлазиду, плазмаферезу. Методи досліджень – клінічні, біохімічні, серологічні, статистичні.

Вперше проведено розширене дослідження етіопатогенетичної терапії новим противірусним препаратом протекфлазидом, та плазмаферезом хворих на гострий (з ускладненим перебігом) та хронічний гепатит В, В+С (всього 120 хворих). При ГГВ – (60 хворих) протекфлазид було застосовано у 20 хворих, плазмаферез у 20, комплексна терапія у 20, при ХГВ - також (60 хворих) протекфлазид було застосовано у 20 хворих, плазмаферез у 20, комплексна терапія - у 20.

Визначено, що регрес патологічного процесу з відновленням структури печінки при ускладненому перебігу гострого гепатиту В спостерігався у 80,0% хворих при застосуванні протекфлазиду впродовж 3-х місяців, у 85,0% - при застосуванні плазмаферезу впродовж 1 місяця, та у 100% - при комплексній терапії. Регрес патологічного процесу, часткове відновлення структури печінки при хронічному гепатиті В спостерігався у 70,0% хворих при застосуванні протекфлазиду впродовж 6-и місяців, у 55,0% - при застосуванні плазмаферезу впродовж 1 місяця, та у 90,0% - при комплексній терапії. Етіопатогенетична терапія протекфлазидом і плазмаферезом при гострому та хронічному гепатиті В, а також, мікст-інфекції В+С забезпечує більш швидке, відносно традиційних методів лікування, зниження цитолітичного та холестатичного синдромів, елімінацію антигенемії та вірусемії з крові, зменшення вираженості гепатаргії, відновлення функції печінки та зниження можливості хронізації патологічного процесу. Стійкий терапевтичний ефект за даними нормалізації транферазної активності, відсутністю антигенемії та вірусемії при хронічному гепатиті В спостерігався у 55,0% хворих при монотерапії протекфлазидом, та у 75,0% при комплексній терапії. В цілому, ефективність розроблених методів суттєво не поступається найсучаснішим результатам лікування закордонними препаратами, однак, вартість лікування значно нище і дозволяє застосовувати його як в стаціонарних так й амбулаторних умовах.

В процесі виконання роботи отримані нові дані щодо покращення лікування гострого та хронічного вірусного гепатиту, які ввійшли в методичні рекомендації “Гепатит С: епідеміологія, діагностика, клініка, лікування”, інформаційні листи: “Протекфлазид. Информационные материалы по свойствам и методикам применения”, “Методика застосування комплексної терапії протекфлазидом та плазмаферезом при вірусному гепатиті С”, “Методика застосування препарату протекфлазид в терапії вірусного гепатиту С.” “Методика застосування препарату протекфлазид при гострому вірусному гепатиті В.”

ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ, ЛІКУВАННЯ, ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ, ПРОТЕФЛАЗИД, ПЛАЗМАФЕРЕЗ.

З М І С Т

с.

Перелік умовних позначень	4
Вступ	5
Суть звіту	7
1. Об'єкт та методи досліджень	7
2. Оцінка терапевтичної ефективності протекфлазиду при гострому та хронічному гепатиті В	9
2.1. Терапевтична ефективність протекфлазиду при гострому гепатиті В	9
2.2. Терапевтична ефективність протекфлазиду при хронічному гепатиті В	11
3. Оцінка терапевтичної ефективності плазмаферезу при гострому та хронічному гепатиті В	14
3.1. Терапевтична ефективність протекфлазиду при гострому гепатиті В	14
3.2. Терапевтична ефективність протекфлазиду при хронічному гепатиті В	18
4. Оцінка терапевтичної ефективності протекфлазиду з плазмаферезом при гострому та хронічному гепатиті В	21
4.1. Терапевтична ефективність протекфлазиду при гострому гепатиті В	21
4.2. Терапевтична ефективність протекфлазиду при хронічному гепатиті В	24
Висновки	28
Перелік посилань	29

СПИСОК ВИКОНАВЦІВ

Головний лікар
Лікар

В. Матяш
Т. Власик

Метролог

Г. Раєвська

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ГВ	- гепатит В
ГС	- гепатит С
ГГВ	- гострий гепатит В
ХГВ	- хронічний гепатит В
АлАТц/р	– аланінамінотрансфераза цільна / розведена
АсАТц/р	- аспартатамінотрансфераза цільна / розведена
ПТІ	- протромбіновий індекс
ЦІК	- циркулюючі імунні комплекси
УЗД	- ультразвукове дослідження
ІФА	- імуноферментний аналіз
ПЛР	- полімеразноланцюгова реакція

ВСТУП

Вірусний гепатит є однією з найпоширеніших хвороб у світі. За останні десятиріччя в усіх країнах, й зокрема, в Україні, спостерігається невпинне зростання кількості хворих на вірусні гепатити В, С, Д (2,15,20,24). За попередніми даними А. Л. Гуралю, В. Ф. Марієвського в нашій країні впродовж останніх років щорічно реєструється понад 200 000 – 300 000 інфікованих вірусами гепатиту В та С.

Недостатня ефективність етіопатогенетичної терапії обумовлює високий відсоток (ВГВ 12-15%, ВГС 70–80%) зтяжненого і хронічного перебігу, здатного призвести до цирозу та гепатокарциноми (9,12,15,23). Щорічно у світі за даними ВОЗ від гепатиту та його ускладнень помирає понад 1 мільона хворих. Захворюваність на гепатит призводить до значних економічних втрат в державі, оскільки хворіють переважно люди працездатного віку, а середня вартість лікування хворого на вірусний гепатит В та С в середньому складає понад 3000 гривень. Для покращення лікування в розвинутих країнах створюються спеціалізовані центри, постійно розробляються нові противірусні препарати (переважно інтерферони та нуклеозидні похідні). Комплексне їх застосування поліпшує терапевтичний прогноз понад 40–80%, зменшуючи можливість хронізації інфекції (6,17,19, 22). На жаль, більша кількість закордонних ліків недоступна громадянам країни за їх вартістю, а застосування монотерапії відчизняним інтерфероном або індукторами інтерферону (циклоферон, аміксін та інші) не забезпечує стійкого терапевтичного ефекту у переважній кількості хворих (3,7,16). Тому доцільним є пошуки нових противірусних препаратів, комплексної асоційованої як противірусно-імуннокорегуючої, так і етіопатогенетичної терапії.

Значно менше уваги в інфектології приділяється питанням патогенетичної терапії вірусного гепатиту, незважаючи на те, що данні центрів невідкладної терапії свідчать про перспективність еферентних методів в лікуванні печінкової недостатності (1,8,10,11,21,25,26).

В 2001 році в країні розроблено і затверджено новий противірусний препарат Протефлазид з властивостями індуктора інтерферону та інгібітора протеаз ДНК у вірусомодифікованих клітинах (4,5,18). В той же час, в клініці впродовж 5 років розроблялись еферентні засоби лікування вірусного гепатиту на основі плазмаферезу, які здатні посилити терапевтичний ефект (13). Наш досвід дає можливість передбачити, доцільність комплексного застосування цієї терапії для покращення ефективності лікування гострих та хронічних гепатитів. В зв'язку з цим є доцільним цілеспрямована розробка комплексної терапії на тлі противірусного препарату та патогенетично обґрунтованих еферентних методів.

Згідно вище зазначеного НДР включала етапи роботи:

2002р– оцінка ефективності протівірусної монотерапії терапії протекфлазидом та патогенетичної терапії плазмаферезом;

2003р- оцінка ефективності комплексної терапії протекфлазидом та плазмаферезом.

2. МЕТА НДР. Розробка нових методів етіопатогенетичної терапії гепатитів В і С на основі нового лікарського препарату протекфлазиду та еферентного методу лікування - дискретного плазмаферезу.

Завдання НДР

1. Дослідити фармакотерапевтичні властивості нового вітчизняного протівірусного препарату протекфлазиду при гострих й хронічних гепатитах В,С та розробити методи його застосування.

2. Дослідити терапевтичні аспекти дискретного плазмаферезу при гострих й хронічних гепатитах В, С, та розробити методи ефективної патогенетичної еферентної терапії (особливо ускладнених та тяжких форм).

3. Розробити етіопатогенетичну терапію вірусних гепатитів В, С на тлі комплексного застосування протекфлазиду та плазмаферезу.

4. Зменшити тривалість та вартість лікування гострих та хронічних гепатитів В, С (особливо ускладнених та тяжких форм).

СУТЬ ЗВІТУ

1. ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єкт дослідження. Обстежено 120 хворих на гепатит В віком від 18 до 60 років, в т.ч., 25 - з асоціаційованою інфекцією В+С, 5 - з асоціаційованою інфекцією В+D.

Хворі розаоділялись за тривалістю перебігу: 60 - з ГГВ, 60 – з ХГВ, та за важкістю перебігу: 75 - з середньоважким, 45 – з важким перебігом.

ГГВ у 86,7% випадків характеризувався ускладненим перебігом хвороби (стійкий холестатичний та цитолітичний синдроми) на фоні супутньої патології (герпесвірусної інфекції, аутоімунних, системних процесів, гепатозів). Традиційна терапія у цих хворих була не ефективна. У 12 пацієнтів застосування інтерферону погіршило перебіг хвороби, внаслідок чого хворі були переведені в інституту, інтерферон відмінено. Екстракорпоральна терапія починала переводитись з 4-го тижня хвороби.

ХГВ у 71,4% випадків супроводжувався супутньою вірусною або системною патологією. У 35,7% хворих попередня противірусна терапія індукторами інтерферону, або інтерферонами була неефективною.

Терапевтична ефективність досліджувалась у – 120 хворих, в т.ч.:

ГГВ - 60 в т.ч. 20 – протефлазид, 20– плазмаферез, 20-комплексна терапія.

ХГВ - 60 в т.ч. 20 – протефлазид, 20– плазмаферез, 20-комплексна терапія.

Протефлазид застосовувався за сземою перші 3 дні по 5 крапель двічі на день, в послідууючому по 15 крапель двічі на день. При ГГВ препарат застосовувався переважно з 2 місяця.

Плазмаферез в дискретному режимі проводився обсягом $2,5 \pm 0,1$ мл/кг маси. Курс лікування складав до 30,0 мл/кг маси (до 60,0% ОЦП). Симптоматична терапія включала: глюкозо-сольові розчини, вітаміни, глутаргін, судинні препарати).

Методи досліджень.

А. Клінічні методи: опитування, огляд, пальпація, перкусія, УЗД печінки.

Б. Лабораторні методи.

Гематологічні показники: гемограма, білірубін, ферменти (АлАТ, АсАТ, протеїнограма (глобулинові фракції, альбумін, тімолова проба), ПТІ, фібриноген, фібринолітична активність.

Імунологічні показники (ІФА) наявність та вираженність антигенів та антитіл спектру HBsAg. HBeAg. HBcAg., анти HBeAg (IgM,IgG), анти HBcAg (IgM.IgG).

Вірусологічні показники (ПЛР в крові)

Альфа- та гама- інтерферон сировотки до лікування, та на фоні лікування було досліджено в лабораторії вірусології ІЕІХ - керівник д.б.н. С.Л. Рибалко.

Таблиця 1. Показники функціонального стану органів та систем у хворих на ГГВ при застосуванні протекфлазиду (середньостатистичні данні - 20 хворих))

Показники	До лікування (M±m)	На фоні лікування (M±m)				
		2нед. (n=20)	1міс. (n=20)	2 міс/(n=19)	3 міс. (n=18)	
Білірубін загальний	мкмоль/л	185,2 ±9,9	88,4 ±4,2	37,8 ±2,8	23,5 ±1,3	12,5 ±1,4
АлАТ ц	ммоль/л Г	6,3 ±0,8	5,9 ±0,7	1,31 ±0,2	0,78 ±0,1	0,64 ±0,02
АлАТ р	ммоль/л Г	11,5 ±1,6	6,1 ±0,5	0,7 ±0,1	0,3 ±0,03	0,1 ±0,03
АсАТ ц	ммоль/л Г	3,7 ±0,5	1,8 ±0,2	0,5 ±0,05	0,28 ±0,02	0,14 ±0,02
АсАТ р	ммоль/л Г	4,9 ±0,6	1,7 ±0,2	0,1 ±0,01	0,1 ±0,03	0,1 ±0,01
БІЛОК загальний	г/л	65,3 ±1,1	64,5 ±1,2	66,8 ±1,6	67,5 ±1,7	67,9 ±1,3
Глобуліни – альфа 1	%	4,7 ±0,3	-	5,0 ±0,3	4,9 ±0,4	5,0 ±0,1
- альфа 2	%	8,3 ±0,4	-	8,9 ±0,5	8,8 ±0,6	9,1 ±0,4
- гама	%	21,7 ±0,6	-	20,9 ±0,9	26,7 ±0,8	20,2 ±0,6
ЦІК	од.	75,0 ±3,9	-	69,8 ±3,1	54,0 ±2,7	41,6 ±2,6
ПТІ		75,3 ±1,9	-	-	-	-
Печінка (розміри)	см	+ 2,9 ±0,2	+ 2,9 ±0,2	+ 2,5 ±0,3	+ 2,1 ±0,2	+ 1,5 ±0,1
Селезінка (розміри)	см	+ 1,7 ±0,1	+ 1,8 ±0,1	+ 1,5 ±0,1	+ 1,3 ±0,1	+ 0,9 ±0,1

Таблиця 2. Данні УЗД у хворих ГГВ при лікуванні протекфлазидом (20 хворих)

Признаки ураження печінки	До лікування	На фоні лікування (% хворих)			Після лікування
	% хворих	1міс	2 міс	3міс	6 міс.(% хворих)
Ехогенність підвищена	75,0	75,0	75,0	40,0	-
Структура дрібнозернистая	30,0	-	45,0	-	-
Структура дрібно-середньозернистая	70,0	90,0	75,0	65,0	-
Структура середньо-крупнозернистая	4,0	-	-	-	-
Розширення портальних трактів	40,0	-	-	-	-

Таблиця 3. Динаміка показників антигенів, антитіл та вірусемії у хворих ГГВ при лікуванні протекфлазидом (20 хворих).

Спектр антигенів, антитіл, вірусів в крові	До лікування	Тривалість лікування (% хворих)			Після лікування
	% хворих	1 міс.	2 міс	3 міс.(n=10)	6 міс.(% хворих)
HBV (Ag HBs)	60,0	55,0	55,0	-	-
HBV (Ag HBe)	40,0	10,0	10,0	-	-
HBV ((IgM/G HBe)		80,0	-	90,0	-
HBV (IgM/G HBc)	95,0	95,0/100	85,0/100	50,0/100	-
IgM/G HDV	5,0	-	100	100	-
IgM/G HCV	55,0	100	95,0/100	90,0/100	-
ПЛР (кров) HBV	70,0	-	-	80,0	-
ПЛР (кров) HCV	10,0	-	-	10,0	-

2. ОЦІНКА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТЕФЛАЗИДУ ПРИ ГГВ ТА ХГВ.

2.1. Терапевтична ефективність протекфлазиду при ГГВ

(тривалість лікування – 3 міс.).

Аналіз клінічних проявів ГГВ на фоні застосування протекфлазиду впродовж 3-х місяців дозволив визначити основні аспекти терапевтичного впливу препарату на клінічний перебіг хвороби. Загальностатистичні данні динаміки клінічних проявів ГГВ представлені в таблицях 1,2,3.

1. При застосуванні препарату впродовж 1 місяця на фоні симптоматичної терапії позитивний терапевтичний ефект спостерігався у 75,0% хворих: - зменшення вираженості холестатичного та цитолітичного синдромів, зокрема, трансферазної активності на 48,5%, кількості загального білірубину на 68,3%, (з нормалізацією показників у 10,0% пацієнтів); - зменшення гепато- та спленомегалії на 32,3%; - покращення загального стану хворих, зокрема, діяльності шлунково-кишкового тракту, зменшенням астеновегетативного синдрому. Суттєвого зменшення диспротеїнемії, кількості гама-глобуліну та ЦІК в крові не спостерігалось.

Відсутність терапевтичного ефекту мала місце у 25,0 % хворих, і характеризувалась утриманням трансферазної активності, гіпербілірубінемії на тому ж рівні, що й до лікування, або її зростанням, однак, при цьому, хворі відчували часткове покращення загального стану. Слід зазначити, що препарат на фоні цитолітичного синдрому (при збільшенні активності АЛАТ та АсАТ понад 5 разів) у 25,0% пацієнтів збільшував активність цитолізу на 15-20% терміном на 5-10 діб, у 15,0% - рівень білірубину в крові на 5-10%.

2. При застосуванні препарату впродовж 2 місяців позитивний терапевтичний ефект спостерігався у 90,0% хворих і характеризувався подальшим зменшенням явищ гепатиту та покращенням загального стану, зокрема, - зменшенням цитолітичного та холестатичного синдромів, зокрема, зниженням трансферазної активності на 80,8% (нормалізацією – у 55,0% хворих), кількості загального білірубину до нормального рівня у всіх хворих; - зменшенням гепато- та спленомегалії на 55,0%, пом'якшенням печінки; - зменшенням диспротеїнемії, кількості гама-глобуліну, ЦІК в крові у 65,0% хворих:

3. При застосуванні препарату впродовж 3-х місяців позитивний терапевтичний ефект спостерігався у 80,0% хворих і супроводжувався: - подальшим зменшенням явищ гепатиту та покращенням загального стану, - нормалізацією показників активності трансферазу 80,0% хворих, та відсутністю холестатичного синдрому; - зменшенням гепато- та спленомегалії на 62,0%, відновленням структури печінки, зменшенням її зернистості (за даними УЗД); - зменшенням кількості хворих на 25,0% з антигенами та вірусемією в крові;

Таблиця 5. Показники функціонального стану органів та систем у хворих ХГВ при застосуванні протекфлазиду (середньостатистичні данні – 20 хворих)

Показники		До лікування (M+m)	На фоні лікуванн (M+m)			Після лікуванн 6 міс. (M+m)
			1міс(n=20)	3міс(n=20)	6 міс.(n=17)	
Білірубін загальний	мкмоль/л	72,5 +6,1	28,7 +3,1	15,5 +2,7	14,5 +2,1	12,5 +1,9
АлАТ ц	ммоль/л Г	3,5 +0,6	1,2 +0,1	0,7 +0,05	0,6 +0,04	0,6 +0,08
АлАТ р	ммоль/л Г	4,9 +0,7	0,6 +0,08	0,2 +0,02	0,2 +0,03	0,1 +0,03
АсАТ ц	ммоль/л Г	2,1 +0,5	0,5 +0,06	0,2 +0,01	0,2 +0,02	0,3 +0,04
АсАТ р	ммоль/л Г	1,7 +0,2	0,2 +0,01	0,1 +0,02	0,1 +0,03	0,1 +0,06
БЛЮК загальний	г/л	67,8 +1,0	68,1 +0,9	-	-	-
Глобуліни – альфа 1	%	5,1 +0,3	4,9 +0,2	5,9 +0,3	5,7 +0,2	-
- альфа 2	%	9,0 +0,5	-	-	8,0 +0,3	-
- гама	%	23,3 +0,9	22,5 +0,8	22,3 +0,5	21,9 +0,2	21,5 +0,3
ЦІК	од.	80,8 +3,8	60,8 +4,1	45,6 +2,3	30,9 +2,5	15,8 +4,1
ПТІ	%	71,5 +1,1	75,5 +1,2	78,9 +0,9	80,1 +0,4	85,4 +0,3
Печінка (розміри)	см	+ 3,3 +0,2	+3,5 +0,2	+ 3,1 +0,1	+ 2,7 +0,1	+ 2,3 +0,09
Селезінка (розміри)	см	+ 2,1 +0,1	+2,1 +0,1	+ 2,0 +0,1	+ 1,8 +0,1	+ 1,5 +0,06

Таблиця 6 Данні УЗД у хворих ХГВ при лікуванні протекфлазидом (20 хворих).

Признаки ураження печінки	До лікування (% хворих)	Лікування (% хворих)		Після лікування (% хворих)	
		3міс(n=20)	6міс (n=20)	3 міс (n=20)	6 міс (n=10)
Ехогенність підвищена	100	65,0	45,0	30,0	40,0
Структура дрібнозерниста	5,0	20,0	-	-	10,0
Структура дрібно-середньозерниста	90,0	70,0	60,0	30,0	-
Структура середньо-крупнозерниста	15,0	10,0	10,0	5,0	10,0
Розширення портальних трактів	25,0	70,0	45,0	-	-

Таблиця 7. Динаміка показників антигенів, антитіл, вірусемії у хворих ХГВ при лікуванні протекфлазидом (20 хворих).

Спектр антигенів, антитіл, вірусів в крові	До лікування (% хворих)	Лікування (% хворих)			Після лікування 6 міс (%хворих)
		1 міс	3 міс	6 міс	
HBV (Ag HBs)	48,0	40,0	40,0	25,0	15,0
HBV (Ag HBe)	-	-	-	-	-
HBV ((IgM/G HBe)	90,0	100	-	95,0	-
HBV (IgM/G HBc)	55,0/100	55,0/100	30,0/100	5,0/100	5,0/100
IgM/G HDV	5,0	-	-	-	100
IgM/G HCV	30,0	-	-	-	100
ПЛР (кров) HBV	40,0	100	90,0	-	30,0
ПЛР (кров) HCV	10,0	10,0	-	10,0	5,0

Таблиця 8. Кількість сивороточного інтерферону (в МО) у хворих ХГВ при лікуванні протекфлазидом

Кількість інтерферону на фоні лікування (10 хворих)						
Термін	До лікування	1 доба	3 доби	7 діб	15 діб	30 діб
Доза протекфлазиду - 5 крапель 1-3 доба (через 6 годин після прийому препарату)						
Без зміни рН	7,9 \pm 1,8	3,0 \pm 0,9	38,9 \pm 3,1	-	-	
При зміні рН	3,5 \pm 1,1	10,5 \pm 1,7	3,5 \pm 1,2	-	-	
Доза протекфлазиду - 15 крапель з 4-ї доби (через 6 годин після прийому препарату)						
Без зміни рН	-- \ \ --	-	-	10,1 \pm 2,2	49,1 \pm 3,1	-
При зміні рН	-- \ \ --	-	-	4,1 \pm 1,1	16,1 \pm 1,4	-

Динамічний нагляд за хворими впродовж 6 місяців після 3-х місячного лікування засвідчив, що стійкий позитивний ефект з нормалізацією трансфераз в крові зменшенням кількості антигенів та вірусемії мав місце у 85,0% хворих, в т.ч. і у хворих з асоціацією ГВ+ГС (табл. 3). Нестійкий позитивний терапевтичний ефект з періодичним підвищенням трансферазної активності, інколи білірубину, при позитивних змінах структури печінки, 10,0% хворих (асоціація ГВ+ГС). Відсутність терапевтичного ефекту мала місце у 5,0 % хворих (асоціація гепатиту В+С+D), і характеризувалась утриманням трансферазної активності, структурними змінами печінки на тому ж рівні, що й до лікування. Негативного ефекту при застосуванні протекфлазиду не спостерігалось.

Таким чином, при ГГВ з боку протекфлазиду спостерігається терапевтичний вплив на інтенсивність регресу гепатаргії, відновлення її функції печінки, зменшення можливості хронізації патологічного процесу.

2.2. Терапевтична ефективність протекфлазиду у хворих на ХГВ (термін лікування 6 місяців).

Аналіз клінічних проявів ХГВ на фоні застосування протекфлазиду впродовж 6 місяців дозволив визначити широкий терапевтичний вплив препарату на клінічний перебіг хвороби. Загальностатистичні данні динаміки клінічних проявів ХГВ представлені в таблицях 5,6,7,8.

1. При застосуванні препарату впродовж 1 місяця позитивний терапевтичний ефект спостерігався у 55,0% хворих: - зменшення вираженості цитолітичного та холестатичного синдромів, зокрема трансферазної активності на 37,8%, кількості загального білірубину понад 80,0%, до нормального рівня у 2/3 хворих; - зменшення гепато- та спленомегалії на 23,8%; - помірне покращення загального стану, зокрема, діяльності шлунково-кишкового тракту, зменшення астено-вегетативного синдрому.

2. При застосуванні препарату впродовж 3-х місяців спостерігався позитивний терапевтичний ефект у 70,0 % хворих: - зменшення вираженості цитолітичного та холестатичного синдромів, зокрема, зниження трансферазної активності на 70,8% (нормалізацією—у 35,0% хворих), кількості загального білірубину, до нормального рівня у всіх хворих; - зменшення гепато- та спленомегалії на 35,6%, відновлення її структури, зменшення зернистості за даними УЗД; - зменшення диспротеїнемії, кількості гама-глобуліну, ЦК в крові у 65,0% хворих; - стійке покращення загального стану хворих.

3. При неперервному вживанні препарату впродовж 6-и місяців за позначеною вище схемою позитивний терапевтичний ефект спостерігався у 70,0% хворих: - зменшення вираженості цитолітичного та відсутністю холестатичного синдромів у спостерігаємих хворих, зокрема зниження трансферазної активності на 81,5% (нормалізацією – у 55,0% хворих); - зменшення гепато- та спленомегалії на 65,0%, пом'якшенням печінки,

Таблиця 9. Показники функціонального стану органів та систем у хворих ГГВ при застосуванні плазмаферезу (середньостатистичні данні - 20 хворих))

Показники		До лікування (M±m)	Лікування (M±m)		Після лікування (M±m)	
			2нед(n=20)	1міс (n=20)	1 міс.(n=18)	3 міс.(n=17)
Білірубін загальний	мкмоль/л	240,1 ±9,1	98,8 ±4,1	38,3 ±1,5	22,9 ±2,5	13,5 ±1,9
АлАТ ц	ммоль/л Г	8,5 ±0,6	6,9 ±0,5	3,1 ±0,2	0,7 ±0,04	0,5 ±0,05
АлАТ р	ммоль/л Г	18,3 ±2,1	13,1 ±2,0	1,6 ±0,2	0,3 ±0,02	0,1 ±0,03
АсАТ ц	ммоль/л Г	5,9 ±0,4	2,5 ±0,1	0,8 ±0,05	0,6 ±0,05	0,2 ±0,04
АсАТ р	ммоль/л Г	6,5 ±0,7	2,1 ±0,1	0,7 ±0,06	0,1 ±0,03	0,1 ±0,02
БЛЮК загальний	г/л	64,5 ±0,8	62,9 ±0,7	64,3 ±0,6	-	65,1 ±0,8
Глобуліни – альфа 1	%	4,7 ±0,2	-	4,9 ±0,2	-	5,1 ±0,1
- альфа 2	%	8,1 ±0,3	-	8,5 ±0,2	-	8,9 ±0,1
- гама	%	21,9 ±0,8	-	20,1 ±0,7	-	20,3 ±0,5
ЦІК	од.	81,0 ±3,1	-	45,8 ±4,1	-	30,9 ±3,5
ПТІ		63,6 ±2,2	69,3 ±3,1	75,3 ±1,2	80,1 ±1,2	80,0 ±0,9
Печінка (розміри)	см	+ 3,3 ±0,3	-	+ 2,9 ± 0,3	-	+ 2,5 ±0,1
Селезінка (розміри)	см	+ 1,3 ±0,2	-	+ 1,1 ± 0,2	-	+ 1,1 ±0,1

Таблиця 10. Данні УЗД у хворих ГГВ при лікуванні плазмаферезом (20 хворих)

Признаки ураження печінки	До лікування (% хворих)	Лікування 1 міс.	Після лікування (% хворих)		
			2 міс.	3 міс. (n=20)	6 міс.(n=10)
Ехогенність підвищена	100	-	-	90,0	70,0
Структура дрібнозерниста	20,0	-	-	35,0	20,0
Структура дрібно-середньозерниста	75,0	-	-	80,0	70,0
Структура середньо-крупнозерниста	5,0	-	-	15,0	10,0
Розширення порталних трактів	5,0	-	-	25,0	15,0

Таблиця 11. Динаміка показників антигенів, антитіл, вірусемії у хворих ГГВ при лікуванні плазмаферезом (20 хворих).

Спектр антигенів, антитіл, вірусів в крові	До лікування (% хворих)	Лікування	Після лікування (% хворих)		
		1 міс	1 міс	3 міс	6 міс(n=15)
HBV (Ag HBs)	70,0	-	95,0	60,0	45,0
HBV (Ag HBe)	45,0	-	-	40,0	25,0
HBV ((IgM/G HBe)	35,0/15,0	-	100/90,0	95,0/100	85,0/100
HBV (IgM/G HBc)	100 100	-	100 100	95,0\100	45,0\100
IgM/G HDV	5,0	-	-	100	-\100
IgM/G HCV	25,0	-	-	90,0\100	85,0\100
ПЛР (кров) HBV	55,0	-	-	75,0	35,0
ПЛР (кров) HCV	20,0	-	-	20,0	20,0

відновлення її структури, зменшення зернистості (за даними УЗД); - стійке покращення загального стану хворих, відсутність астеновегетатив-ного синдрому. Стійкий позитивний ефект з нормалізацією трансфераз в крові мав місце у 55,0% хворих. Нестійкий позитивний ефекту з періодичним підвищенням трансферазної активності мав місце у 25,0% хворих, при позитивних змінах структури печінки, покращенні загального стану.

Аналіз клінічних проявів ХГВ через 6 місяців після застосування протекфлазиду дозволив визначити, що стійкий позитивний ефект з нормалізацією трансфераз в крові (відсутністю антигенів активності та вірусемії) мав місце у 55,0% хворих, нестійкий позитивний ефекту мав місце у 35,0% хворих, і характеризувався періодичним підвищенням трансферазної активності, при позитивних змінах структури печінки, покращенні загального стану. Відсутність терапевтичного ефекту мала місце у 10,0 % хворих (ГВ+ГС), і характеризувалась утриманням трансферазної активності, структурними змінами печінки майже на тому ж рівні, що й до лікування, при частковому покращенні загального стану. Негативного побічного ефекту при тривалому застосуванні протекфлазиду не спостерігався.

3. ОЦІНКА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ ПРИ ГГВ ТА ХГВ.

3.1. Терапевтична ефективність плазмаферезу при ГГВ.

(термін лікування 1 місяць)

Аналіз клінічних проявів ГГВ на фоні застосування плазмаферезу в дозі 2,5 мл/кг маси тіла (8-12 сеансів) впродовж 1 місяця засвідчив, що дискретний плазмаферез мав терапевтичні властивості здатні суттєво впливати на перебіг хвороби. Загальностатистичні данні динаміки клінічних проявів ГГВ представлені в таблицях 9,10,11.

1. При застосуванні плазмаферезу в дозі 2,5 мл/кг маси тіла (4-6 сеансів) впродовж 2 тижнів позитивний терапевтичний ефект спостерігався у 60,0% хворих: - зменшення цитолітичного та холестатичного синдромів, зокрема трансферазної активності на 42,5%, кількості загального білірубину до нормального рівні у 85,0% пацієнтів; - зменшення гепато- та спленомегалії на 25,0% на $1,2 \pm 0,3$ см; - покращення загального стану, діяльності шлунково-кишкового тракту, зменшення астено-вегетативного синдрому.

Відсутність терапевтичного ефекту мала місце у 20,0% хворих, і характеризувалась утриманням на тому ж рівні, або зростанням трансферазної активності й гіпербілірубінемії при частковому покращенні загального стану.

2. При застосуванні плазмаферезу в дозі 2,5 мл/кг маси тіла (8-12 сеансів) впродовж 1 місяця позитивний терапевтичний ефект спостерігався у

85,0% хворих: - зменшення вираженості цитолітичного та холестатичного синдромів, зокрема, трасферазної активності на 62,5%, кількості загального білірубину до нормального рівні у 60,0% пацієнтів; - зменшення гепато- та спленомегалії на 45,0% від ісходних показників; - покращення загального стану у 90,0% хворих, зокрема, діяльності шлунково-кишкового тракту, зменшення астено-вегетативного синдрому.

Відсутність терапевтичного ефекту мала місце у 15,0 % хворих, і характеризувалась утриманням трансферазної активності на тому ж рівні, що й до лікування, однак при цьому хворі відмічали часткове покращення загального стану. Негативного терапевтичного ефекту не спостерігалось.

Аналіз динаміки клінічних проявів ГГВ впродовж 6-и місяців після лікування плазмаферезом дозволив спостерігати подальший позитивний терапевтичний ефект з подальшим зменшенням явищ гепатиту та покращенням загального стану хворих.

Після 3-х місяців позитивний терапевтичний ефект у 90,0% хворих характеризувався зменшенням цитолітичного та холестатичного синдромів, зокрема, зниженням трасферазної активності на 75,6% (нормалізацією – у 60,0% хворих), кількості загального білірубину, до нормального рівні у всіх хворих; зменшенням гепато- та спленомегалії на 59,7%, пом'якшенням печінки, відновленням її структури, зменшенням зернистості (за даними УЗД); зменшенням диспротеїнемії, кількості гама-глобуліну, ЦК в крові у 65,0% хворих.

На 6-у місяці позитивний терапевтичний ефект у 95,0% хворих характеризувався - зменшенням вираженості цитолітичного та відсутністю холестатичного синдромів, зокрема, зниженням трасферазної активності на 92,5% (нормалізацією – у 55,0% хворих); - зменшенням гепато- та спленомегалії на 71,6%, пом'якшенням печінки, відновленням її структури, зменшенням зернистості (за даними УЗД); - стійким покращенням загального стану хворих, зокрема, діяльності шлунково-кишкового тракту, зменшенням астено-вегетативного синдрому. Стійкий позитивний ефект з нормалізацією трансфераз в крові відсутністю антигенів реплікації та вірусемії мав місце у 85,5% хворих. Нестійкий ефект з періодичним підвищенням трансферазної активності при позитивних змінах структури печінки, покращенні загального стану мав місце у 15,0% хворих.

3.2. Терапевтична ефективність плазмаферезу при ХГВ.

(термін лікування 1 місяць)

Аналіз клінічних проявів ХГВ на фоні застосування плазмаферезу в дозі 25 мл/кг маси тіла (8-12 сеансів) впродовж 1 місяця і динамічного спостереження за хворими впродовж 6 місяців засвідчив, що дискретний плазмаферез мав терапевтичні властивості здатні впливати на перебіг хвороби. Загальностатистичні дані динаміки клінічних проявів ХГВ

Таблиця 12. Показники функціонального стану органів та систем у хворих ХГВ при застосуванні плазмаферезу (середньостатистичні данні – 20 хворих)

Показники	До лікування (M+m)	Лікування	Після лікування (M+m)		
		1міс (M+m)	1міс(n=20)	3міс(n=20)	6 міс.(n=16)
Білірубін загальний	70,9 \pm 4,1	19,7 \pm 2,1	13,5 \pm 1,3	11,4 \pm 1,4	13,1 \pm 1,2
АлАТ ц ммоль/л г	3,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,08	0,5 \pm 0,02	0,3 \pm 0,03	0,4 \pm 0,07
АлАТ р ммоль/л г	4,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,07	0,2 \pm 0,05	0,1 \pm 0,04	0,1 \pm 0,03
АсАТ ц ммоль/л г	1,9 \pm 0,1	0,5 \pm 0,04	0,3 \pm 0,02	0,2 \pm 0,02	0,1 \pm 0,02
АсАТ р ммоль/л г	1,9 \pm 0,1	0,1 \pm 0,04	0,1 \pm 0,05	0,1 \pm 0,02	0,1 \pm 0,03
БІЛОК загальний г/л	69,3 \pm 1,9	70,1 \pm 1,8	71,2 \pm 1,5	71,5 \pm 1,4	72,1 \pm 1,4
Глобуліни – альфа 1 %	4,9 \pm 0,2	5,1 \pm 0,3	5,2 \pm 0,2	5,3 \pm 0,1	
- альфа 2 %					
- гама %	23,5 \pm 0,5	21,5 \pm 0,2	22,3 \pm 0,3	22,9 \pm 0,3	23,1 \pm 0,2
ЦІК од.	84,7 \pm 4,9	60,8 \pm 5,7	65,5 \pm 5,2	75,4 \pm 3,9	
ПТІ %	69,3 \pm 1,9	73,5 \pm 1,6	75,6 \pm 1,4	74,5 \pm 1,5	75,4 \pm 1,3
Печінка (розміри) см	+ 3,5 \pm 0,2	+ 3,3 \pm 0,3	+ 3,1 \pm 0,2	+ 3,3 \pm 0,2	+ 3,5 \pm 0,1
Селезінка (розміри) см	+ 2,9 \pm 0,3	+ 2,5 \pm 0,4	+ 1,3 \pm 0,3	+	+ 0,3 \pm 0,1

Таблиця 13. Данні УЗД у хворих ХГВ при лікуванні плазмаферезом (20 хворих)

Признаки ураження печінки	До лікування	Лікування (%)	Після лікування ((% хворих))		
	(% хворих)	1міс	3міс	6 міс	
Ехогенність підвищена	90,0	-	85,0	80,0	
Структура дрібнозерниста	5,0	-	10,0	10,0	
Структура дрібно-середньозерниста	90,0	-	80,0	65,0	
Структура середньо-крупнозерниста	10,0	-	80,0	75,0	
Розширення портальних трактів	20,0	-	80,0	70,0	
Селезінка	100	-	85,0	75,0	

Таблиця 14. Динаміка показників антигенів, антитіл та вірусемії у хворих ХГВ при лікуванні плазмаферезом (20 хворих).

Спектр антигенів, антитіл, вірусів в крові	До лікування (% хворих)	Лікування (%)	Після лікування (% хворих)		
		1 міс	1 міс	3 міс	6 міс (n=10)
HBV (Ag HBs)	45,0	-	-	40,0	40,0
HBV (Ag HBe)	25,0	-	-	20,0	20,0
HBV ((IgM/G HBe)	--/100	-	-	--/100	90,0
HBV (IgM/G HBc)	55,0	30,0/100	-	15,0/100	10,0/100
IgM/G HDV	5,0	-	-	80,0/100	60,0/100
IgM/G HCV	40,0	-	-	95,0/100	90,0/100
ПЛР (кров) HBV	75,0	-	-	15,0	10,0
ПЛР (кров) HCV	25,0	25,0	-	25,0	20,0

Таблиця 15. Показники функціонального стану органів та систем у хворих ГГВ при застосуванні протекфлазиду з плазмаферезом (середньостатистичні данні - 20 хворих))

Показники		До лікування (M±m)	На фоні лікування (M±m)			
			2 нед.(n=20)	1міс (n=20)	2 міс.(n=20)	3 міс. (n=19)
Білірубін загальний	мкмоль/л	240,1 ±8,6	120,2 ±9,1	24,3 ±1,2	15,7 ±1,6	13,8 ±1,4
АлАТ ц	ммоль/л г	4,7 ±0,6	1,5 ±0,2	0,7 ±0,1	0,4 ±0,04	-
АлАТ р	ммоль/л г	17,5 ±1,3	3,3 ±0,1	0,5 ±0,1	0,1 ±0,03	0,3 ±0,02
АсАТ ц	ммоль/л г	2,9 ±0,5	0,7 ±0,1	0,3 ±0,04	0,5 ±0,05	-
АсАТ р	ммоль/л г	1,9 ±0,06	0,2 ±0,02	0,1 ±0,02	0,1 ±0,03	0,2 ±0,01
БЛЮК загальний	г/л	65,3 ±1,2	63,2 ±1,3	65,1 ±1,0	67,9 ±1,1	68,3 ±0,9
Глобуліни – альфа 1	%	4,9 ±0,5				
- альфа 2	%					
- гама	%	20,9 ±0,7	20,1 ±0,4	19,3 ±0,4	19,5 ±0,3	19,1 ±0,2
ЦІК	од.	60,2 ±4,1		30,5 ±3,1	30,3 ±2,5	15,5 ±2,4
ПТІ	%	69,5 ±1,3	68,3 ±1,4	73,5 ±1,3	78,5 ±2,1	84,5 ±1,1
Печінка (розміри)	см	+ 3,0 ±0,2		+ 2,4 ±0,2	+ 1,9 ±0,2	+ 1,8 ±0,2
Селезінка (розміри)	см	+ 1,1 ±0,2		+ 1,0 ±0,1	+ 0,9 ±0,1	+ 0,6 ±0,1

Таблиця 16. Данні УЗД у хворих на ГГВ при лікуванні протекфлазидом з плазмаферезом (20 хворих).

Признаки ураження печінки	До лікування (% хворих)	Лікування (% хворих)		Після лікування (%)	
		1 міс	3 міс	3міс	
Ехогенність підвищена	65,0	80,0	70,0	55,0	
Структура дрібнозерниста	80,0	-	65,0	50,0	
Структура дрібно-середньозерниста	15,0	-	25,0	15,0	
Структура середньо-крупнозерниста	5,0	-	10,0	10,0	
Розширення порталних трактів	15,0	-	30,0	25,0	

Таблиця 17. Динаміка показників антигенів, антитіл, вірусемії у хворих ГГВ при лікуванні протекфлазидом х плазмаферезом (20 хворих).

Спектр антигенів, антитіл, вірусів в крові	До лікування (% хворих)	Тривалість лікування (% хворих)			
		2 нед.	1 міс	2 міс	3 міс
HBV (Ag HBs)	35,0	-	-	80,0	-
HBV (Ag HBe)	45,0	-	90,0	85,0	70,0
HBV ((IgM/G HBe)	--/95,0	-	--/100	--/100	--/100
HBV (IgM/G HBc)	95,0/55,0	-	85,0/100	70,0/100	25,0/100
IgM/G HDV	5,0	-	-	-	100/100
IgM/G HCV	25,0	-	90,0/100	-	75,0/100
ПЛР (кров) HBV	100	-	100	-	65,0
ПЛР (кров) HCV	25,0	-	-	-	-

представлені в таблицях 12,13,14.

1. Позитивний терапевтичний ефект на фоні застосування плазмаферезу впродовж 1-го місяця спостерігався у 55,0% хворих: - зменшення вираженості холестатичного та цитолітичного синдромів, зокрема, трансферазної активності на 48,0%, кількості загального білірубіну до нормального рівня у більшості пацієнтів; - зменшення гепато- та спленомегалії на 35,0% (зменшення розмірів печінки в середньому на $1,5 \pm 0,3$ см; - покращення загального стану, зокрема, діяльності шлунково-кишкового тракту, зменшення астено-вегетативного синдрому.

Відсутність терапевтичного ефекту з утриманням холестатичного та цитолітичного синдромів, структурних ушкоджень печінки майже на попередньому рівні, що й до лікування, або зростанням гепатаргії спостерігалась у 20% хворих. Негативного ефекту з погіршенням стану хворого, не спостерігалось.

Спостереження впродовж 6 місяців за соматичним станом хворих, функціональною діяльністю печінки свідчать, що, впродовж 3-х місяців стійкий ефект з нормальними показниками трансфераз, білірубіну, відсутністю вірусемії мав місце у 35,0% хворих; впродовж 6 міс стійкий ефект з нормальними показниками трансфераз та білірубіну мав місце у 25,0% хворих.

На фоні лікування плазмаферезом зменшувалась диспротеїнемія, кількість гама-глобуліну, ЦІК в крові у 85,0% хворих. В усіх випадках позитивного терапевтичного ефекту, зменшення розмірів печінки супроводжувалось відновленням структури печінки, зменшенням її зернистості (УЗД).

Таким чином, при застосуванні плазмаферезу інтенсивність зменшення аутоімунного фону, гепато-спленомегалії та гепатаргії була більш виражене ніж при застосуванні протефлазиду, але позитивний терапевтичний ефект був менш тривалий, внаслідок чого доцільно проведення курсу плазмаферезів з інтервалом в 3-4 місяці.

4. ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТЕФЛАЗИДУ ТА ПЛАЗМАФЕРЕЗУ ПРИ ГГВ ТА ХГВ.

4.1. Терапевтична ефективність протефлазиду та плазмаферезу при ГГВ (термін лікування 3 місяці).

Аналіз клінічних проявів ГГВ при комплексному застосуванні протефлазиду впродовж 3 місяців та плазмаферезу в дозі 25 мл/кг маси тіла (8-12 сеансів) впродовж 1 місяця дозволив визначити спостерігається виражений терапевтичний вплив на перебіг звороби. Загальностатистичні данні динаміки клінічних проявів ГГВ представлені в таблицях 15,16,17.

1. Позитивний терапевтичний ефект на фоні комплексної терапії впродовж 1 місяця спостерігався у 85,0% хворих: - зменшення вираженості

холестатичного та цитолітичного синдромів, зокрема, трасферазної активності на 56,8%, кількості загального білірубіну до нормального рівні у 50,0% пацієнтів; - зменшення гепато- та спленомегалії на 43,8% від зменшення розмірів печінки в середньому на $1,5 \pm 0,2$ см; - покращення загального стану, зокрема, діяльності шлунково-кишкового тракту. зменшення астено-вегетативного синдрому.

Відсутність терапевтичного ефекту з утриманням холестатичного та цитолітичного синдромів, структурних ушкоджень печінки майже на попередньому рівні що й до лікування, або зростанням гепатаргії спостерігалась у 10% хворих. Побічного на гомеостаз хворого ефекту не виявлено.

2. При застосуванні препарату впродовж 2 місяців позитивний терапевтичний ефект спостерігався у 90,0% хворих і характеризувався подальшим зменшенням явищ гепатиту та покращенням загального стану хворих: - зменшенням вираженості цитолітичного та холестатичного синдромів хворих, зокрема, зниженням трасферазної активності на 70,8% (нормалізацією – у 70,0% хворих), кількості загального білірубіну, до нормального рівні у всіх хворих; - зменшенням гепато- та спленомегалії на 45,4%, пом'якшенням печінки; - зменшенням диспротеїнемії, кількості гама-глобуліну, ЦК в крові у 65,0% хворих:

3. При застосуванні препарату впродовж 3-х місяців позитивний терапевтичний ефект спостерігався у 100% хворих (відносно початку хвороби) і супроводжувався подальшим зменшенням явищ гепатиту та покращенням загального стану хворих: - зменшенням вираженості цитолітичного синдрому у хворих, зокрема, трасферазної активності на 81,5% (нормалізацією – у 85,0% хворих), та відсутністю холестатичного синдрому; - зменшенням гепато- та спленомегалії на 65,3%, відновленням структури печінки, зменшенням її зернистості (за даними УЗД);

- зменшення кількості хворих на 25,0% з антигенами та вірусемією в крові.

Спостереження за соматичним станом хворих, функціональною діяльністю печінки впродовж 6 місяців після проведенного лікування свідчать, що стійкий терапевтичний ефект з нормальними показниками трансфераз та білірубіну мав місце у 95,0% хворих, нестійкий - з транзиторним підвищенням трансферазної активності у 5,0%. При застосування плазмаферезу на фоні протефлвзиду більш активно у більшій кількості хворих (85,0%), ніж при монотерапії плазмаферезом зменшувалась диспротеїнемія, кількість гама-глобуліну, ЦК в крові. В усіх випадках позитивного терапевтичного ефекту зменшення розмірів печінки супроводжувалось її пом'якшенням, відновленням паренхиматозно-дольчатої структури, зменшенням її зернистості (за даними УЗД). Інтенсивність зменшення аутоімунного фону, гепато-спленомегалії та гепатаргії була більш виражене ніж при застосуванні монотерапії протефлазидом або плазмаферезом, позитивний терапевтичний ефект був більш стійким і

Таблиця 18. Показники функціонального стану органів та систем у хворих ХГВ при застосуванні протекфлазиду з плазмаферезом (середньостатистичні данні – 20 хворих)

Показники	До лікування (M+m)	На фоні лікування (M+m)			Після лікування 3-4 міс. (M+m)*	
		1міс(n=20)	3міс(n=20)	6міс.(n=19)		
Білірубін загальний	мкмоль//л	62,6 \pm 4,8	23,4 \pm 2,5	15,5 \pm 2,1	16,1 \pm 1,6	17,2 \pm 1,1
АлАТ ц	ммоль/л г	2,1 \pm 0,2	0,8 \pm 0,06	0,58 \pm 0,04	0,41 \pm 0,02	0,52 \pm 0,03
АлАТ р	ммоль/л г	1,5 \pm 0,3	0,2 \pm 0,1	0,1 \pm 0,06	0,1 \pm 0,04	0,1 \pm 0,03
АсАТ ц	ммоль/л г	1,2 \pm 0,1	0,4 \pm 0,07	0,2 \pm 0,05	0,31 \pm 0,03	0,2 \pm 0,03
АсАТ р	ммоль/л г	0,41 \pm 0,2	0,21 \pm 0,08	0,1 \pm 0,06	0,1 \pm 0,03	0,1 \pm 0,02
БІЛОК загальний	г/л	67,2 \pm 1,3	67,4 \pm 1,4	68,1 \pm 1,0	68,1 \pm 0,9	68,0 \pm 0,7
Глобуліни – альфа 1	%	4,6 \pm 0,9	4,9 \pm 0,9	-	5,1 \pm 0,8	5,0 \pm 0,3
- альфа 2	%	8,4 \pm 0,9	8,8 \pm 1,1	-	9,1 \pm 0,9	9,5 \pm 0,5
- гама	%	23,4 \pm 1,1	23,3 \pm 1,1	-	22,5 \pm 0,9	22,1 \pm 0,6
ЦІК	од.	75,6 \pm 3,9	45,7 \pm 4,7	36,4 \pm 3,2	35,3 \pm 2,8	20,5 \pm 2,5
ПТІ	%	68,9 \pm 1,2	72,5 \pm 1,3	75,8 \pm 0,9	78,5 \pm 0,6	80,5 \pm 0,2
Печінка (розміри)	см	+ 2,5 \pm 0,3	+ 2,5 \pm 0,2	+2,0 \pm 0,1	+1,5 \pm 0,1	+1,5 \pm 0,1
Селезінка (розміри)	см	+ 1,9 \pm 0,2	+ 1,5 \pm 0,2	+1,3 \pm 0,1	+1,0 \pm 0,1	+0,7 \pm 0,1

(n=17)

Таблиця 19 Данні УЗД у хворих ХВГВ при лікуванні протекфлазидом и плазмаферезом (20 хворих)

Признаки ураження печінки	До лікування	На фоні лікування (%)		Після лікування (%)	
	% хворих	3міс	6міс	3 міс	6 міс
Ехогенність підвищена	100	85,0	70,0	60,0	55,0
Структура дрібнозерниста	85,0	80,0	75,0	70,0	60,0
Структура дрібно-середньозерниста	10,0	75,0	65,0	60,0	55,0
Структура середньо-крупнозерниста	5,0	100	90,0	85,0	80,0
Розширення портальних трактів	20,0	-	90,0	-	75,0

Таблиця 20. Динаміка показників антигенів,, антитіл, вірусемії у хворих ХГВ при лікуванні протефлазидом і плазмаферезом (20 хворих).

Спектр антигенів, антитіл, вірусів в крові	До лікування (% хворих)	Тривалість лікування (% хворих)			
		1 міс	3 міс	6 міс	12 міс(n=10)
HBV (Ag HBs)	55,0	-	-	95,0	-
HBV (Ag HBe)	25,0	-	-	10,0	-
HBV ((IgM/G HBe)	--/100	-	-	--/100	-
HBV (IgM/G HBc)	40,0/100	-	45,0/100	15,0/100	10,0/100
IgM/G HDV	5,0	-	-	10,0/100	10,0/100
IgM/G HCV	25,0	-	90,0/100	85,0/100	80,0/100
ПЛР (кров) HBV	100,0	-	85,0	40,0	-
ПЛР (кров) HCV	35,0	-	35,0	35,0	-

тривалим. Застосування плазмаферезу частково запобігало збільшенню цитоліза від інтерфероногенної дії протекфлазиду.

4.2. Терапевтична ефективність протекфлазиду та плазмаферезу при ХГВ (термін лікування 6 міс.).

Аналіз клінічних проявів ХВГВ на фоні застосування протекфлазиду впродовж 3 місяців та плазмаферезу впродовж 1 місяці дозволив визначити широкий терапевтичний вплив комплексного лікування на клінічний перебіг хвороби. Загальностатистичні данні динаміки клінічних проявів ХГВ представлені в таблицях 18,19,20.

1. Позитивний терапевтичний ефект впродовж 1 місяця мав місце у 85,0% хворих і характеризувався: - зменшенням вираженості цитолітичного синдрому, зокрема, трансферазної активності на 54,8%, та холестатичного синдрому практично в усіх хворих (нормалізацією кількості білірубину у 80,0% пацієнтів); - зменшенням гепато- та спленомегалії на 25,0%, зокрема, зменшенням розміру печінки по середньоключічній лінії в середньому на $1,4 \pm 0,4$ см; - покращенням загального стану, зокрема, зменшенням астено-вегетативного синдрому.

Відсутність терапевтичного ефекту мала місце у 15,0 % хворих, і характеризувалась утриманням трансферазної активності на тому ж рівні, що й до лікування, однак, при цьому хворі відмічали часткове покращення загального стану. Негативного терапевтичного ефекту не спостерігалось

Аналіз динаміки клінічних проявів ХГВ впродовж 6 місяців на фоні лікування протекфлазидом дозволив спостерігати терапевтичний ефект з зменшенням явищ гепатиту та покращенням загального стану хворих. Позитивний терапевтичний ефект на 3-у місяці після лікування утримувався

у 65,0% хворих і супроводжувався подальшим зменшенням явищ гепатиту та покращенням загального стану хворих: - зменшенням вираженості цитолітичного та холестатичного синдромів, зокрема, при зниженні трансферазної активності на 70,8% (нормалізацією – у 45,0% хворих), нормального рівні кількості загального білірубину; - зменшенням гепато- та спленомегалії на 61,3%, відновленням її структури, зменшенням зернистості (за даними УЗД); - зменшенням диспротеїнемії, кількості гама-глобуліну, ЦК в крові у 60,0% хворих; - стійким покращенням загального стану хворих, зменшенням астено-вегетативного синдрому.

Позитивний терапевтичний ефект на 6-у місяці лікування спостерігався у 85,0% хворих (відносно початку хвороби) і супроводжувався подальшим зменшенням явищ гепатиту та покращенням загального стану хворих:

- зменшенням вираженості цитолітичного та відсутністю холестатичного синдромів у 85,8 % хворих, зокрема зниженням трансферазної активності на 81,5% (нормалізацією – у 55,0% хворих); - зменшенням гепато- та спленомегалії на 75,0%, пом'якшенням печінки, відновленням її структури,

зменшенням зернистості (за даними УЗД).

Стійкий позитивний ефект з нормалізацією трансфераз в крові мав місце у 65,0% хворих, нестійкий, з періодичним підвищенням трансферазної активності, при позитивних змінах структури печінки, покращенні загального стану у 45,0% хворих.

Аналіз клінічних проявів ХГВ через 3-4 місяці після проведення терапії свідчить, що стійкий позитивний терапевтичний ефект з подальшим зменшенням явищ гепатиту та покращенням загального стану хворих утримувався у 75,0% хворих. Нестійкий позитивний ефект мав місце у 25,0% хворих, і характеризувався періодичним підвищенням трансферазної активності, при позитивних змінах структури печінки, покращенні загального стану. Відсутність терапевтичного ефекту мала місце у 10,0 % хворих, і характеризувалась утриманням трансферазної активності, структурними змінами печінки майже на тому ж рівні, що й до лікування. Негативного ефекту при застосуванні комплексної терапії не спостерігалось.

Дослідження щодо ГС проводяться, але внаслідок відсутністю часу на аналіз отриманих даних не представлені.

ВИСНОВКИ

1. Застосування протекфлазиду впродовж 3-х місяців (30 крапель на добу) у хворих на ГГВ з ускладненим перебігом обумовлює помірний динамічний регрес патологічного процесу у 80,0% випадків, стійкий позитивний ефект з нормалізацією трансферазної активності, відсутністю антагенемії Ag HBe, та вірусемії в крові через 6 місяців після лікування - у 85,0% випадків.

Застосуванні протекфлазиду впродовж 6-и місяців у хворих ХГВ – обумовлює регрес патологічного процесу у 70,0% випадків, стійкий терапевтичний ефект з нормалізацією трансферазної активності, відсутністю антагенемії Ag HBe, та вірусемії в крові через 6 місяців після лікування – у 55,0% випадків.

2. Застосуванні плазмаферезу в дискретному режимі впродовж 1-го місяця (25мл/кг маси) у хворих на ГГВ з ускладненим перебігом обумовлює швидкий регрес патологічного процесу у 85,0% випадків, стійкий позитивний ефект з нормалізацією трансферазної активності, відсутністю антагенемії Ag HBe, та вірусемії в крові через 6 місяців після лікування - у 85,0% випадків.

Застосуванні протекфлазиду у хворих на ХГВ впродовж 1-го місяця - обумовлює регрес патологічного процесу у 55,0% випадків, стійкий терапевтичний ефект з нормалізацією трансферазної активності, відсутністю антагенемії Ag HBe, та вірусемії в крові через 6 місяців після лікування – у 25,0% випадків.

3. Застосування протекфлазиду впродовж 3-х місяців (30 крапель на добу) на фоні дискретного плазмаферезу впродовж 1-го (25мл/кг маси) місяця у хворих на ГГВ з ускладненим перебігом обумовлює швидкий регрес патологічного процесу у 100,0% випадків, стійкий позитивний ефект з нормалізацією трансферазної активності, відсутністю антагенемії Ag HBe, та вірусемії в крові через 6 місяців після лікування - у 95,0% випадків.

Застосуванні протекфлазиду впродовж 6 місяців на фоні плазмаферезу у хворих на ХГВ впродовж 1-го місяця - обумовлює регрес патологічного процесу у 90,0% випадків, стійкий терапевтичний ефект з нормалізацією трансферазної активності, відсутністю антагенемії Ag HBe, та вірусемії в крові через 6 місяців після лікування – у 75,0% випадків.

4. Мінімальна ефективність (до 35,0%) етіопатогенетичної терапії протекфлазидом та плазмаферезом спостерігалась при асоційованих формах вірусного гепатиту В+С, особливо при тривалому хронічному перебігу ускладненому супутньою патологією, та гіперімунними процесами .

5. Запропоновані методи етіотропної та патогенетичної терапії можуть з успіхом застосовуватись у пацієнтів на ВГВ, ВГ В+С з супутньою патологією, коли генноінженерні інтерферони викликають ускладнення.

6. Терапевтична ефективність запропонованих методів лікування суттєво не поступається найсучаснішим закордонним методам лікування, однак вартість їх на 40-60% нище.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Аксенов В.А. Научная обоснованность применения эфферентных методов// Тер. архив, 1998,, № 12.- С 66-69 .
2. Бабак О.Я. Хронические гепатиты.- Блиц Принт.- Киев, 1999.-208 с.
3. Бондар О.Е. Клініко-морфологічні прояви та показники імунної відповіді у хворих на HCV-інфекцію. Автореф. дисерт. канд. мед. наук. К. 2003. 22 с.
4. В.І. Матяш, В.Б. Шевчук, Т.Л. Власик, В.П. Атаманюк. Терапевтична ефективність протеклазиду при вірусних (С та В) гепатитах. Вісник Вінницького державного медичного університету.- 2002, № 2.- С. 313-314
5. В.І. Матяш, Т.Л. Власик, В.Б. Шевчук, Л.Г. Василенко, В.П. Атаманюк. Застосування нового протівірусного препарату протеклазиду в лікуванні гепатиту С. // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. - 25-27 вересня 2002 р., м.Одеса. - С. 326-327.
6. Возіанова Ж.І., Корчинський Н.Ч. Застосування препарату зеффікс у лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит В.// Сучасні інфекції.- 2002, № 1.- С.38-41.
7. Возіанова Ж.І., Шкурба А.В., Печінка А.М., Корчинський Н.Ч. Лікування вірусних гепатитів. Метод.рек.// К., 2002.- 20 с.
8. Деденко И.К., Стариков А.В. , Литвинюк В.А., Торбин В.Ф. Эфферент-ные методы лечения острых отравлений.- К., Нора-Принт, 1997.- 336с.
9. Дербак М.А. Клініко-імунологічна характеристика перебігу хронічних вірусних гепатитів В і С у Закарпатській області. Автореф. дисерт. канд. мед. наук. К. 2002. 20 с.
10. Заклицкий Ю.В. Эффективность и возможность плазмаферезов при лечении больных с эндотоксикозами // Материалы 2-го национального конгресса анестезиологов Украины, 1996.- С 145-146
11. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. и др. Плазмасорбция, плазмаферез с обменом плазмы при лечении печеночной недостаточности // Анестезиология, реаниматология , 1976, № 2,- С. 57-60.
12. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практичнсеон руководство; Пер. с нем./ Под ред. А.А.Щептулина. М.: Геотар Медицина, 1999.- 432 с.
13. Матяш В.И., Власик Т.Л. Методика применения дискретного плазмафереза в лечении тяжелых форм лептоспироза и вирусного гепатита / Информ. письмо.- К., 1998.- 2 с.
14. Мороз Л.В. Хронический гепатит С. Распространение и клинико-морфологические сопоставления. Автореф....докт.мед. наук. К.2003. 42 с.
15. Н.Б. Губергриц. Хронические гепатиты и циррозы печени . Современные классификация, диагностика и лечение - Доекцк: ООО"Лебедь", 2002.- 166 с.

16. Пеньков Д.Б. Вплив циклоферонтерапії на перебіг і наслідки гострого та хронічного вірусного гепатиту С. Автореф.дис.канд.мед. наук. К - 2003. 20 с.
17. Радченко В.Г., Шабров А.В., Нечаев В.В. Хронічні захворювання печінки. СПб.: "Лань". 2000.- 192 с.
18. Рыбалко С.Л., Дядюн С.Т., Руденко А.В., Ромащенко О.В., Матяш В.И. и др. Протефлазид. Информационные материалы по свойствам и методикам применения. / Киев, 2002.- 69 с.
19. С.А. Гусева, Г.Д. Телегеев, В.С. Топольницкий. Реальдирон (альфа-интерферон): возможности применения в гематологической и инфекционной клинике. К.: Логос, 2003.- 278 с.
20. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты.- С-Пб.: Теза.- 1998.- 332с.
21. Чорний В.И., Ккостенко В.С., Кабанько Т.П., Шраменко Е.К., Талалаенко Ю.А. Эфферентная терапия. Филтрационный плазмаферез. К. Здоров'я, 2003.- 336 с.
22. Чуба П.С. Перебіг вірусних гепатитів у осіб, які вживають наркотичні речовини. Автореф. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук. К. 2002. 20 с.
23. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ./ Под ред. З.Г.Апроксиной, Н.А. Мухина.- М.: Геотар Медицина, 1999.- 864 с.
24. Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature / Touzet S., Kramer L., Colin S., Paradat P. // Eur.J Gastroenterol. Hepatol.- 2000.- Vol.12.-P.667-678.
25. Yamazaki Z., Fujimori, Saujo K. et al. New artificial liver support systems for hepatic coma.- Th.; Abstr. 23rd ann. Meet. ASAIO. 1977 vol.6. p.99.
26. Jurnberg L., Mahoney M., Gleeson et al. Plasmapheresis and plasma exchange in the treatment of hyperlipaemia and xanthomatous neuropathy in patient with primary biliary cirrhosis.- Gut., 1972, 13, p. 976-981.

