

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ЭРБИСОЛ® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Сусак Я.М., Сличко И.Й., Петрова Г.В..

Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца,
Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи,
Украинский научно-практический центр экстренной медицинской помощи и
медицины катастроф, г. Киев.

Тактика лечения больных циррозом печени (ЦП) до сих пор не унифицирована; используются разнообразные методы лечения, иногда диаметрально противоположные по механизму действия, поэтому поиск и разработка эффективных методов лечения больных ЦП остается актуальными для современной гепатологии.[2, 6, 7]. Согласно статистическим данным у 5 % населения обнаруживаются хронические гепатиты вирусной этиологии, которые трансформируются в цирроз печени. Второй по значимости этиологический фактор развития ЦП – чрезмерное употребление алкоголя, что обусловлено прямым токсическим действием ацетальдегида на гепатоциты с последующим развитием иммунопатологических реакций [2, 3, 4]. Алкогольное цирротическое поражение печени диагностируется у 13 тыс. человек на 1 млн. населения [5]. С увеличением распространенности употребления населением алкоголя лечение алкогольных циррозов приобретает медико-социальное значение. Сегодня на фармакологическом рынке Украины существуют оригинальные препараты класса ЭРБИСОЛ® (ООО «Эрбис», Украина). Препараты содержат комплекс природных органических соединений негормональной природы, выделенных из животной эмбриональной ткани, содержит гликопептиды, пептиды, нуклеотиды, аминокислоты. Иммуномодулирующий эффект препаратов проявляется за счет активации макрофагов, НК-клеток (CD3-/16+56+) и Т-киллеров (CD3+/16+56+), которые обладают высоким потенциалом в уничтожении аномальных клеток, тем самым обеспечивают

противоопухолевую защиту организма. Вместе с тем применение препаратов класса ЭРБИСОЛ® у больных с иммунодепрессией Т-клеточного иммунитета способствует нормализации количества Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), уменьшает количество и активацию В-лимфоцитов [1]. Препараты восстанавливают баланс Th1- и Th2-цитокинов: способствуют усилению продукции интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-12, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , интерферонов (α , γ , β), которые в целом активируют клеточный иммунитет и при этом подавляют продукцию ИЛ-4 и ИЛ-10 [5]. Препараты класса ЭРБИСОЛ® активируют процессы регенерации печени, что способствует замещению погибших гепатоцитов здоровыми и ослабляет тяжесть заболевания.

Цель исследования - изучение эффективности препарата ЭРБИСОЛ® в комплексном лечении больных циррозом печени.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 35 пациентов с циррозом печени (ЦП), находящихся на лечении во 2-м хирургическом отделении Киевской городской клинической больницы скорой медицинской помощи. Методом случайной выборки все пациенты были разделены на 2 группы – основную (18 пациентов) и контрольную (17 пациентов). В анамнезе все больные злоупотребляли алкоголем. Стадия компенсации больных ЦП по системе Чайлда-Пью (Child-Pugh) составляла 9-10 баллов (класс В-С), соответственно, у больных основной и контрольной групп. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности заболевания, степени выраженности основных клинических признаков (табл. 1 и 2).

Таблица 1.

Демографическая характеристика больных ЦП

	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Мужчины	14	77,8	13	76,5
Средний возраст, лет	54 ±1,5		54±1,4	
Женщины	4	22,2	4	23,5
Средний возраст, лет	52±1,4		55±1,1	

Таблица 2

Клиническая характеристика больных ЦП

Синдромы	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Астеноневротический	17	94,4	16	94,1
диспептический	18	100	17	100
болевогой	12	66,6	11	60,8
желтушный	5	27,7	4	23,5
гепатомегалия	7	38,8	5	29,4
Портальная гипертензия	11	61,1	9	52,9
Отечно-асцитический	9	50,1	8	47,5

Критериями включения в исследование были: анамнестические данные, которые подтверждают наличие гепатита у больных в течение 6 лет, факт о злоупотреблении алкоголем, уплотнение печени, которые доказывают наличие хронического гепатита биохимическими исследованиями, данными ультрасонографии или радионуклидной сцинтиграфии.

Критериями выключения из исследования были: стойко выраженный цитолитический синдром (повышение активности трансфераз сыворотки крови не менее чем в 5 раз); высокая и стабильная гипергаммаглобулинемия (более 30 %): выраженный гепатодепрессивный синдром (снижение протромбинового индекса менее 70 %).

Все пациенты (основная и контрольная группа) получали комплексную детоксикационную терапию для лечения ЦП, включающую инфузии,

аминокислоты, салуретики, гепатопротекторы, глюкозу, витамины, антиоксиданты.

Пациентам основной группы назначали препарат ЭРБИСОЛ® 2 раза в день (утром и вечером) по 2 мл в течение 20 дней. Больные основной группы находились под наблюдением в течение 6 месяцев - через 2 месяца получали повторные курсы лечения препаратом ЭРБИСОЛ®.

Для оценки лечебной эффективности исследуемых препаратов пациентам проводили обследование с использованием клинико-инструментальных, лабораторных и биохимических методов исследования до и после проведенного курса лечения. Всем пациентам с их согласия проводили пункционную биопсию под контролем УЗИ с последующим гистологическим исследованием для определения локального патоморфоза.

Объективные исследования включали результаты физикального обследования, клинические анализы крови, мочи, функциональные пробы печени с оценкой белкового (общий белок, альбумин), липидного (β -липопротеиды), углеводного (глюкоза), пигментного (билирубин общий) и водно-электролитного обменов (калий, натрий). Изучали индикаторные показатели цитолитического (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераз – АСТ), мезинхимального (тимолвероналовая и селомовая пробы) и холестатического синдромов (щелочная фосфатаза). По показаниям проводили радионуклеидную сцинтиграфию печени с определением ее функции, размеров, плотности, а также рентгенологических и эндоскопических методов исследования желудка и двенадцатиперстной кишки. Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики.

Результаты исследования. Проведенное лечение больных с ЦП с использованием препарата ЭРБИСОЛ® показало значительное улучшение клинического состояния пациентов по сравнению с больными контрольной группы. Начиная с 8-11 дня у пациентов основной группы отмечали снижение частоты появления тошноты, рвоты, уменьшение интенсивности

болей в животе, в правом подреберье, улучшение аппетита. На 3-4 день лечения у пациентов этой группы уменьшалась интенсивность кожного зуда.

У больных контрольной группы улучшение состояния было умеренным и отмечалось на 15-20-й день лечения. Боль в правом подреберье сохранялась в течение 23 дней.

При изучении показателей общего анализа крови и мочи у больных обеих групп в динамике лечения не было выявлено достоверных отличий относительно данных до лечения.

Положительная динамика клинического течения ЦП у больных, которые принимали ЭРБИСОЛ[®], по сравнению с пациентами контрольной группы отражена в табл. 3.

Таблица 4

Биохимические показатели сыворотки крови больных ЦП в динамике лечения (M±m).

Показатели	Норма	Основная группа		Контрольная группа	
		до леч.	после леч.	до леч.	после леч.
Билирубин общий, ммоль/л	8,5-20,5	46,10±0,15	32,26±0,16	41,20±0,85	36,40±0,11
АЛТ, ммоль/л	0,1-0,45	0,79±0,15	0,58±0,13	0,78±0,16	0,73±0,12
АСТ, ммоль/л	0,1-0,68	0,86±0,10	0,71±0,12	0,85±0,11	0,79±0,13
Глюкоза, ммоль/л	3,6-6,1	6,6±0,3	5,6 ±0,2	5,9±0,3	5,5±0,1
Тимоловая проба, ед.	0-4	4,1±0,3	3,5±0,2	3,9±0,3	3,2 ±0,1
Общий белок, г/л	65-85	62,10±0,75	70,60±0,6	61,20±0,85	64,40±0,81
Альбумин, г/л	32-52	28,3±0,2	36,3±0,2	27,50±0,15	30,6±0,2
Калий, ммоль/л	3,8-5,3	3,2±0,1	4,1±0,2	3,3±0,1	3,6±0,1
Натрий, ммоль/л	135-150				
Щелочная фосфатаза, ЕУ	до 140	148±4,4	128,6±3,6	150,2±4,6	130,2±3,8
Мочевина, ммоль/л	до 8	7,5±0,10	5,8±0,21	7,8±0,07	7,3±0,10
Креатинин, мкмоль/л	до 100	97,5±3,67	86,2±2,35	99,2±2,3	92,9±1,2

Примечание: * - P<0,05 – достоверные отличия по сравнению с данными до лечения

Лабораторные показатели указывают на то, что у больных основной группы улучшалась синтетическая и дезинтоксикационная функция печени с 3-й недели лечения, в то время как у больных контрольной группы эти показатели не всегда приближались к нормальным к концу курса лечения.

Такие показатели как уровень креатинина, мочевины в процессе лечения (базового и с использованием препарата ЭРБИСОЛ®) практически не менялись относительно первоначальных данных и находились в пределах физиологической нормы (табл. 4).

За период лечения выявлено: 1) уменьшение размеров селезенки у 12 больных основной группы в среднем на $3,0 \pm 1,5$ см, у 3-х больных контрольной группы – на $1,5 \pm 0,5$ см; 2) уменьшение размеров печени у 14 больных основной группы на $2,5 \pm 0,5$ см, у больных контрольной группы без динамики 3) уменьшение диаметра портальной вены на $2,0 \pm 0,6$ мм у 11 больных основной и на $1,1 \pm 0,1$ мм у 9 больных контрольной групп; 4) уменьшение количества асцитной жидкости у 7 больных основной группы (у 2-х пациентов декомпенсированный асцит перешел в компенсированный) и у 2-х пациентов контрольной. То есть, у больных ЦП, которые получали ЭРБИСОЛ®, быстрее наступала нормализация размеров селезенки, печени, восстановление кровотока в портальной вене.

Морфологическая картина паренхимы печени у всех больных до лечения характеризовалась выраженным расширением и слиянием портальных трактов, что проявлялось выраженным нарушением архитектоники. Портальные тракты были представлены воспалительными инфильтратами, которые состояли из лимфоидных клеток и распространялись на новообразованные фиброзные септы. После проведенного лечения с использованием препарата ЭРБИСОЛ® наблюдалась положительная динамика в патоморфологической картине печени: портальные тракты без выраженного расширения, воспалительная инфильтрация из лимфоидных клеток не нарушала слой гепатоцитов.

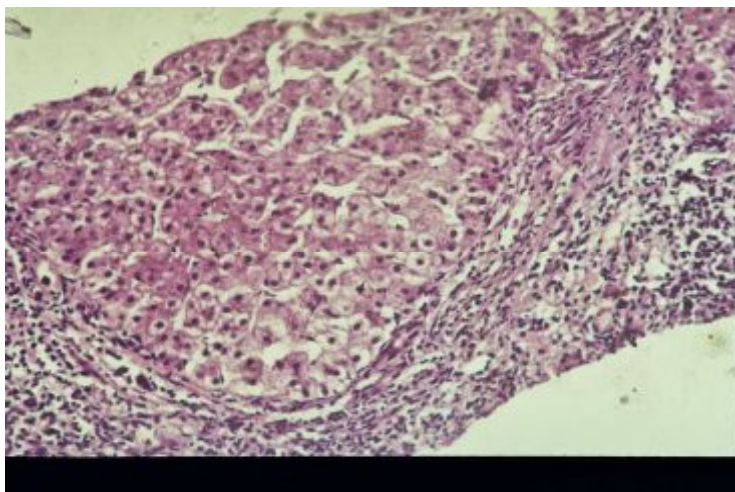


Рис.1 Некровоспалительная активность и фиброзные изменения при хроническом гепатите с переходом в цирроз до лечения
Игольная биопсия печени больной X, 54 лет до лечения продемонстрировала арактерные морфологические изменения для хронического гепатита с умеренной активности с трансформацией в цирроз: степень 3/4(порто-портальные некрозы) и 2/4 (лобулярные некрозы) по Scheuer, широкими фиброзными септами с нарушением гистоархитектуры (стадия 3/4 по Scheuer). ГЭ, x400

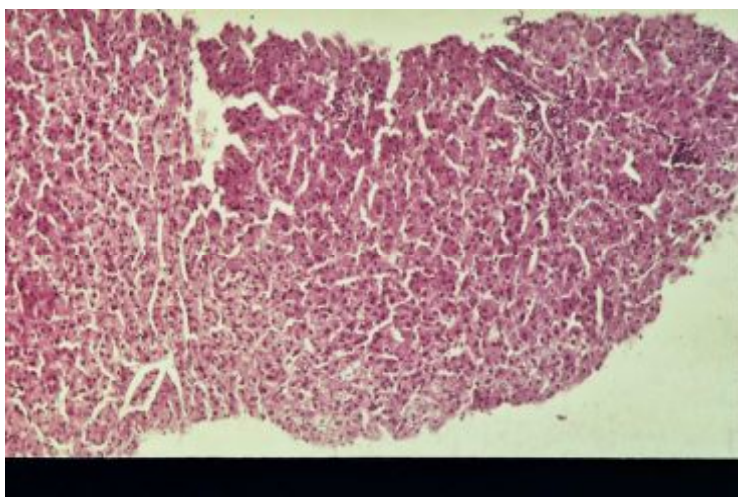


Рис.2 Паренхиматозные изменения при хроническом гепатите с переходом в цирроз до лечения
Игольная биопсия печени больной, после лечения: очаговые слабо выраженные ступенчатые некрозы (степень активности 2/4 по Scheuer), расширенными фиброзно-измененными портальными трактами и единичными порто-портальными септами (стадия 2/4 по Scheuer). ГЭ, x200

У больных контрольной группы положительных морфологических изменений паренхимы печени в динамике лечения не отмечалось.

Все это подтверждает выраженное мембранопротекторное действие препарата ЭРБИСОЛ[®], поскольку он способствует замедлению и регрессии предшествующего фиброза, ослабляет продукцию коллагена в печени, что обуславливает его мембраностабилизирующее влияние .

Следует отметить, что у больных основной группы, которые прошли несколько курсов лечения препаратом ЭРБИСОЛ[®] (8 больных) наблюдалось уменьшение отечно-асцитического синдрома, исчезновение астеноневротического и диспептического синдромов, что в конечном итоге позволило достичь положительных результатов в лечении и повысить качество жизни пациентов с циррозом печени.

Выводы

1. Оценка эффективности лечения больных ЦП с использованием препарата ЭРБИСОЛ[®] основывалась на клинической симптоматике, данных клинико-биохимического и гистологического исследований и была проведена в сравнительном аспекте с базисной терапией.
2. В результате исследования не было отмечено побочных явлений при назначении препарата ЭРБИСОЛ[®]. Негативных изменений со стороны основных гематологических и биохимических показателей не отмечено у данной группы пациентов.
3. Включение препарата ЭРБИСОЛ[®] в базисную терапию больных с ЦП способствовало существенному уменьшению проявлений синдрома интоксикации, приводило к снижению уровней активности АЛТ, АСТ; способствовало уменьшению выраженности субъективных жалоб у пациентов с циррозом печени.
4. Использование препарата ЭРБИСОЛ[®] у больных с циррозом печени и хроническим гепатитом индуцировало выраженный гепатопротективный эффект, улучшало детоксикационную и белковосинтетическую функцию

печени, способствовало нормализации маркеров цитолиза, холестаза, замедляло фибротизацию паренхимы.

5. Результаты нашего исследования позволяют рекомендовать препарат ЭРБИСОЛ® в комплексном лечении цирроза печени.

Литература

1. Базыка Д. Особенности влияния препаратов класса Эрбисол на экспрессию поверхностных маркеров клеток крови здоровых доноров и больных с иммунодепрессией клеточного иммунитета *in vitro* и в динамике лечения / Д. Базыка, А. Гладкий, Е. Корнилина, А. Николаенко // Вісник фармакології та фармацевції. – 2009. - № 1. – С. 39-47.
2. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольных гепатитов „Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии.- 2003.- № 3.- С.2-7
3. Подымова С.Д. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени // *Consilium medicum*, Экстра выпуск, 2001. - С. 3-5.
4. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени // *Consilium medicum*. – 2001. - Т. 3. - № 6. – С. 256-260.
5. Фесенкова В.Й., Драннік Г.М., Дріянська В.Є. та ін. Дослідження *in vitro* впливу препаратів "Ербісол" на продукцію ІЛ-4 та γ -ІNF Т-хелперами І типу здорових донорів // *Лабораторна діагностика*.- 2003. - № 2. - С.37-40.
6. Britton R.S., Bacon B.R. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis // *Hepato-Gastroenterology*.-1994.- Vol. 41. - N 4.- P. 343-348.
7. Geng-Tao Liu, Yan Li, Huai Ling Wei, Hong Lu et al. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: A preclinical study // *World J. Gastroenterol*.- 2005.- 11 (5). - P.665-671.