

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

13. Бондаренко И.Г. Молекулярные механизмы формирования цитолиза в печеночной паренхиме при острых вирусных гепатитах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Л., 1988. – 38 с.

14. Grunert R.R., Phillips P.H. A modification of the nitroprusside of analysis for glutation // Arch. Biochem. – 1951. – V. 30, № 2. – P. 217-225.

15. Биохимические методы исследования при неспецифических заболеваниях легких: Метод. реком. / Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. и др. – Л., 1984. – 48 с.

16. Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов: Метод. реком. / Федорова З.Д., Бесмельцев С.С., Котовщикова М.А. – Л., 1989. – 34 с.

17. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной инток-

сикации. – СПб., 1995. – 40 с.

RESEARCH OF EFFICACY OF FLUOROCARBONIC BLOOD SUBSTITUTE «PERFTORAN» AS A MEANS OF PATHOGENETIC THERAPY OF SEVERE FORMS OF HEPATITIS B

O.Yu. Kovelonov, Yu.V. Lobzin

SUMMARY. Perfluorcarbonic blood substitute «Perftoran» was used in complex intensive therapy of 79 patients with severe form of hepatitis B as a polyfunctional pathogenetic means. Immunomodulating, antioxidative, membranostabilizing and desintoxicative features of «Perftoran» were ascertained. The drug influenced essentially upon the dynamics of the main clinical and biochemical parameters in patients with severe degree of hepatitis B as well as upon the disease course and its circumstances. As a result of perftoran effect was marked the significant shortening of the terms of treatment of severe form of hepatitis B.

© Біла-Попович Г.С., Суремченко М.С., Підкопаєв В.С., 2006
УДК 616.36-002-056.83-08:615.835

Г.С. Біла-Попович, М.С. Суремченко, В.С. Підкопаєв

ГІПЕРБАРИЧНА ОКСИГЕНАЦІЯ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ТЯЖКИХ ФОРМ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ У НАРКОСПОЖИВАЧІВ

Дніпропетровська державна медична академія, 21-а міська клінічна лікарня

Наведено дані про механізми дії гіпербаричної оксигенації (ГБО) та її вплив на клініко-лабораторні показники парентеральних вірусних гепатитів тяжкого ступеня у наркоспоживачів. Механізм терапевтичного ефекту ГБО складається з відновлення адекватної оксигенації тканин внаслідок значного зростання кисневої ємності крові за рахунок повного насичення гемоглобіну киснем і збільшення кількості розчиненого в крові кисню, метаболічних реакцій детоксикації та стимуляції обміну аміаку в головному мозку та печінці. Поряд з рутинними біохімічними показниками було досліджено зміни під впливом ГБО періоду напіввиведення антипірину як показника детоксикаційної функції печінки.

Незважаючи на досягнення сучасної науки в лікуванні вірусних гепатитів (ВГ) як гострих, так і

хронічних, і до сьогодні ця проблема залишається невирішеною. Особливо складним є питання лікування ВГ змішаного генезу, які дуже часто перебігають на тлі токсичного ураження печінки як результату прийому наркотичних речовин, алкоголю, професійної діяльності, пов'язаної з контактом з отрутохімікатами та ін.

У більш ніж 40 % хворих наркоманів, які перебувають на лікуванні в інфекційних стаціонарах, реєструється ВГ змішаного генезу (В+С) [1]. Особливості перебігу гепатитів у наркоманів більшість дослідників пов'язує з токсичним впливом препаратів на печінку й змінами імунної системи [2, 3]. Основний метаболізм опіатів здійснюється в печінці [4]. Ці процеси вкладаються в класичну

схему детоксикації ксенобіотиків: окислювально-гідролітичні перетворення в системі мікосомальних монооксигеназ, вступ іонізованих метаболітів, що утворилися, у реакції кон'югації з наступною екскрецією. Питання про безпосереднє ураження печінки в результаті введення наркотичних речовин залишається невирішеним. Є ряд клінічних даних, результатів дослідження *in vitro* і експериментальних моделей, які вказують на розвиток гепатиту без холестазу (метадон, морфін, діазепам), гепатиту з холестазом (мепробамат, фенобарбітал), некрозу печінки (діазепам, фенобарбітал, галотан). До факторів ураження печінки при наркоманії належать алкоголізм, недостатнє харчування, вплив токсичних домішок, які залишаються при кустарному виробництві наркотиків. У тканині печінки наркоманів неодноразово знаходили волокна органічних і неорганічних сполук, тальк, молочний цукор та ін. [5]. Тривала хронічна інтоксикація різними наркотичними речовинами призводить до гіпоксії внутрішніх органів, виникнення істотних біохімічних та імунологічних порушень, у тому числі й на рівні нейромедіаторного обміну (страждає обмін серотоніну, дофаміну, ацетилхоліну, ГАМК). Внаслідок порушення функції й структури внутрішніх органів і систем розвиваються ендогенна інтоксикація, зниження нормальної імунної реактивності, автоімунні процеси (поява у крові циркулюючих імунних комплексів, які мають власні патогенні властивості) [2, 5].

Серед численних і різноманітних факторів, що визначають патогенез захворювань печінки, важливу роль відіграє гіпоксія, пов'язана з інтоксикацією організму, з порушеннями внутрішньоорганної циркуляції крові й утрудненням утилізації кисню ушкодженими вірусом гепатоцитами, порушеннями мікроциркуляції й транспорту кисню [6].

Таким чином, враховуючи розвиток гіпоксії у результаті дії як вірусів гепатитів, так і наркотичних речовин, виникає необхідність у відновленні адекватної оксигенації тканин та клітин організму. В наш час запропоновано багато методів лікування, які збільшують прямо чи опосередковано насичення тканин киснем. Це і використання препаратів, що покращують мікроциркуляцію, вітамінів, кровозамінників, а також озонованих розчинів.

Із застосовуваних у наш час методів антигіпоксичної терапії провідним залишається гіпербарична оксигенація (ГБО), принцип дії якої ґрунтується на значному зростанні кисневої ємності крові за рахунок повного насичення гемоглобіну кис-

нем і збільшення кількості розчиненого у крові кисню [7]. Лікувальний ефект ГБО при інфекційних захворюваннях, у тому числі при ВГ, обумовлений ліквідацією гіпоксії органів і тканин, нормалізацією метаболічних процесів в організмі хворого, поліпшенням мікроциркуляції, корекцією імунного статусу, пригніченням життєдіяльності мікроорганізмів. Кисень під підвищеним тиском є, по-перше, специфічним фактором, що забезпечує функції редокс- і антиредокс-систем, і, по-друге, неспецифічним подразником, що викликає типові захисно-приспосувальні процеси, які проявляються функціональними, метаболічними й структурними змінами в організмі.

У складній схемі взаємодії ГБО та організму вирішальне значення мають три домінуючі механізми: прямий, опосередкований і рефлекторний. Механізм прямої дії ГБО на організм відображає специфічний процес, що відбувається за участю ферментних комплексів оксидоредуктаз мітохондріального й мікосомального окислення, яке завершується метаболічними реакціями детоксикації й біосинтезу [8]. Опосередковані механізми кисневих ефектів перебігають за допомогою ензимів і похідних клітинного метаболізму (біологічно активних речовин, проміжних і кінцевих продуктів тканинного обміну, вільних радикалів, пероксидів, іонних насосів і т.д.). Рефлекторні механізми нейрогуморальної системи за допомогою гіпероксидного подразнення нейрорецепторів (механо-, хемо-, адренорецепторів) поширюють регуляторний стимулюючий та/або пригнічувальний вплив на функціональну, метаболічну й морфогенетичну активність клітин-мішеней [9].

Біоенергетичні процеси в післядії ГБО забезпечують підвищення енергетичного потенціалу ЦНС і внутрішніх органів (серце, печінка). У дезінтоксикаційних процесах, пов'язаних із ГБО, ключову роль відіграють реакції погашення вільнорадикальних реакцій перекисного окислення ліпідів, гліколізу, лактатацидозу й стимуляції метаболічного знешкодження аміаку в головному мозку й печінці, що перебувають у критичному стані [10, 11]. Адаптаційно-морфогенетичні механізми ГБО проявляються на ультраструктурному (молекулярному), субклітинному і клітинному рівнях.

У клінічній гепатології ГБО застосовується при гострих і хронічних дифузних захворюваннях печінки та їх ускладненнях. У літературі є дані про ефективність ГБО при ураженнях печінки промисловими (хлоровані вуглеводні й ін.) і побутовими отрутами [9-11]. При ВГ важливе значення має

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

поліпшення доставки кисню до печінки й інших органів, особливо до мозкової тканини при печінковій комі.

Метою дослідження було вивчення впливу ГБО як складової частини комплексного лікування на перебіг тяжких форм парентеральних ВГ у наркоспоживачів.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 22 хворих на ВГ віком від 20 до 35 років. На основі клініко-епідеміологічних, біохімічних і специфічних серологічних даних в 11 осіб встановлено гострий гепатит В, у 6 – гострий мікст-гепатит В+С, у 5 – гострий гепатит В на тлі хронічного гепатиту С. Всі хворі не виключали внутрішньовенний прийом наркотичних речовин, причому 12 з них перебували на обліку у нарколога. При госпіталізації стан пацієнтів тяжкий, що обумовлено як проявами гепатиту (виражена жовтяниця, гепатомегалія), так і наркотичною абстиненцією (артралгії, відчуття страху, порушення сну, дратливість, диспепсичні розлади). У 4 хворих розвинулись явища печінкової недостатності різного ступеня – геморагічні прояви, печінкова енцефалопатія.

Усім пацієнтам було призначено комплекс терапевтичних заходів, який включав використання інфузійних розчинів (5 % глюкоза, 0,9 % хлористий натрій, інші сольові розчини), вітамінних і метаболічних препаратів, звичайних сорбентів, лактулози та проведення сеансів ГБО.

ГБО здійснювали в одномісній барокамері БЛ-3 з лікувальним тиском 0,5-1,0 атн (атмосфера надлишкова). Кількість сеансів 7-10. Тривалість одного сеансу 40-60 хв. Так як, за даними літератури, ГБО підвищує процеси ліпопероксидації [7], усім хворим, які її одержували, з метою антиоксидантного захисту був призначений α -токоферолу ацетат у дозі 300-500 мг/добу. Ефективність ГБО в комплексному лікуванні оцінювали за клінічними проявами, лабораторними даними, які визначали після перших чотирьох сеансів і після завершення курсу ГБО. Крім рутинних лабораторних показників (АлАТ, загальний білірубін та його пряма і непряма фракції, рівень тимолової проби, протромбіновий індекс), досліджували стан детоксикуючої функції печінки за показником періоду напіввиведення антипірину (Т_{1/2}, год). Антипирин давали у вигляді таблеток вранці натще у дозі 10 мг/кг. Оскільки зміни концентрації антипірину в плазмі крові та слині мають подібну динаміку та в цілому відображають швидкість біотрансформації препарату, як біологічний матеріал використовували слину людини. Проби слини відбирали до прийому антипірину та через 3, 6, 9, 12, 24 та 36 год після нього. Вміст антипірину в слині визначали спектрофотометричним методом. Період напіввиведення препарату розраховували методом найменших квадратів [12, 13].

Для судження про ефективність ГБО порівняльною гру-

пою служили 20 наркоспоживачів, хворих на парентеральні ВГ з відповідними тяжкістю та характером патологічного процесу, які одержували таку ж патогенетичну терапію без використання ГБО. Результати дослідження оброблені методами варіаційної статистики. Вірогідність відмінностей визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при P<0,05.

Результати досліджень та їх обговорення

При порівнянні основної та контрольної груп хворих відмічено швидший та яскравіший клініко-лабораторний ефект від комплексної патогенетичної терапії з ГБО (на 3-5 днів раніше зникали інтоксикація, диспепсичні явища, зменшувалися жовтяниця, розміри печінки, відчуття страху, відновлювався порушений сон, на 5-6 днів раніше зникали неприємні відчуття з боку внутрішніх органів).

Динаміка лабораторних показників, що характеризують ефективність ГБО, наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка лабораторних показників хворих на ВГ при комплексному лікуванні з використанням ГБО (M±m)

Лабораторний показник	Основна група (n=22)		Контрольна група (n=20)	
	При госпіталізації	Після курсу ГБО	При госпіталізації	Через 10 днів лікування
АлАТ, ммоль/л×год	4,82±1,12	2,51±0,52 ^{1,2}	5,21±1,02	4,71±1,13
Білірубін, мкмоль/л	225,5±20,5	80,4±10,5 ^{1,2}	205,6±23,8	140,3±10,6 ¹
Тимолова проба, од.	11,0±2,0	6,0±1,0 ¹	11,0±1,5	8,0±1,0 ¹
Протромбіновий індекс, %	46,0±5,0	85,0±10,0 ^{1,2}	46,0±4,0	71,0±3,0 ¹
Період напіввиведення антипірину (Т _{1/2} , год)	21,51±2,05	12,22±1,86 ²	20,23±2,31	17,21±1,75

Примітки: ¹ – достовірна різниця порівняно з показниками до лікування (P<0,05); ² – з показниками контрольної групи (P<0,05).

Отримані результати вірогідно свідчать про суттєвіше поліпшення біохімічних показників при використанні ГБО у хворих основної групи.

У той же час використання ГБО при печінковій енцефалопатії, хоча й приводило до покращення загального стану, однак не виключало розвиток летальних вислідів, що підтверджується і даними літератури [9]. Так, у 3 таких пацієнтів з печінковою енцефалопатією III-IV, незважаючи на деяку стабілізацію після ГБО клініко-біохімічних показників (зменшення жовтяниці, інтоксикації, знижен-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ня рівня білірубину та підвищення протромбінового індексу), стан прогресивно погіршувався і наставала смерть.

Висновок

Використання ГБО у комплексному лікуванні тяжких форм парентеральних ВГ у наркоспоживачів приводить не тільки до ранньої нормалізації клініко-біохімічних проявів гепатиту, а й до зняття абстинентного стану. Скорочення періоду напіввиведення антипірину під впливом ГБО свідчить про стимуляцію процесів детоксикації в гепатоцитах. Повніший висновок про стан біотрансформації ксенобіотиків та ендогенних токсинів можна буде зробити при детальнішому вивченні ферментів мітосомального окислення та кон'югації. Ефективність ГБО на тлі печінкової недостатності потребує подальшого вивчення та визначення показань до цього методу лікування залежно від стадії печінкової енцефалопатії.

Література

1. Сюткин В.Е. Сочетанная инфекция вирусами гепатита и вирусами-сателлитами // Гепатология. – 2004. – № 1. – С. 4-11.
2. Наумова Т.А., Панченко Л.Ф., Пирожков С.В. Нарушения иммунного статуса и патология печени у молодых потребителей героина // Вестн. Рос. АМН. – 2003. – № 3. – С. 32-36.
3. Ильченко Л.Ю., Царегородцева Т.М., Федотова Т.Ф. и др. Изучение цитокинового профиля при поражениях печени у больных с алкоголизмом и наркоманией // Гепатология. – 2004. – № 2. – С. 21-24.
4. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. Наркотики. – М.: Три-ада, 2000. – 206 с.
5. Кожевникова Г.М. Вирусные гепатиты у наркоманов // Лечащий врач. – 1998. – № 4. – С. 23-24.
6. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты. – Изд. 2-е. – СПб: Теза, 1998. – 332 с.
7. Лахин Р.Е., Белозерова Л.А., Максимец В.А., Романов Д.М. Изменение активности оксидантно-антиоксидантной системы под влиянием гипербарической оксигенации и актопротекторов у больных с печеночной недостаточностью // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – № 2. – С. 55-58.

8. Посохова Е.А. Микросомальная ферментная система и патология печени // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1996. – Т. 59, № 4. – С. 73-79.

9. Чикотеев С.П., Плеханов А.Н., Корнилов Н.Г., Товаршинов А.И. Печеночная недостаточность: современные проблемы лечения // Терапевт. архив. – 2003. – № 12. – С. 77-81.

10. Liu W., Zhao W., Lu X. et al. Clinical pathological study of treatment of chronic hepatitis with hyperbaric oxygenation // Chin. Med. J. – 2002. – V. 115, N 8. – P. 1153-1157.

11. Ozdogan M., Ersoy E., Dundar K. et al. Beneficial effect of hyperbaric oxygenation on liver regeneration in cirrhosis // J. Surg. Res. – 2005. – N 1. – P. 76-79.

12. Логинов А.С., Бенедиктов Э.А., Кельня Ж.А. и др. Активность монооксигеназ при заболеваниях печени по данным метаболизма антипирина // Терапевт. архив. – 1987. – № 2. – С. 84-89.

13. Аковбян В.А., Краковский М.Э., Аширметов А.Х. Изучение монооксигеназной ферментной системы печени с помощью антипиринового теста у больных псориазом // Вестн. дерматол. и венерол. – 1986. – № 9. – С. 38-41.

HYPERBARIC OXYGENATION IN COMPLEX TREATMENT OF DRUG USERS WITH PARENTERAL VIRAL HEPATITIS OF SEVERE COURSE

H.S. Bila-Popovych, M.S. Suremenko, V.S. Pidkopayev
SUMMARY. The study of the mechanisms of therapeutic effect of hyperbaric oxygenation (HBO) and its influence on clinical-laboratory indexes of drug users with parenteral viral hepatitis of severe course is presented in this article. The mechanism of therapeutic effect of hyperbaric oxygenation consists mainly of renewal corresponding oxygenation of tissues, due to essential increase of oxygen capacity of blood at the extent of full saturation of hemoglobin with oxygen and increase of amount of blood-soluted oxygen metabolic reaction of detoxication, stimulation of metabolic exchange of ammonium in brain and liver. Both usual biochemical indexes and some changes of period of half-giving of antipyrinum as an index of detoxication function of liver were investigated here.