

## ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ ТА ЦИРОЗІ ПЕЧІНКИ З МЕТОЮ ДЕЗІНТОКСИКАЦІЇ

*О.С. Хухліна, О.С. Воєвідка, Є.І. Шоріков*

Буковинська державна медична академія, Чернівці

**Ключові слова:** хронічний гепатит, цироз печінки, дезінтоксикація, тіотриазолін.

Однією з проблем сучасної гепатології є раннє виявлення і адекватне лікування гострих вірусних гепатитів, оскільки інфікування вірусом С у 80% випадків призводить до розвитку хронічного гепатиту, який у 20% випадків переходить в цироз та первинну гепатокарциному. Інфікування вірусом В у 10% хворих з хронічним перебігом недуги закінчується цирозом [10, 11].

Хоча в багатьох країнах, у тому числі й в Україні, вже давно проводять просвітницьку роботу з питань шкідливості надмірного вживання алкоголю, ефективність часто не відповідає її масштабам. Навпаки, хворих на алкоголізм стає все більше, а відповідно зростає й кількість пацієнтів з недугами, спричиненими ним. Найчастіше наслідком хронічного алкоголізму є хронічні захворювання печінки, які часто призводять до цирозу [5].

Через те, що проблема хронічного вірусного та алкогольного ушкодження печінки досі не розв'язана, актуальними залишаються питання діагностики та пошуку нових патогенетично обґрунтованих схем лікування цирозу.

З огляду на багатофункціональність порушень структури та функції печінки у хворих на хронічний гепатит (ХГ) та цироз печінки (ЦП) лікування цієї патології є багатокомпонентним, тривалим і не завжди успішним [2]. Під час вибору тактики лікування хворих на ХГ та ЦП враховують етіологічні чинники, ступінь активності цитолітичного та імунозапального синдромів, функціональний стан печінки, стан гемодинаміки, наявність ускладнень і супутньої патології [2, 8]. Однак не завжди клініцисти надають належну увагу оцінці ступеня ендогенної інтоксикації у хворих на ХГ і ЦП та проведенню адекватної дезінтоксикаційної терапії.

Серед багатьох вітчизняних препаратів цитопротекторної дії нами було обрано тіотриазолін, який має антиоксидантні [4], імуномодулювальні [6] властивості, здатний нормалізувати всі види обміну [1, 3] та посилювати енергетичне забезпечення тканин печінки [6, 7].

Метою дослідження було патогенетичне обґрунтування дезінтоксикаційної терапії хворих на ХГ та ЦП шляхом диференційованого застосування тіотриазоліну. Для реалізації цієї мети ми поставили такі завдання: дослідити та проаналізувати характер впливу тіотриазоліну на токсикологічні параметри, в тому числі показники інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), токсичності плазми крові, сечі та кліренсові характеристики, а також простежити динаміку показників ендотоксикозу; виявити клініко-лабораторні критерії диференційованого призначення тіотриазоліну в комплексній фармакотерапії хворих на ХГ та ЦП.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 140 хворих на ХГ та ЦП. З них хворих на ХГ з низькою активністю (ХГНА) — було 42; на ХГ з помірною активністю (ХГПА) — 55, на ЦП — 43. Вік хворих становив від 22 до 75 років. Для контролю обстежено 30 практично здорових людей. Тривалість захворювання становила від 1 до 16 років. Серед етіологічних чинників переважали медикаментозні, токсичні, в тому числі вплив алкоголю, віруси гепатиту В, С у фазі інтеграції. Усі хворі довільно були розподілені на дві групи. Контрольну групу склали 54 хворих, в тому числі на ХГНА — 17, на ХГПА — 20, на ЦП — 17 пацієнтів. Усіх їх лікували загальноприйнятими базисними методами, якими передбачалося дієтичне харчування (стіл № 5), призначення есенціалє N, спазмолітиків, ліпотропних засобів, комплексу вітамінів, жовчогінних препаратів, а також дезінтоксикаційної терапії: 400 мл 5% розчину глюкози внутрішньовенно крапельно; № 5. 86 пацієнтів зарахували до основної групи, в тому числі 25 хворих на ХГНА, 34 — на ХГПА, 27 — на ЦП. Крім зазначеної базисної терапії, вони додатково одержували тіотриазолін (засоби гепатопротекторної і антиоксидантної дії не признавали). Термін лікування становив 10 діб. Хворих основної групи було розподілено додатково на 4 групи. Група 2А складалася з 56 осіб, в тому числі 18 хворих на ХГНА, 18 хворих на ХГПА, 20 хворих на ЦП. Усі вони отримували 2,5% розчин тіотриазоліну (по 2 мл внутрішньом'язово раз на добу протягом 10 діб). Група 2Б складалася із 10 хворих на ХГНА. Вони отримували 1% розчин тіотриазоліну (по 1 мл внутрішньом'язово раз на добу протягом 10 діб). До групи 2С належали — 10 хворих на ХГПА, яким призначали 2,5% розчин тіотриазоліну (по 2 мл внутрішньом'язово раз на добу протягом 10 діб). Група 2Д налічувала 10 хворих на ЦП, яким вводили внутрішньом'язово 2,5% розчин тіотриазоліну (по 2 мл внутрішньом'язово 2 рази на добу протягом 10 діб).

Інтенсивність процесів ендотоксикозу оцінювали за вмістом у крові малонового діальдегіду (МДА) без ініціації, з ініціацією аскорбатом, НАДФН<sub>2</sub> (Ю.А. Владимиров, О.І. Арчаков, 1972), наявністю ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та поєднаних триєнів (КПТ) (І.А. Волчегорський та співав., 1989).

Рівень токсичності плазми (ТП) крові та сечі (ТС), а також кліренс ендогенних токсинів (С<sub>т</sub>) оцінювали за допомогою параметричного тесту за В.С. Генесом у модифікації В.М. Коновчука (1992), за вмістом у сироватці крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за Н.І. Габрієлем та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за Digeon, Laver.

**Результати та їхнє обговорення**

У хворих на ХГ та ЦП основної й контрольної груп до лікування рівень ендогенної інтоксикації був значний, про що свідчили вірогідне підвищення показників токсичності плазми крові, сечі, зниження кліренсу ендогенних токсинів, зростання показників вмісту СМП, МА, ІПЗ, ДК, КПТ та ЦІК у сироватці крові ( $P < 0,05$ ) порівняно з показниками практично здорових осіб. Було встановлено прямий кореляційний зв'язок між ступенем ендотоксикозу та інтенсивністю цитолітичного й мезенхімально-запального синдромів при ХГ та ЦП, а також ступенем печінково-клітинної недостатності [8]. У хворих 2А групи після лікування вірогідно знизився показник ТП порівняно з початковим ( $P < 0,001$ ). Причому у хворих на ЦП ступінь зниження його був найбільшим і сягав 36,1% порівняно з показником до лікування ( $P < 0,001$ ). У групах хворих на ХГНА та ХГПА основної групи ступінь зниження ТП становив відповідно 23,5 ( $P < 0,001$ ) та 30,2% ( $P < 0,001$ ). У хворих контрольної групи показник цей теж зменшувався порівняно з показником до лікування на 18,3 ( $P < 0,001$ ), 24,9 ( $P < 0,001$ ) та 28,5% ( $P < 0,001$ ) відповідно у хворих на ХГНА, ХГПА та ЦП, проте ступінь зниження був вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів основної групи після лікування ( $P < 0,005$ ).

Під час аналізу ТС в динаміці застосування тіотриазоліну у хворих на ХГ та ЦП ми зауважили різне спрямування показників у хворих основної (2А) та контрольної (1) груп спостереження. Зокрема, у 2А групі встановлено вірогідне збільшення показника ТС при ХГНА, ХГПА та ЦП відповідно на 23,1 ( $P < 0,001$ ), 46,7 ( $P < 0,001$ ) та 11,3% ( $P < 0,001$ ) порівняно з показником до лікування. У хворих контрольної групи ТС після лікування достовірно зменшувалася на 20,8 ( $P < 0,001$ ), 23,3 ( $P < 0,001$ ) та 39,4% ( $P < 0,001$ ) відповідно.

Потужно детоксикуючу дію тіотриазоліну засвідчило значне збільшення кліренсу ендогенних токсинів порівняно як із початковими показниками, так і в контрольній групі після лікування ( $P < 0,001$ ). Так, у хворих на ХГНА 2А групи  $C_r$  збільшився на 65,2% ( $P < 0,001$ ) проти показника у хворих на ХГНА у контролі — 13,0% ( $P < 0,05$ ). Динамічні показники  $C_r$  у групах хворих на ХГПА та ЦП основної групи зростали інтенсивніше і дорівнювали відповідно 183,3 ( $P < 0,001$ ) та 317,6% ( $P < 0,001$ ) проти 45,8 ( $P < 0,001$ ) та 11,8% ( $P < 0,001$ ) у контрольній групі.

Про зменшення ступеня тяжкості ендотоксикозу під впливом тіотриазоліну свідчить і динаміка змін показників вмісту СМП у крові хворих на ХГ та ЦП. Так, вміст СМП у крові хворих основної групи після лікування значно зменшився порівняно як із початковими даними ( $P < 0,001$ ), так і з контролем ( $P < 0,001$ ). Причому у хворих на ХГНА 2А групи вміст СМП після лікування був таким самим, як і у практично здорових осіб ( $P < 0,05$ ).

Після введення до комплексу базисної терапії тіотриазоліну у хворих на ХГ та ЦП помітно знизилася інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів, проміжні та кінцеві продукти якого є компонентами і маркерами синдрому ендогенної інтоксикації. Зокрема, вміст МА без ініціації у хворих 2А групи зменшився порівняно з показниками до лікування на 38,4% ( $P < 0,001$ ) проти 22,1% ( $P < 0,001$ ) у контрольній групі, на 25,4% ( $P < 0,001$ ) — у групі хворих на ХГПА 2А групи проти 16,7% ( $P < 0,001$ ) у 1 групі, на 24,1% ( $P < 0,001$ ) в групі хворих на ЦП — 2А групи проти 12,4% ( $P < 0,001$ ) у контрольній групі.

Аналогічні вірогідні зміни виявлено і стосовно показників вмісту МА з ініціацією НАДФН<sub>2</sub> та аскорбатом в крові у хворих на ХДЗП. Проте в групі хворих на ХГНА (2А) різниця між показниками після лікування основної та контрольної груп була невірогідна ( $P > 0,05$ ).

Аналогічним чином змінювався вміст ІПЗ, ДК, КСТ у крові хворих на ХГ та ЦП. Максимальний вплив тіотриазоліну на зменшення в сироватці крові рівня проміжних продуктів ПОЛ спостерігається й стосовно вмісту КПТ у хворих на ЦП. Встановлено значніше зниження вказаних вище маркерів інтенсивності ПОЛ у всіх хворих 2А групи порівняно із контрольними показниками ( $P < 0,01$  —  $P < 0,001$ ). Причому різниця між показниками після лікування у всіх групах спостереження вірогідна ( $P < 0,02$  —  $P < 0,001$ ). Треба також зазначити, що у хворих на ХГНА основної групи вміст ДК та КПТ після лікування був майже таким, як у здорових осіб ( $P > 0,05$ ).

Під час аналізу ще одного маркера ендогенної інтоксикації при ХГ та ЦП — ЦІК крові в динаміці лікування виявлено вірогідне зниження цього показника в сироватці крові хворих на ХГНА основної групи на 38,3% ( $P < 0,001$ ) проти 19,6% ( $P < 0,001$ ) у контролі. Аналогічні зміни зареєстровано і у хворих на ХГПА та ЦП обох груп, причому максимальний імунокорегувальний ефект встановлено у групі хворих на ХГПА під впливом лікування тіотриазоліном ( $P < 0,001$ ). Це можна пояснити підвищенням функціональної активності фагоцитарної ланки імунітету, що елімінує ЦІК із системного кровообігу, а також відносним пригніченням імуноглобулінсинтезуючої функції В-лімфоцитів. Для обґрунтування схеми диференційованого призначення тіотриазоліну залежно від ступеня ендотоксикозу проводили динамічний аналіз показників ендотоксикозу у хворих 2В, 2С, 2Д груп спостереження порівняно із середніми значеннями маркерів ендогенної інтоксикації 2А групи спостереження. Як свідчать дані, у хворих 2В, 2С, 2Д груп зареєстроване значніше зниження ТП крові: відповідно на 32,3, 34,0 та 40,2% під впливом диференційованого застосування тіотриазоліну проти 29,8% у контролі ( $P < 0,05$ ). Лише у групі 2В цей показник після лікування порівняно з початковим був дещо нижчим за контрольний, проте практично не відрізнявся від такого в здорових осіб ( $P > 0,05$ ). Аналогічні зміни спостерігаються і стосовно показників ТС та  $C_r$ , що свідчить про перевагу диференційованого призначення тіотриазоліну, з урахуванням ступеня тяжкості ендотоксикозу.

**Висновки**

Таким чином, тіотриазолін потужно індукує систему біохімічної детоксикації печінки, завдяки чому зменшується ТП крові і посилюється детоксикаційна функція нирок, збільшується кліренс ендогенних токсинів. Стимулюються фактори протиоксидантного захисту, внаслідок чого зменшується вміст у крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ, пригнічуються процеси катаболізму та протеолізу (зменшення вмісту СГМ в сироватці крові); зменшується імунозапальна та аутоімунна агресія проти печінкової тканини, підвищується неспецифічна імунореактивність організму. Отже, застосування тіотриазоліну у комплексній терапії хворих на ХГ та ЦП з метою усунення синдрому ендогенної інтоксикації супроводжується імунокорегувальним ефектом, що є патогенетично обґрунтованим і доцільним.

Диференційоване призначення тиотриазоліну за вказаною схемою дасть змогу зменшити рівень ендогенної інтоксикації із максимальним відсотком ефектив-

ності, загальмувати прогресування запального процесу в печінці, запобігти розвитку ускладнень, зменшити тривалість перебування хворого в стаціонарі.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабаджян Е.И. Применение тиотриазолина при хронических гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1995. — Т.5. — №3. — С. 12—13.
2. Бабак О.Я. Сучасна фармакотерапія хронічних гепатитів // Укр. мед. часопис. — 1998. — Т. 5—6, № 3—5. — С. 87—91.
3. Виговський В.П., Олійник Т.С., Харченко І.А. Застосування тиотриазоліну при хронічних гепатитах // Ліки. — 1994. — № 1—3. — С. 38—40.
4. Візір А.Д. Новий антиоксидант — тиотриазолін у комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію серця // Ліки. — 1994. — № 5—6. — С. 80—84.
5. Григорьев П.Я., Яковенко З.П. Болезни печени при алкоголизме // Рос. мед. журн. — 1999. — №4. — С. 12—17.
6. Дроговоз С.М., Салтикова С.І. Механізм гепатозахисної дії тиотриазоліну // Вісник фармації. — 1995. — №1. — С. 73—76.
7. Оленицька О.С. Ефективність тиотриазоліну і антраюлу в комплексній терапії хворих на хронічні гепатити: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Луганськ, 1996. — 25 с.
8. Подымова С.Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 1999. — 420 с.
9. Подымова С.Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 1993. — 544 с.
10. Харченко Н.В., Анохина Г.А. Клиническая гастроэнтерология. — К: Здоров'я, 2000. — 250 с.
11. Хухліна О.С. Ендогенна інтоксикація, стан мікробіоценозу та деяких факторів імунітету у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ів.-Франківськ, 1999. — 22 с.

### ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА В ЦЕЛЯХ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

**О.С. Хухлина, О.С. Воевидка, Е.И. Шориков**

В данной статье приведены результаты изучения эффективности тиотриазолина в комплексном лечении хронических диффузных заболеваний печени. Основная группа состояла из 86 больных, страдающих хроническим гепатитом и циррозом печени различной степени активности. В течение 10 сут они принимали тиотриазолин. Пациенты такого же возраста и с аналогичной патологией (54 человека) составляли контрольную группу. Их лечили традиционно. Результаты лечения тиотриазолином были значительно выше, чем результаты в контрольной группе. Это позволило сделать вывод, что тиотриазолин имеет мощные дезинтоксикационные свойства. Дифференциальная терапия, включающая тиотриазолин, уменьшает интенсивность процессов эндогенной интоксикации с максимальной эффективностью, тормозит прогрессирование воспалительного процесса в печени, предупреждает развитие осложнений, уменьшает длительность пребывания больного в стационаре.

### DIFFERENTIAL APPLICATION OF THIOTRIASOLIN IN THE DESINTOXICATION TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

**O.S. Khukhlina, O.S. Voyevodka, E.I. Shorickov**

The effectiveness of Thiotriazolol within the complex treatment of chronic diffuse liver diseases was studied. The main group was composed of 86 patients, suffering from chronic hepatitis and liver cirrhosis of various degree of activity and treated with Thiotriazolol 10 days. Patients of similar age having analogous disorders (n=54) composed the control group and were treated with traditional approaches. Positive effect from use of Thiotriazolol in main group of patients was significantly higher that compared effects in control group. Investigation results showed that Thiotriazolol has powerful desintoxicative properties. The conclusion was made that the differential therapy including Thiotriazolol depending on endogenous degree is more effective than another treatment without taking into conclusion of degree of toxics.