

*О.С.Хухліна, А.В.Череватенко, О.В.Андрусак, В.С.Гайдичук*

## **ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ, ХІЛАКУ ТА ЕНТЕРОСГЕЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ**

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології (зав. – проф. М.Ю.Коломось) Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** Тіотриазолін вірогідно знижує рівень ендотоксикозу шляхом підсилення дезінтоксикаційної функції нирок та системи антиоксидантного захисту. Хілак зменшує прояви ендотоксикозу шляхом корекції мікробного складу товстої кишки. Ентеросгель знижує рівень ендотоксикозу за рахунок ентеросорбції токсичних метаболітів, ендотоксинів бактерій та жовчних кислот.

**Ключові слова:** хронічний гепатит, ендотоксикоз, тіотриазолін.

**Вступ.** За умов хронічного гепатиту (ХГ) та цирозу печінки при наростаючій печінково-клітинній недостатності порушується біотрансформація екзо- й ендотоксинів та ескреція біотрансформованих шкідливих і потенційно шкідливих речовин. У результаті цього незнешкоджені ендо- та екзотоксини (аміак, феноли, метіонін, альдегіди, кетони, меркаптани тощо) акумулюються та здійснюють системні токсичні впливи [6]. Це призводить до розвитку ендогенної інтоксикації, крайнім проявом якої є печінкова енцефалопатія [3].

Серед складових синдрому ендотоксикозу, які підлягають кількісній оцінці, переважають незнешкоджені проміжні та кінцеві продукти пероксидного окиснення ліпідів [5], ендотоксини (структурні компоненти клітинних мембран грамнегативної амонігенної мікрофлори кишечника, які є антигенами і сприяють утворенню циркулюючих імунних комплексів) [2, 4] та жовчні кислоти (разом з ендотоксинами належать до молекул середньої маси) [1].

З метою підсилення ефективності неспецифічних дезінтоксикаційних заходів є необхідність вивчення можливостей селективного знешкодження джерела надходження у кров токсичних метаболітів при хронічному гепатиті, які створюють інтоксикацію у кожному конкретному випадку.

**Мета дослідження.** Патогенетично обґрунтувати способи диференційованого лікування хворих на хронічний гепатит залежно від походження синдрому ендогенної інтоксикації.

**Матеріал і методи.** Обстежено 80 хворих на ХГ віком від 22 до 58 років із тривалістю захворювання від 1 до 16 років. Залежно від етіології, переважали вірусний гепатит В у фазі реплікації вірусу (15 хворих), хронічний вірусний гепатит В у фазі інтеграції вірусу (31 хворий), хронічний вірусний гепатит С (18 хворих), хронічний токсичний гепатит (12 хворих) та хронічний автоімунний гепатит (4 хворих).

Усі обстежені хворі за випадковою ознакою були розподілені на чотири групи. Першу (контрольну) становили 20 хворих на ХГ, яким проводили традиційну базисну терапію, що передбачала дієтичне харчування (стіл №5), постільний режим, відповідне етіотропне та патогенетичне лікування, комплекс вітамінів, спазмолітичні та ліпотропні засоби, жовчогінні середники, гепатопротектор карсил (по 1 табл. 3 рази на день), дезінтоксикаційну терапію (5%-ний розчин глюкози 400.0 внутрішньовенно крапельно №5).

Другу групу (група 2А основної) становили 20 хворих на ХГ, які окрім зазначеної базисної терапії додатково отримували тіотриазолін по 100 мг тричі на день при видаленні інших лікарських засобів гепатопротекторної та антиоксидантної дії. Курс лікування тривав 14 днів.

Третю групу (група 2В основної) становили 20 хворих на ХГ, які на фоні базисної терапії додатково отримували препарат хілак по 20 крапель 3 рази на день протягом 14 днів.

Четверту групу (група 2С основної) становили 20 хворих на ХГ, які на фоні базисної терапії додатково отримували ентеросорбент ентеросгель по 1 дозі 3 рази на день протягом 14 днів.

У всіх хворих на ХГ визначали такі показники: токсичність плазми крові (ТП), токсичність сечі (ТС), кліренс ендогенних токсинів (Ст) за допомогою парамелійного тесту, вміст у крові середньомолекулярних пептидів (СМП), малонового альдегіду (МА), циркулюючих імунних комплексів (ЦК) [6]. Оцінку інтенсивності ендотоксикозу у хворих на печінкову патологію проводили в порівнянні з показниками у 30 здорових осіб від 22 до 48 років.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз впливу тіотриазоліну, хілаку та ентеросгелю при курсовому призначенні в середніх добових терапев-

тичних дозах на клінічні особливості перебігу ХГ в порівнянні з контрольною групою виявив деякі особливості. Під впливом тіотриазоліну покращання самопочуття, зменшення ознак астенизації, диспепсичних і больових проявів у пацієнтів групи 2А відмічалось вже на 5–7-й день від початку лікування, у хворих на ХГ групи 2В і 2С – на 7–8-й день, тоді як у хворих на ХГ першої групи – лише з 10–12-го дня. На 5–7 днів (групи 2А і 2С) та на 3–4 дні (група 2В) раніше зникла жовтяниця, зменшилися розміри печінки в порівнянні з контролем. Через два тижні після початку лікування знизився вміст загального білірубіну в крові у хворих на ХГ групи 2А на 48,3% ( $p < 0,05$ ), групи 2В на 38,4% ( $p < 0,05$ ), групи 2С на 43,2% ( $p < 0,05$ ) проти 28,2% у хворих на ХГ контрольної групи. Активність АЛТ у пацієнтів групи 2А зменшилась на 57,4% ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів груп 2В і 2С відповідно на 42,7% та 40,3% ( $p < 0,05$ ) проти 34,4% в осіб контрольної групи. Показник тимолової проби зменшився на 24,3%, 18,7%, 15,9% у хворих на ХГ груп 2А, 2В, 2С проти 12,7% у контролі.

Аналіз показників інтенсивності синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на ХГ усіх груп до лікування свідчить про вірогідне збільшення ТП, ТС за даними параметрійного тесту, вмісту в крові СМП, ЦК, МА ( $p < 0,05$ ). Кліренс ендогенних токсинів при ХГ в порівнянні з практично здоровими особами вірогідно не змінюється ( $p > 0,05$ ).

Результати аналізу впливу тіотриазоліну, хілаку та ентеросгелю при курсовому призначенні на показники ендотоксикозу у хворих на ХГ свідчать, що максимальний вірогідний дезінтоксикаційний ефект за інтегральним показником ТП крові спостерігається у групі хворих, що отримували тіотриазолін ( $p < 0,05$ ), хоча в інших групах порівняння 2В і 2С показник ТП після лікування вірогідно знижувався й перевищував дезінтоксикаційний ефект традиційної терапії ( $p < 0,05$ ).

При аналізі показника токсичності сечі в динаміці застосування зазначених препаратів зареєстровано різноспрямовані ефекти. У хворих на ХГ основної групи 2А встановлено вірогідне збільшення показника ТС на 21,7% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з вихідними даними. У хворих на ХГ контрольної групи, а також груп 2В та 2С основної групи зареєстровано вірогідне зменшення цього показника після лікування, відповідно, на 13,3% ( $p < 0,05$ ), 23,2% ( $p < 0,05$ ) та 25,1% ( $p < 0,05$ ).

Доказом активної детоксуючої дії тіотриазоліну стало вірогідне збільшення кліренсу ендогенних токсинів як у порівнянні з вихідними даними, так і в порівнянні з показниками після лікування контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Так, у хворих на ХГ 2А групи показник збільшився на 83,3% ( $p < 0,05$ ) проти 45,8% ( $p < 0,05$ ) у контролі. Динамічні показники кліренсу ендогенних токсинів у групі 2В збільшувались незначно ( $p < 0,05$ ), а в групі 2С мали лише тенденцію до збільшення ( $p > 0,05$ ).

Максимальний вірогідний дезінтоксикаційний ефект за показником СМП встановлений у групі 2С, який після лікування вірогідно не відрізнявся від показника у практично здорових осіб ( $p > 0,05$ ). Аналогічний ефект із дещо нижчим, ніж у групі 2С відсотком зменшення встановлений і у відношенні показників СМП груп 2В і 2А ( $p < 0,05$ ), який водночас є вірогідно нижчим за показник у контролі ( $p < 0,05$ ).

При залученні до комплексу базисної терапії тіотриазоліну у хворих на ХГ 2А групи встановлено найсуттєвіше зниження інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів за показником вмісту в крові малонового альдегіду, значення якого після лікування зменшувалося в середньому на 25,4% ( $p < 0,05$ ) проти 16,7% ( $p < 0,05$ ) у контролі. Аналогічна тенденція змін спостерігається при аналізі показників вмісту МА у крові хворих на ХГ 2В та 2С груп після лікування, проте вірогідної різниці в порівнянні з показником у контрольній групі між ними немає ( $p > 0,05$ ).

При аналізі показників вмісту ЦК у сироватці крові хворих на ХГ у динаміці лікування встановлено їх вірогідне зниження у всіх групах спостереження ( $p < 0,05$ ) із максимальним відсотком зниження у групі 2В.

Таким чином, тіотриазолін виявляє потужний індукційний ефект на систему біохімічної детоксикації печінки, внаслідок чого вірогідно зменшується рівень токсичності плазми крові, підсилює дезінтоксикаційну функцію нирок, збільшуючи кліренс ендогенних токсинів, стимулює фактори протиоксидантного захисту, у результаті чого зменшується вміст у крові кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів.

Про вірогідний дезінтоксикаційний вплив ефекту хілаку свідчить вірогідне зменшення вмісту СМП та ЦК у сироватці крові хворих на ХГ 2В групи після

лікування, що перевищує його вплив на ці складові ендотоксикозу в порівнянні з іншими терапевтичними схемами.

Максимальна активність ентеросгелю встановлена у відношенні вмісту в крові СМП, концентрація яких після лікування збігається з показником у практично здорових осіб.

Проведені дослідження (15 хворих) свідчать про вірогідне підвищення потужності дезінтоксикації при поєднаному призначенні тіотриазоліну, хілаку та ентеросгелю на фоні базисної терапії ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з ефектом кожного окремого варіанту ( $p < 0,05$ ). Це пояснюється підсиленням слабого впливу тіотриазоліну на вміст у крові СМП та ЦІК призначенням хілаку та ентеросгелю у поєднанні з потужними антиоксидантними і метаболічними властивостями тіотриазоліну.

#### **Висновки.**

1. Тіотриазолін вірогідно знижує рівень ендотоксикозу шляхом підсилення дезінтоксикаційної функції нирок та системи антиоксидантного захисту. Показанням для його призначення є гепаторенальний синдром і значне підсилення процесів ПОЛ.

2. Хілак зменшує прояви ендотоксикозу при ХГ шляхом корекції мікробного складу товстої кишки (зниження вмісту СМП та ЦІК) на фоні ендотоксинемії, гіперамоніемії внаслідок дисбактеріозу кишечника.

3. Энтеросгель знижує рівень ендотоксикозу за рахунок ентеросорбції токсичних метаболітів при гнілісній та бродильній диспепсії (синдром мальдигестії), а також ендотоксинів бактерій та жовчних кислот.

4. Потужність дезінтоксикації вірогідно збільшується при поєднаному призначенні тіотриазоліну, хілаку та ентеросгелю у комплексній терапії хронічного гепатиту в порівнянні з ефектом кожного окремо взятого фармакопрепарату.

**Література.** 1. Алимов С.В. Клинико-прогностическое значение среднемoleкулярных пептидов у больных вирусными гепатитами: Автореф. дис... к. мед. н. – М., 1990. – 22 с. 2. Анохіна Г.А., Червак І.М., Лопух І.Я. Ендоекологія кишечника та корекція її порушень у хворих цирозом печінки // Матер. XIV з'їзду терапевтів України. – К., 1998. – С. 332-333. 3. Анонін А.В., Волчкова Е.В., Дмитриєва Е.В. Функциональная активность антиэндотоксических факторов при вирусных гепатитах А и В // ВРАМН. – 1995. – №12. – С. 38-41. 4. Капицев П.А. Роль циркулирующих иммунных комплексов в развитии болезней печени // Гастроэнтерология. – К., 1990. – С. 35-39. 5. Коломосць М.Ю., Бойчук Р.Р. Вільнорадикальне окиснення ліпідів при хронічному гепатиті з цитопенічним синдромом, виразковій хворобі з супутнім реактивним гепатитом // Тези доповідей Другого українського тижня гастроентерологів. – Дніпропетровськ, 1997. – С. 70. 6. Хухліна О.С. Ендогенна інтоксикація, стан мікробіоценозу та деяких факторів імунітету у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки: Автореф. дис... к. мед. н. – Чернівці, 1999. – 20 с.

## **THE EFFICACY OF USING THIOTRIAZOLINE, HILAK AND ENTEROSGEL IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS**

***O.S.Khukhlina, A.V.Cherevatenko, O.V.Andrusiak, V.S.Gaidichuk***

**Abstract.** Thiotriazoline authentically reduces the intensity of endotoxycosis by amplifying the detoxicating renal function and antiradical protective system. Hilak reduces manifestations of endotoxycosis by correcting the microbial composition of large intestine. Enterosgel reduces the intensity of endotoxycosis at the expense of the enterosorbition of toxic metabolites, bacterial endotoxins and biliary acids.

**Key words:** chronic hepatitis, endotoxycosis, thiotriazoline.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 5.12.2001 року