МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

На правах рукописи

УДК: 616:516.03.24-57.1

МУМИНОВ УКТАМ АЛИКУЛОВИЧ

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПА-МЕРЦА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

14.00.10 – Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Ташкент – 2012

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте Эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Ахмедова Мубарахон Джалиловна**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук **Абдукадырова Муаззам Алиевна**

доктор медицинских наук, доцент **Таджиев Ботир Мирхашимович**

Ведущая организация: **Самаркандский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___»_____ 2012 г. в ____ часов на заседании Специализированного совета Д.087.11.01 при Научно-исследовательском институте Эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан по адресу: 100133, Ташкент, ул. Решетова, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научно-исследовательского института Эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Автореферат разослан «____»_____ 2012 г.

Ученый секретарь специализированного совета доктор медицинских наук **Ахмедова Халида Юлдашевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Вирусные гепатиты являются одной из актуальных проблем здравоохранения, ввиду их широкого распространения, наличия фульминантных форм, частой хронизацией патологического процесса с неблагоприятными исходами, отсутствия надежных противовирусных и патогенетических препаратов (Мардаева Г.Т. и др., 2002; Ахмедова М.Д., 2003; Белобородова Э.И.,2006; Лобзин Ю.В. и др., 2006; Мусабаев Э.И. и др., 2009; Таджиев Б.М., 2010; Абдукадырова М.А., 2011). По критериям ВОЗ, Центральная Азия, в том числе Узбекистан, относятся к региону гиперэндемичному по вирусному гепатиту В (HBV) (Закирходжаев Ш.Я. и др., 2003; Атабеков Н.С. и др., 2009). Несмотря на многочисленные исследования и достигнутые успехи, многие аспекты в изучении вирусного гепатита В еще не нашли своего решения (Таджиев Б.М. и др., 2009; Шахгильдян И.В. и др., 2010; Умарова А.А. и др., 2010; Chen X. et all., 2004). Вирус ГВ является причиной острых и хронических форм заболевания, развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Прогноз заболевания и исход лечения во многом зависит от адекватного и своевременно начатого лечения. Доказанной эффективностью и широким аспектом действия обладает препарат Гепа-Мерц (L-орнитин– L-аспартат) производства Merz (Германия) (Rosch W., Stauch S., 1992; Gebhardt R. et all., 1997; Fleig W.E. et all., 1999). Основное действие препарата направлено на лечение или профилактику печеночной энцефалопатии, механизм его действия хорошо известен (Kowalsky P., Bieniecki M., 2006).

Степень изученности проблемы Поиск препаратов, позволяющих эффективно регулировать патогенетические механизмы при ХВГВ, всегда остается актуальным (Лукашик С.П., Цыркунов В.М. , 2003; Иноятова Ф.И. и др., 2006; Ахмедова М.Д., Каримова Д.У., 2008; Азимов Ш.Т. и др., 2005; Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С., 2009; Мусабаев Э.И. и др., 2009; Husa P., Husora L., 2003; Chien R.N., Liaw Y.F., 2004). В этом плане представляется целесообразным оценить влияние на течение ХВГВ лекарственного препарата Гепа-Мерц, синтезированного в Германии и нашедшего широкое применение при лечении энцефалопатий, в том числе и печеночного генеза. Активным веществом препарата Гепа-Мерц являются L-орнитин и L-аспартат – это аминокислоты, которые распространены в природе и присутствуют в организме человека. Орнитин и аспартат участвуют в синтезе мочевины в перипортальных гепатоцитах и играют важную роль в синтезе глутамина в перивенозных гепатоцитах (Подымова С.Д. и др., 1995; М.А.Квиташвили и др., 2004; Ахмедова М.Д., Каримова Д.У., 2008). Известно, что образование мочевины и глутамина – это основные пути утилизации аммиака, который образуется в процессе белкового и азотистого обмена веществ (Haussinger D., Gerok W., 1984). Аммиак является токсическим веществом для клеток, в том числе – ЦНС. При заболеваниях печени связывание и выделение аммиака нарушается, что и приводит к токсемии и развитию печеночной энцефалопатии (Квиташвили М.А. и др.,

2004). Многочисленными работами, в основном, зарубежных авторов (Feher J. et al., 1997; Gebhardt R. et all., 1997; Kircheis G. et all., 1997; Fleig W.E. et all., 1999; Delcker A.et all., 2000;, Kowalsky P., Bieniecki M., 2006), доказано, что Гепа-Мерц снижает гипераммониемию и тем самым вызывает регрессию клинических проявлений печеночной энцефалопатии, а именно уменьшает астенический синдром, улучшает умственную работу, способствует восстановлению аппетита, исчезновению или уменьшению зуда кожи и метеоризма, уменьшает степень тяжести цирроза по критериям Чайлд-Пью. В некоторых исследованиях было показано, что использование Гепа-Мерца при лечении больных с гепатитами разной этиологии и гепатозами сопровождалось улучшением показателей билирубинемии, ферментемии (АлАТ, АсАТ, холинэстеразы, щелочной фосфатазы, гамма-глутаминтранспептидазы) (Ахмедова М.Д., 2003; Каримова Д.У. и др., 2003). Если снижение гипераммониемии при лечении Гепа-Мерцем является неоспоримым фактом, оказывающим к тому же благоприятный эффект на клинические проявления ХВГ, то многие другие аспекты воздействия Гепа-Мерца являются малоизученными (Подымова С.Д. и др., 1995; М.А.Квиташвили и др., 2004; Delcker A. et all., 2000). Не полностью раскрыты гепатопротективные свойства препарата, возможность использования его не только при тяжелых формах заболевания, но и при других состояниях. Представляет практическую значимость дифференциальное лечение с патогенетическим обоснованием целесообразности назначения и оценки дезинтоксикационных, иммуномодулирующих и гепатопротективных свойств препарата с учетом особенностей клиники, иммунного статуса и степени активности патологического процесса.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ НИИЭМИЗ МЗ РУз.

Цель исследования: изучить клинико-патогенетическую эффективность препарата Гепа-Мерц и разработать дифференцированные и обоснованные терапевтические подходы в комплексном лечении больных ХВГВ с различной степенью активности патологического процесса в печени.

Задачи исследования:

1. Изучить клиническую эффективность препарата Гепа-Мерц в комплексном лечении больных ХВГВ.
2. Изучить влияние терапии Гепа-Мерцем на результаты биохимических, иммунологических и серологических показателей больных ХВГВ в зависимости от степени активности патологического процесса в печени.
3. Разработать оптимальную схему лечения больных с ХВГВ в зависимости от активности патологического процесса.
4. Определить клинико-лабораторные показатели больных ХВГВ в катамнезе через 2 года после проведенного комплексного лечения с поддерживающей терапией Гепа-Мерцем.

5. Оценить клинико-патогенетическую эффективность Гепа-Мерца в комплексном лечении ДНК-позитивных и ДНК-негативных больных ХВГВ.

Объект и предмет исследования: 80 больных ХВГВ с различной степенью активности патологического процесса в печени (12 - минимальная, 30 - умеренная, 38 - выраженная), 20 практически здоровых лиц.

Методы исследования: клинические, клинико-лабораторные, биохимические, серологические, молекулярно-генетические, иммунологические и статистические.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Независимо от степени активности патологического процесса в печени у больных ХВГВ на фоне лечения Гепа-Мерцем снижается экскреторная, и, наоборот, повышается белковосинтетическая и дезинтоксикационная функция печени.
2. Изменение иммунологических показателей после лечения указывает на положительное влияние Гепа-Мерца на Т-систему иммунитета, особенно на Т-хелперную субпопуляцию, понижение В-лимфоцитов и показателей фагоцитоза, снижение уровня ЦИК и IL-1β и IL-8 в крови.
3. В катамнезе больных ХВГВ низкой и умеренной активности, получавших Гепа-Мерц, содержание в крови общего белка и его фракций, показатели гемограммы, коагулограммы и иммунограммы остаются практически в пределах нормы.
4. Независимо от данных ПЦР-анализа по обнаружению ДНК HBV отмечены положительные сдвиги в клинических, биохимических показателях, иммуномодулирующее действие Гепа-Мерца более выражено у ДНК-негативных больных ХВГВ.

Научная новизна. Представлено патогенетическое обоснование лечения хронического гепатита В в зависимости от степени активности патологического процесса и фазы заболевания с использованием Гепа-Мерца. Установлено, что при использовании Гепа-Мерца в комплексном лечении больных ХВГВ уменьшаются частота и выраженность проявлений клинических симптомов заболевания. Показано, что терапевтический эффект Гепа-Мерца зависит от выраженности степени активности патологического процесса в печени. Доказано, что на фоне терапии Гепа-Мерцем у больных ХВГВ улучшаются белковосинтетическая и дезинтоксикационная функция печени, показатели гемограммы, коагулограммы, снижение продукции провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-8.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Разработаны схемы патогенетической терапии Гепа-Мерцем больных ХВГВ в зависимости от степени активности патологического процесса в печени и фазы заболевания. Обоснована целесообразность определения в крови больных ХВГВ уровней IL-1β и IL-8 перед назначением Гепа-Мерца.

Реализация результатов. Результаты диссертационной работы внедрены в клинику НИИ Эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз, НИИ Вирусологии МЗ РУз, городскую инфекционную

больницу № 5 г. Ташкента, Каршинскую областную инфекционную больницу. По материалам диссертации выпущены и внедрены методические рекомендации «Использование Гепа-Мерца в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом В» (Ташкент, 2012).

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на: международной научно-практической конференции «Вирусные гепатиты: успехи и проблемы» (Ташкент, 2002); научно-практической конференции с международным участием «Успехи и проблемы в изучении инфекционных болезней» (Андижан, 2003); региональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни: проблемы и задачи» (Шахрисабз, 2003); республиканской научно-практической конференции «Современные аспекты острых кишечных инфекций» (Ташкент, 2006); научно-практической конференции «Реформирование санитарно-эпидемиологической службы» (Ташкент, 2008), V международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний» (Ташкент, 2009), IX Республиканском съезде эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана (Ташкент, 2010), научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционных заболеваний» (Ташкент, 2010), научно-практической конференции «Инфекционные болезни: проблемы и пути их решения (Ташкент, 2011), межлабораторном заседании НИИЭМИЗ МЗ РУз (Ташкент, 2012), заседании научного семинара при специализированном совете НИИЭМИЗ МЗ РУз (Ташкент, 2012).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 9 научных трудов, в том числе 2 журнальные статьи, 1 методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 139 страницах компьютерного текста и состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, который включает 186 источников, в том числе 91 - на иностранных языках. Диссертация содержит 37 таблиц и 12 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы исследования. Клинические исследования проведены в 2005-2011 гг. на базе клиники НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан (директор - профессор М.Д. Ахмедова). Обследовано 80 больных ХВГВ. Больные подбирались методом случайной выборки. Обследованы также 20 практически здоровых лиц, по возрасту и полу сопоставимых с больными.

Диагноз и клинические формы ВГВ устанавливались по совокупности клинико-эпидемиологических, лабораторных и данных инструментальных исследований в соответствии с приказом МзРУз № 560 от 30.10.2000 г. У всех больных диагноз ВГВ подтверждался обнаружением в сыворотке крови

специфических маркеров HBV-инфекции: HBsAg, анти-HBcor (суммарный), HBeAg методом ИФА, ДНК HBV методом ПЦР. Диагноз ХВГВ наряду с клинико-лабораторной характеристикой подтверждался данными ультразвукового исследования печени. Дифференциальный диагноз с ХВГС проводился на основании клинико-лабораторных данных и отсутствия в сыворотке крови анти-HCV (ИФА) и РНК-HCV (ПЦР). Наличие сочетанной D-инфекции исключали определением в крови анти-D (ИФА).

Диагноз болезни был также подтвержден у 52 (63,7%) больных ХВГВ обнаружением ДНК HBV методом ПЦР.

Степень активности патологического процесса в печени оценивалась в соответствии с международной классификацией хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994), а также на основании приказа Мз РУз № 560 от 30.10.2000 г.

В разработку были включены больные 3 групп ХВГВ: низкой степени активности – 12 (15,0%), умеренной – 30 (37,5%) и выраженной – 38 (47,5%). Мы не брали в разработку больных ХВГВ минимальной степени активности, так как они не нуждались в специальной терапии. 6 больных ХВГВ с низкой активностью, 15 – с умеренной и 19 – с выраженной степенью активности патологического процесса составили основную группу. В основной группе больных на фоне базисной симптоматической терапии назначали Гепа–Мерц согласно разработанной нами схемы в зависимости от степени активности патологического процесса в печени.

Схема назначения Гепа-Мерца больным ХВГВ в зависимости от степени активности патологического процесса в печени:

- при выраженной активности: по 20 мл внутревенно 2 раза в день в течение 10 дней, затем 1 раз в день – 10 дней, per os по 1 порошку 3 раза в день в течение 30 дней;
- при умеренной активности: по 10 мл 2 раза в день внутривенно 10 дней, затем по 10 мл 1 раз в день, per os по 1 порошку 3 раза в день в течение 30 дней;
- при низкой активности: по 1 порошку 3 раза в день в течение 30 дней.

В период наблюдения за больными каждые пол года в течении 2 лет больным проводилась поддерживающая терапия согласно выше приведенной схеме.

Контрольная группа (40) больных получала базовое лечение в виде диеты, поливитаминов, желчегонных препаратов и симптоматической терапии.

Средний возраст обследуемых больных составил 31,0±1,2 год. Преобладали мужчины – 58 (72,5%) над женщинами – 22 (27,5%)

У 51,25% больных сроки постановки диагноза ХВГВ варьировали от 6 мес. до 1 года. У остальных (48,75%) больных давность заболевания составила 1-5 и более лет.

Методы исследования. Все больные были обследованы с использованием комплекса общеклинических и биохимических методов, УЗИ печени и желчевыводящих путей в динамике наблюдения.

Иммунологическое обследование больных включало определение общего количества Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), Т-цитотоксических клеток (CD8+), В-лимфоцитов (CD20+), фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов M и G в крови.

Содержание в крови CD3+ -, CD4+-, CD8+- , CD20+- лимфоцитов определяли с использованием моноклональных антител, производства НИИ Иммунологии МЗ РФ (Москва, фирма «Сорбент») по методу Гариб Ф.Ю. с соавторами (1995). ФАН лейкоцитов периферической крови оценивали по их способности поглощать инертные частицы латекса (меламиноформальдегидные размером 1,5-2 мкм производства НИИ биологического приборостроения (Москва). ЦИК выявляли методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля и результаты выражали в условных оптических единицах. Содержание сывороточных IgM и G в крови определяли методом радиальной диффузии в геле по Манчини (1987). Определение уровня продукции провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-8 в сыворотке крови проведено с использованием тест-наборов ТО «Цитокин» и «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Уровень аммиака в крови определяли ферментной реакцией с участием глизАлАТ дегидрогеназы с использованием тест-систем «Лахема» (Чехия).

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке (Ойвин И.А., 1960) с использованием критериев Стьюдента. Расчеты произведены на компьютере IBM PC при помощи программы Ms Excel.

Результаты собственных исследований

Лечение ХВГВ начиналось с учета особенностей клинического течения, степени активности патологического процесса, данных клинического и биохимического обследования. Критериями назначения Гепа-Мерц были: ухудшение объективного и субъективного состояния больного (обострение заболевания), стабильная гиперферментемия, низкая, умеренная и выраженная степени активности, нарушения в иммунной системе.

Критериями эффективности терапии явились: длительность клинической ремиссии, положительные сдвиги со стороны клеточного и гуморального иммунитета, нормализация биохимических показателей.

Результаты исследований показывают, что добавление к симптоматической терапии Гепа-Мерца оказывало выраженное положительное влияние на клиническое течение ХВГВ (рис.1). Применение Гепа-Мерца привело к значительному уменьшению клинических проявлений обострения ХВГВ. Препарат оказывал положительное влияние на более быстрое исчезновение слабости, вялости, нарушение аппетита, восстановление сна. После приема Гепа-Мерца быстрее исчезала головная боль, тошнота, боли в правом подреберье, артралгии, значительно уменьшались астеновегетативные и диспепсические проявления.

При изучении длительности клинической симптоматики у больных ХВГВ, леченных Гепа-Мерцем, выявлено, что в основной группе больных в сопоставлении с контрольной, длительность основных клинических симптомов заболевания была достоверно меньше (рис.2).

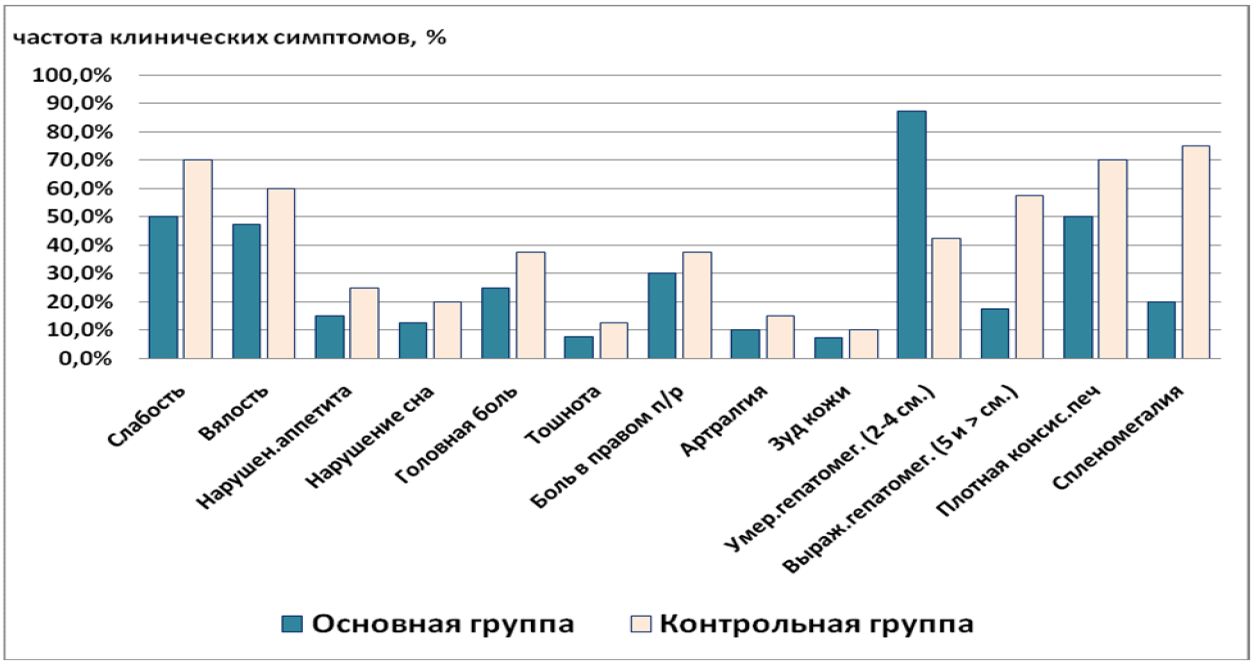

Рис. 1. Частота основных клинических симптомов у больных ХВГВ после лечения Гепа-Мерцем и в контрольной группе (в %)

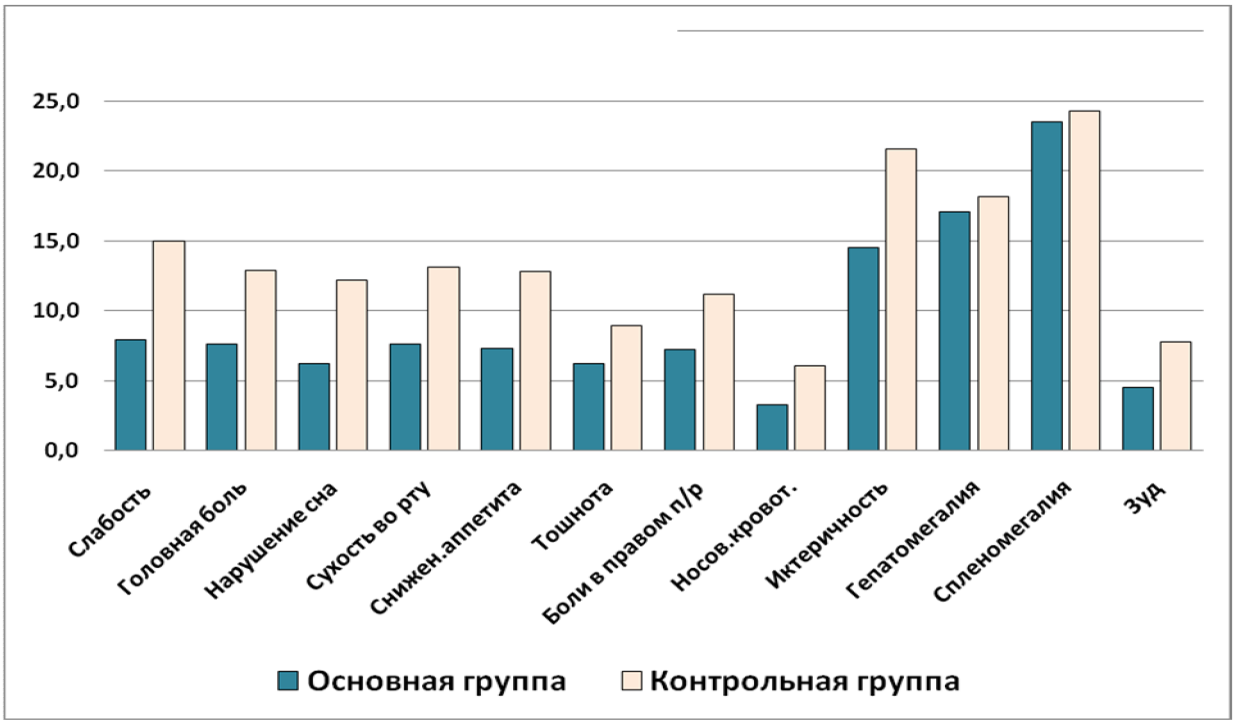

Рис. 2. Длительность клинической симптоматики у больных ХВГВ до и после лечения Гепа-Мерцем (дни)

Диспепсические проявления в период обострения болезни в указанной группе прекращались на 4 дня раньше, чем в контрольной. Боли в правом подреберье в контрольной группе регистрировались в среднем 11,2±0,8 дня, а в основной – 7,2±0,4 дня (P<0,005). Гепатомегалия и спленомегалия оставались наиболее стабильными симптомами, хотя в основной группе отмечалось некоторое уменьшение выраженности этих признаков. В этой группе также отмечено исчезновение иктеричности: (в основной группе в среднем на 14,5±1,2 день лечения, а в контрольной на 21,6±1,3 день (P<0,005). Положительным моментом является сокращение длительности носовых кровотечений (3,3±0,7 и 6,1±0,9 дни, соответственно (P<0,05).

Таким образом, при лечении Гепа-Мерцем большинство симптомов обострения снижают свою интенсивность или исчезают гораздо быстрее, чем при базисной терапии.

Показатели экскреторной функции печени (билирубин и его фракции) у всех больных снижались в процессе лечения, но не достигали нормальных цифр, а у больных основной группы при выписке из стационара эти показатели были в 2 раза меньше, чем у пациентов контрольной группы.

Показатели цитолиза гепатоцитов – АлАТ и АсАТ снижались при лечении Гепа-Мерцем более чем в 3 раза (до лечения 2,9±0,2 ммоль/л; 1,5±0,1 ммоль/л и после лечения 0,9±0,1 ммоль/л; 0,4±0,1 ммоль/л, соответственно), тогда как в контрольной группе в 2,3 раза отмечалось снижение АлАТ (до лечения 3,5±0,1 ммоль/л и после лечения 1,5±1,1 ммоль/л) и в 2,5 раза АсАТ (до лечения 1,8±1,0 и после лечения 0,7±0,5 ммоль/л).

Белковосинтетическая функция печени не восстанавливалась в контрольной группе, а в основной наблюдается увеличение концентрации общего белка (54,9±0,1 и 61,6±0,5, соответственно, при норме 67,0±2,8) и альбуминов (44,9±0,2 и 48,7±0,5, соответственно, при норме 56,5±2,5, достигавшее практически нормальных показателей, что также носило достоверный характер.

То, что Гепа-Мерц оказывает противовоспалительное действие, подтверждается результатами тимоловой пробы. Показатели её почти в 2 раза снижались у больных основной группы, тогда как в контрольной только в 1,2 раза. Показатели сулемовой пробы как в основной, так и в контрольной группе имели тенденцию к повышению (P>0,05) после лечения.

Показатели коагулограммы улучшались при лечении препаратом Гепа-Мерц – увеличился ПТИ (70,5±0,5% до и после лечения 75,6±0,5%), концентрация фибриногена в крови (227,4±5,7 мг% до и 288,0±6,0 мг% после лечения) и соответственно уменьшилось протромбиновое время (24,1±0,3 сек. до и 23,6±0,1сек. после лечения), а в контрольной группе наблюдалось отсутствие положительной динамики.

Весьма отчетливо применение препарата влияло на содержание тромбоцитов – оно достоверно возрастало, а в контроле – практически осталось без изменений (193,9±4,0 до и 236,5±4,7 после лечения против 207,1±0,2 до и 208,7±0,4 после лечения, соответственно).

Изучение динамики уровня аммиака в крови в основной группе показало достоверное снижение до и после лечения (65,4±3,1 ммоль/л и 39,0±1,4 ммоль/л, соответственно, P<0,05). В контрольной же группе эти показатели выглядели следующим образом: 74,3±0.9 и 67,7±0,8 ммоль/л, соответственно, т.е. снижение аммиака носит недостоверный характер. В обеих сравниваемых группах отмечается повышение уровня в крови мочевины и креатинина после лечения. Данное явление только в основной группе носит достоверный характер. Кроме того, в основной группе больных обнаружено достоверное уменьшение содержания щелочной фосфатазы (5,9±0,1ед. до и 5,5±0,1ед. после лечения), в контрольной же группе отмечено незначительное снижение данного показателя.

Положительная динамика показателей функционального состояния печени при лечении Гепа-Мерцем объясняет и выраженную клиническую эффективность препарата.

Результаты изучения основных показателей иммунного статуса у больных ХВГВ выявили статистически достоверные изменения иммунитета. Уровень CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов были снижены, по сравнению со здоровыми лицами (43,0±1,6%; 27,0±1,5%; 17,3±1,0%, соответственно, при норме 66,4±1,35%; 36,5±1,0%; 22,3±0,6%, соответственно), за исключением CD20+-лимфоцитов, в содержании которых прослеживалась тенденция к повышению относительных и абсолютных показателей 19,0±0,7%; 237,8±12,8, при норме 15,3±0,8%; 235,0±6,0, соответственно).

После терапии Гепа-Мерцем отмечается повышение показателей Т-клеточного звена иммунитета как в контрольной, так и в основной группе больных, более выраженное в основной, при этом показатели все же остаются достоверно ниже значений в норме: Т-лимфоцитов (43,4±1,8%; 49,4±1,8% P<0,05, соответственно), субпопуляций Т-лимфоцитов - Т-хелперов (27,7±0,5%; 31,6±1,5%; P<0,05, соответственно) и Т-цитотоксических клеток (19,6±0,9%; 27,7±0,5%, P<0,05, соответственно). Соответственно, отмечается достоверное снижение показателей В-лимфоцитов в основной группе (до лечения 19,0±0,7% и после лечения 15,8±0,4%, P<0,05) и некоторое уменьшение в контрольной группе (до лечения 17,5±0,8% и после лечения 17,2±0,4%, P>0,05). Идентичная направленность изменений отмечается и в показателей ФАН: достоверное повышение активности нейтрофилов после лечения в основной группе (до лечения 43,5±0,4% и после лечения 47,8±0,6%, P<0,05) и незначительное в контрольной (до лечения 41,8±0,6% и после лечения 42,9±0,6%, P>0,05).

При ХВГВ отмечалось стойкое изменение количественное показателей фракций иммуноглобулинов. После лечения препаратом Гепа-Мерц отмечено снижение показателей концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgM (127,1±4,1мг% после лечения, тогда как до лечения 152,6±5,0мг%, при норме 130,2±4,3мг%, P<0,05), IgG (до лечения 2500,0±34,5мг%; после лечения 1072,1±50,4мг%, при норме 1056,0±19,5мг%, P<0,05) в основной группе. В контрольной группе разница была не достоверной.

Таким образом, динамика иммунологических показателей (Т-лимфоциты и их субпопуляции, В-лимфоциты, показатели фагоцитоза, концентрация IgM и G в крови) имела в основном направленность в сторону нормализации, достоверно отличаясь от показателей контрольной группы.

Кроме того, использование Гепа-Мерца способствовало снижению концентрации ЦИК у обследуемых больных ХВГВ, что в сопоставлении с контрольной группой носило достоверный характер ($P<0,05$) .

В основной группе больных ХВГВ при использовании Гепа-Мерца в отличие от контрольной группы отмечено достоверное уменьшение продукции провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-8, что указывает на снижение воспалительного процесса. Выработка IL-8 иммунокомпетентными клетками значительно снижена у больных ХВГВ независимо от вида лечения, однако этот процесс носит достоверную направленность только в основной группе.

Известно, что наличие HBeAg в крови указывает на активную репликацию HBV. В зависимости от HBeAg статуса больные были разделены на 2 группы – HBeAg-негативные и HBeAg-позитивные больные. Нами была поставлена цель определить влияние Гепа-Мерца на частоту обнаружения HBeAg у больных ХВГВ.

Из 40 больных основной группы HBeAg до назначения Гепа-Мерца определялся у 15 (37,5%) больных, в контрольной группе HBeAg-позитивных больных было 16 (40,0%). Нами установлена более низкая частота обнаружения HBeAg после комплексного лечения Гепа-Мерцем (27,5%), чем у больных только с базисной терапией (35,0%).

Таким образом, при лечении Гепа-Мерцем больных ХВГВ большинство симптомов обострения снижают свою интенсивность или исчезают гораздо быстрее, чем при обычном лечении. Поэтому и частота клинических симптомов ХВГВ при наступившей ремиссии в основной группе достоверно меньше, чем в контрольной группе больных, получивших базисное лечение. Ремиссия наступила у всех больных, осложнений в процессе лечения не было. Каких-либо неблагоприятных воздействий при лечении больных ХВГВ Гепа-Мерцем не отмечено. Кроме того, в основной группе больных после терапии упомянутым препаратом обнаружено понижение экскреторной и повышение белковосинтетической функции печени. В указанной группе пациентов улучшались показатели коагулоаграммы и гемограммы. Использование Гепа-Мерца способствовало уменьшению концентрации в крови ЦИК у обследуемых больных ХВГВ. Имелась тенденция к более быстрому исчезновению одного из маркеров репликации вируса HBeAg после комплексного лечения с применением Гепа-Мерца.

Далее нами изучена эффективность терапии Гепа-Мерцем в зависимости от степени активности патологического процесса в печени. Как показали результаты проведенных исследований, у больных ХВГВ, лечившихся Гепа-Мерцем, независимо от степени активности патологического процесса в печени по сравнению с контрольной группой отмечается уменьшение продолжительности основных клинических симптомов заболевания в период обострения болезни.

В основной группе больных с низкой степенью активности патологического процесса в печени в сопоставлении с контрольной группой выявлено уменьшение длительности таких клинических симптомов, как бессонница, тошнота (8,0±1,3 и 4,0±0,7 дней; 12,0±1,3 и 5,6±0,9 дней, соответственно).

В группе больных ХВГВ с умеренной степенью активности патологического процесса в печени в основной группе больных по сравнению с контрольной группой, с применением только базисной терапии, отмечено более быстрое исчезновение таких клинических симптомов как тошнота, миалгия, потемнение мочи (5,5±0,9; 5,7±0,5; 8,0±1,5 и 7,0±1,3; 7,5±0,9; 11,0±2,0 дней, соответственно). Наиболее значительный терапевтический эффект Гепа-Мерца отмечается в группе больных ХВГВ с выраженной степенью активности патологического процесса в печени. В указанной группе больных по сравнению с контрольной группой обнаружено уменьшение продолжительности следующих клинических проявлений болезни: высыпания на коже (5,0±0,5; 11,0±1,1 дней, соответственно), головная боль (5,6±0,6; 13,4±1,2 дней, соответственно), бессонница (5,6±6,0; 12,5±1,5 дней, соответственно), вялость (8,6±1,5; 13,2±1,7 дней, соответственно), общая слабость (8,6±1,5; 16,9±1,2 дней, соответственно), тошнота (7,3±1,1; 11,0±1,1 дней, соответственно), рвота (2,3±0,5; 8,5±0,8 дней, соответственно), обложенность языка (9,7±0,8; 14,5±2,2 дней, соответственно), артралгия (5,7±0,3; 11,7±0,5 дней, соответственно), ахолия кала (5,0±0,05; 10,0±0,8 дней, соответственно).

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают многообразие терапевтического эффекта Гепа-Мерца в комплексном лечении больных ХВГВ. У пациентов, лечившихся Гепа-Мерцем, наблюдается уменьшение длительности интоксикационного, диспептического, артралгического и холестатического синдромов в сравнении с контрольной группой. Наиболее выраженный лечебный эффект указанного препарата обнаружен в группе больных с выраженной степенью активности патологического процесса в печени

У больных ХВГВ, получивших Гепа-Мерц в комплексном лечении, независимо от степени активности патологического процесса в печени, после лечения достоверно уменьшились показатели содержания в крови общего билирубина и его фракций и активности аминатрансферазных ферментов. Следует отметить, что в большинстве случаев биохимические показатели были более снижены в основной группе больных, чем в контрольной, особенно при выраженной степени активности (снижение общего и прямого билирубина в 12,2 и 3,3 раза в основной группе, соответственно; в 2,8 и 2,4 раза в контрольной группе больных, соответственно).

Независимо от степени активности патологического процесса в печени, наблюдается уменьшение показателей тимоловой пробы достоверно больше в основной группе ($P<0,05$). Отмечена положительная динамика показателей сулемовой пробы, как в основной, так и в контрольной группе больных ХВГВ (рис.3).

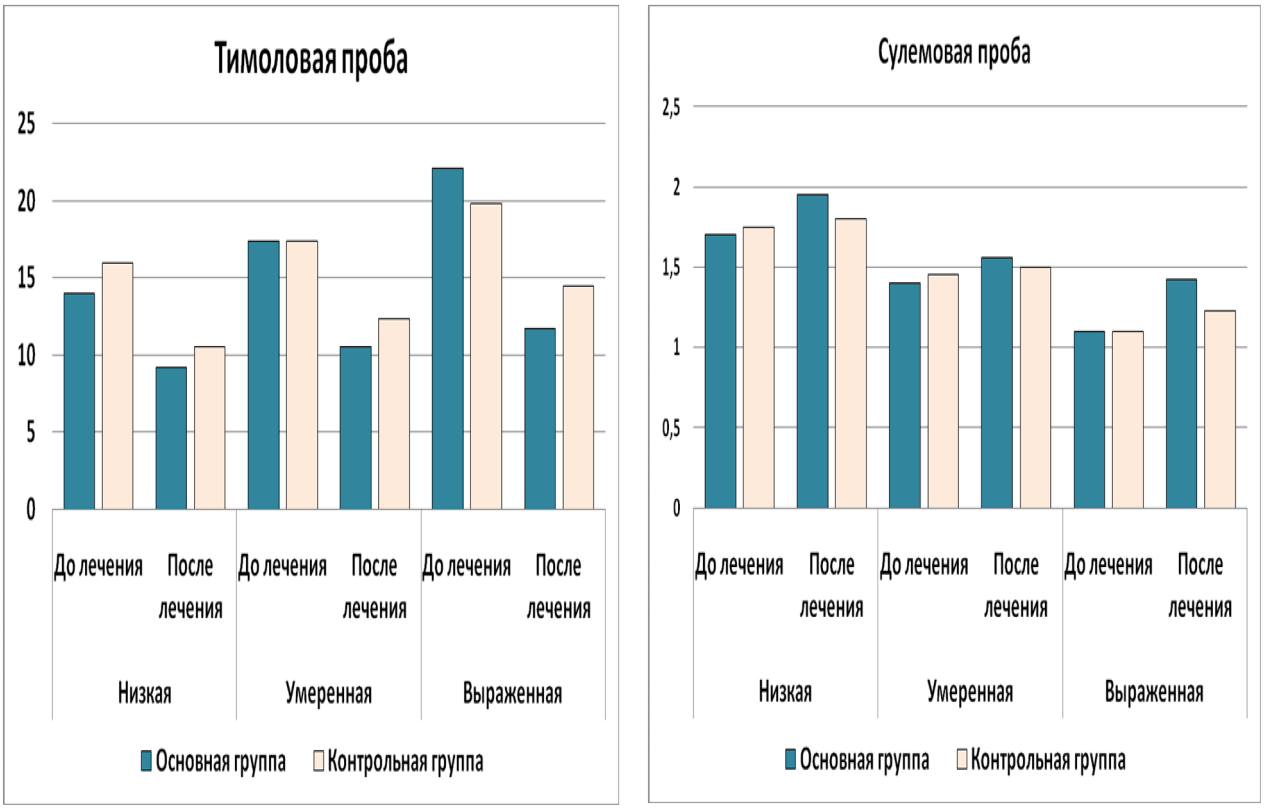

Рис. 3. Показатели тимоловой (ед) и сулемовой (мл) проб у больных ХВГВ с различной степенью активности патологического процесса в печени

На фоне комплексной терапии Гепа-Мерцем у больных ХВГВ отмечается повышение уровня в крови общего белка, что только в отношении пациентов с выраженной степенью активности носит достоверный характер (до лечения 55,1±1,2г/л и после лечения 59,4±1,2г/л). При низкой, умеренной и выраженной степени активности больных ХВГВ после лечения Гепа-Мерцем выявлено достоверное увеличение в крови альбуминов (до 45,5±0,9г/л; 44,6±0,4 и 34,4±0,6г/л и после лечения 49,2±1,7; 48,5±1,6 и 42,5±0,9г/л, соответственно) и снижение γ-глобулинов (до 21,7±0,4; 22,3±0,3 и 28,6±0,2% и после лечения 19,2±0,2; 19,1±0,2 и 22,4±0,5%, соответственно), в контрольной группе динамика данного показателя не носит достоверный характер.Можно утверждать, что на фоне терапии Гепа-Мерцем наблюдается улучшение белковосинтетической функции печени у больных ХВГВ с различной степенью активности патологического процесса в печени.

Как в основной, так и в контрольной группе больных независимо от степени активности патологического процесса в печени отмечается достоверное снижение концентрации аммиака в крови, более всего при выраженной степени активности (в 2,1 и 1,9 раз, соответственно).

За счет уменьшения концентрации аммиака в крови у обследованных больных ХВГВ обнаружено умеренное повышение синтеза мочевины и креатинина в крови у больных ХВГВ. В основной группе пациентов после

лечения Гепа-Мерцем отмечается достоверное уменьшение показателя щелочной фосфатазы (1,0±0,1ед. и 0,7±0,1 ед., соответственно).

Данное явление свидетельствует о том, что применение Гепа-Мерца у больных ХВГВ способствует уменьшению проявлений мезенхимально-воспалительной реакции.

Исследованиями установлено, что после лечения Гепа-Мерцем в основных группах больных независимо от степени активности патологического процесса в печени обнаружено повышение показателя ПТИ, особенно при умеренной (70,3±0,7 и 76,7±2,6), увеличение фибриногена достоверно при умеренной (250,0±9,0 и 279,8±8,3) и выраженной степени активности (232,3±7,6 и 270,5±5,6) и некоторое улучшение других показателей.

При изучении влияния Гепа-Мерца на показатели иммунограммы у больных ХВГВ после лечения отмечается повышение показателей Т-лимфоцитов, Т-хелперов, показателей фагоцитоза независимо от степени патологического процесса в печени, что в основном носит достоверный характер и по сравнению с контрольной группой полученные результаты значительно более близки к показателям нормы как при низкой, при умеренной, так и при выраженной степени активности (49,1±2,0; 43,3±0,9%, соответственно при норме 66,4±1,35%; 31,0±0,9; 28,3±0,8%, соответственно при норме 36,5±1,0% и 48,6±1,1; 44,4±0,5%, соответственно при норме 56,3±1,87%). Полученные результаты проведенных исследований дают основание считать, что Гепа-Мерц обладает иммуномодулирующими свойствами и оказывает корригирующее влияние на показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных ХВГВ.

HBeAg определялся в крови у 15 больных основной и 16 больных контрольной группы. Чаще всего выявлялся у больных с выраженной степенью активности (у 53,3% больных основной группы и у 56,2% больных контрольной группы). Изучение динамики HBeAg в крови после комплексного лечения Гепа-Мерцем показало, что снижение происходит в основном только при выраженной степени активности патологического процесса и в большей степени в основной (до 33,3%), нежели в контрольной (до 43,7%).

Уменьшение уровня ЦИК в крови выявлено как в основной группе больных, так и в контрольной группе пациентов, более значительные у больных с выраженной степенью активности патологического процесса (от 95,9 до 80,5усл.ед. в основной и от 93,9 до 85,7 усл.ед.в контрольной).

Анализ динамики показателей цитокинов показал, что независимо от степени активности процесса в печени происходит снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-8 в крови как в основной группе больных ХВГВ с использованием Гепа-Мерца, так и у больных контрольной группы с базисной терапией, но лишь у больных с выраженной степенью активности показатели значимо отличаются от исходного уровня (IL-1β в 1,24 раза, в 1,01 раза, соответственно и IL-8 в 1,12 раза, в 1,11 раза, соответственно). Полученные данные еще раз подтверждают снижение

воспалительных явлений и эффективность терапии, более выраженной у больных основной группы с использованием препарата Гепа-Мерц.

Проводились наблюдения за клинико-лабораторными проявлениями ДНК HBV-позитивных и ДНК HBV-негативных больных ХВГВ, получавших комплексную терапию с препаратом Гепа-Мерц.

Из 40 больных, получавших Гепа-Мерц в комплексном лечении ХВГВ, кровь ДНК HBV была позитивной у 29(72,5%), негативной оказалась у 11 (27,5%) больных.

У ПЦР-позитивных больных клинические симптомы заболевания чаще встречались и были более выраженными, чем у ПЦР-негативных больных. Установлена достоверная разница в частоте встречаемости таких клинических симптомов, как изжога, рвота, зуд кожи, пальмарная эритема, венозные коллатерали.

Анализ результатов исследований показывает, что у ПЦР-позитивных больных до лечения отмечаются более высокие значения общего билирубина (194,0±27,5ммоль/л) и его фракций (прямой 136,2±19,3 ммоль/л; непрямой 57,6±9,1 ммоль/л), чем у ПЦР-негативных больных (76,9±3,2; 46,4±2,8 и 30,5±2,1 ммоль/л, соответственно) и в динамике заболевания после проведенного лечения Гепа-Мерцем отмечается более выраженное снижение показателей у больных ПЦР-_позитивных, нежели у ПЦР-негативных больных (общего билирубина в 5,2, в 2,7 раза, соответственно), прямого билирубина (в 5,9 и 2,7 раза, соответственно) и непрямого билирубина (в 4,1 и 2,7 раза, соответственно). Такая же тенденция отмечена и относительно показателей сывороточных трансаминаз (АлАТ, АсАТ) в сравнении с исходными данными.

У ПЦР-позитивных и ПЦР-негативных больных ХВГВ после лечения Гепа-Мерцем наблюдается достоверное увеличение содержания в крови общего белка и альбуминов, снижение показателей тимоловой пробы и увеличение сулемовой.

Исходные значения аммиака у ПЦР-позитивных были значительно выше, чем у ПЦР-негативных больных ХВГВ (70,0±4,0; 55,8±3,6, соответственно). После лечения отмечается достоверное понижение уровня аммиака в крови в 1,5 раза у ПЦР-позитивных и 1,6 раз у ПЦР-негативных больных ХВГВ. Соответственно отмечается повышение уровня в крови мочевины и креатинина.

В обеих группах больных выявлено уменьшение концентрации щелочной фосфатазы в крови после лечения (при одинаковых исходных значениях – 0,9±0,1 до и после лечения 0,6±0,1; 0,7±0,1, соответственно).

В обеих группах обследуемых больных в картине крови обнаружены следующие изменения: гипохромная анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Обнаружение ретикулоцитов в периферической крови свидетельствует о выраженной гипоксии на фоне анемии, наблюдающейся у больных ХВГВ. После проведенной терапии наблюдалось увеличение количества эритроцитов (до 3,8±0,1, $P<0,05$) и содержания гемоглобина в крови (у ПЦР-позитивных до 113,4±1,8 г/л; у ПЦР-негативных до 121,3±2,5г/л, $P<0,05$).

Отмечалось достоверное повышение количества лейкоцитов в обеих группах больных. У ПЦР-позитивных и у ПЦР-негативных больных ХВГВ после лечения Гепа-Мерцем выявлено достоверное увеличение количества тромбоцитов в периферической крови (в 1,3 и в 1,2 раза, соответственно).

У всех больных отмечалось достоверное повышение по сравнению с исходными данными показателя ПТИ и уровня фибриногена в крови. Обнаружено достоверное уменьшение толерантности к гепарину после проведенной терапии Гепа-Мерцем.

Динамика уровня иммуноглобулинов М и G также оказалась идентичной как у ПЦР-негативных пациентов, так и у ПЦР-позитивных на фоне терапии Гепа-Мерцем.

Весьма своеобразные результаты получены при изучении цитокинов у больных ХВГВ, лечившихся Гепа-Мерцем, в зависимости от наличия или отсутствия ДНК HBV в сыворотке крови больных. Так, до лечения у ПЦР-позитивных и негативных больных уровень IL-1β был относительно близкими по значениям – по 663,8±15,8 и 635,7±29,3 пг/мл, соответственно. После проведенной терапии указанным препаратом у ПЦР-негативных больных обнаружено достоверное уменьшение содержания IL-1β в крови ($P<0,05$), а у ПЦР-позитивных пациентов содержание интерлейкинов имело только тенденцию к понижению ($P>0,05$).

Результаты исследований показали, что у ПЦР-негативных больных исходный уровень в крови IL-8 был выше, чем у ПЦР–позитивных. Следует отметить, что терапия Гепа-Мерцем способствовала достоверному уменьшению уровня IL-8 как у ПЦР-позитивных, так и ПЦР-негативных больных ХВГВ ($P<0,05$). Можно полагать, что выявленный нами дисбаланс IL-1β и IL-8 у ПЦР-позитивных или ПЦР-негативных больных ХВГВ возможно указывает на непосредственное участие их в межклеточных регуляторных механизмах, обуславливающих характер иммунологического процесса и активность хронического воспаления в печени.

Таким образом, в обеих группах больных (ПЦР-позитивных или ПЦР-негативых) Гепа-Мерц способствует увеличению концентрации общего белка и альбуминов в крови больных ХВГВ, уменьшает проявления гипопротеинемии и диспротеинемии. Установлено, что выявляемые значения ДНК HBV в крови больных обуславливает более высокий уровень аммиака в крови. Показатели гемограммы отличались у больных ХВГВ в зависимости от обнаружения ДНК HBV. Также выявлено, что иммуномодулирующее действие Гепа-Мерца больше проявлялось у ПЦР-негативных больных ХВГВ.

В дальнейшем нами изучена клинико-патогенетическая эффективность Гепа-Мерца у больных ХВГВ в зависимости от степени активности патологического процесса в печени в катамнезе через 2 года. Были обследованы 5 больных - с низкой, 14 больных - с умеренной и 15 больных - с выраженной степенью активности. В контрольную группу вошли 6 больных с низкой, 13 – с умеренной и 16 – с выраженной степенью активности патологического процесса в печени.

В катамнезе через 2 года у больных ХВГВ с низкой активностью патологического процесса практически все параметры биохимического характера остаются в пределах нормы. При умеренной степени исключение составляют показатели сывороточных трансаминаз. В обеих сравниваемых группах больных уровень в крови АлАТ достоверно превышает показатели, выявленные после окончания курса терапии, однако, более глубокие нарушения выявлены в контрольной группе больных, получавших базисную терапию (в основной в 1,5 раза выше исходных, в контрольной в 2,3 раза).

При выраженной степени активности патологического процесса в печени достоверные различия отмечены в показателях общего билирубина, в основном за счет повышения непрямой его фракции (после проведенного лечения Гепа-Мерцем – 8,2±0,3 и в катамнезе 14,9±1,8; после базисной терапии 5,0±0,4 и 12,4±1,5), независимо от полученного лечения, но более значимо в контрольной группе (в 1,4 раза), тогда как в основной в 1,3 раза.

Отмечается некоторое уменьшение содержания в крови общего белка и концентрации альбуминов во всех группах больных, но достоверно только в контрольной группе больных при выраженной степени активности патологического процесса в печени (после лечения 58,6±2,7, в катамнезе 50,4±3,1; после лечения 41,2±0,8,в катамнезе 36,7±1,2 $P<0,05$, соответственно).

Во всех группах больных отмечается нарастание в крови γ-глобулиновой фракции, особенно в группе контроля при выраженной активности процесса в печени (от 23,4±0,4 до 29,8±0,3, тогда как в основной от 22,4±0,5 до 24,4±0,5).

Достоверные различия выявлялись при выраженной степени активности в показателях содержания аммиака, как в контрольной группе (после лечения 42,3±1,9 ммоль/л и в катамнезе 54,4±1,3 ммоль/л $P<0,05$), так и в основной (после лечения 38,7±2,2 ммоль/л и в катамнезе 49,5±2,2 ммоль/л, $P<0,05$), такая же динамика наблюдается и в показателях щелочной фосфатазы, как в основной (после лечения 0,90±0,04 ед. и в катамнезе 1,2±2,2 ед., $P<0,05$), так и в контрольной (после лечения 0,98±0,02 ед. и в катамнезе 2,1±0,04 ед., $P<0,05$).

При всех степенях активности патологического процесса в печени происходит снижение показателей гемограммы, при низкой степени активности отмечается достоверное снижение гемоглобина в контрольной группе больных (после лечения 120,0±2,9г/л и в катамнезе 108,0±3,1 г/л $P<0,05$), повышение тромбоцитов (после лечения 210,0±5,8 и в катамнезе 250,4±11,2 $P<0,05$). При умеренной степени активности патологического процесса при исходно одинаковом значении гемоглобина в контрольной и основной группе больных (124,7±2,4г/л и 125,6±1,9 г/л) после лечения в катамнезе отмечается в 1,3 раза большее снижение после базисной терапии, чем после лечения Гепа-Мерцем. Более выраженное снижение тромбоцитов в катамнезе заболевания отмечается в контрольной группе (от 227,9±9,4 до 200,1±4,8). нежели в основной группе (от 247,4±7,1 до 206,4±5,2). Идентичная направленность изменений наблюдается и у больных с выраженной степенью активности.

Через 2 года после лечения Гепа-Мерцем и в контрольной группе отмечено снижение показателей многих звеньев иммунитета. Наблюдалось снижение Т-лимфоцитов (CD3+), субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+, В-лимфоцитов (CD20+). Наиболее значимое снижение CD4+ наблюдалось при выраженной степени активности, как в основной (от 31,0±0,9% до 27,1±1,2%; P<0,05), так и в контрольной (от 28,3±0,8% до 25,3±0,8%; P<0,05) группах больных. Динамика снижения ФАН была более значимой в катамнезе у больных контрольной группы с выраженной степенью активности патологического процесса (от 44,4±0,5% до 40,2±0,8%; P<0,05).

Через 2 года отмечено стойкое изменение обеих фракций иммуноглобулинов, особенно при выраженной степени активности патологического процесса. Наблюдалось увеличение IgM как в основной, так и в контрольной группах, со значительной разницей между двумя группами. Снижение IgG отмечено в обеих группах (P<0,05) с преобладанием в контрольной группе (P<0,001).

Через 2 года после окончания лечения нам удалось обследовать на HBeAg 15 больных - основной и 16 – контрольной группы. Из них в основной группе HBeAg-позитивными оказались 5 (33,3%), в контрольной – из 16 человек HBeAg-позитивными были 8 (50,0%) больных (P>0,05).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что у пациентов ХВГВ после лечения Гепа-Мерцем наблюдается уменьшение длительности клинических симптомов, свойственных для интоксикационного, диспептического, артралгического и холестатического синдромов. На фоне терапии Гепа-Мерцем улучшались белоксинтетическая и дезинтоксикационная функция печени, что выражались в увеличении синтеза общего белка и альбуминов. Лечение указанным препаратом способствовало увеличению количества эритроцитов и содержания гемоглобина, уменьшая проявления мезенхимально-воспалительного синдрома. Использование Гепа-Мерца в комплексном лечении больных ХВГВ улучшало показатели коагулограммы, следствием чего было повышение ПТИ и содержание фибриногена в крови. Кроме того, Гепа-Мерц обладает иммуномодулирующими свойствами, что отмечено у больных ХВГВ при различной степени активности патологического процесса в печени и проявлялось повышением содержания общего пула Т- и В–лимфоцитов, Т-хелперов-индукторов (CD4+), показателей фагоцитоза, снижением уровня ЦИК и провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-8. На наш взгляд, уменьшение проявлений интоксикационного синдрома у больных ХВГВ на фоне лечения Гепа-Мерцем связано с уменьшением содержания в крови аммиака и других токсических метаболитов. Снижение концентрации в крови указанных метаболитов способствует меньшему раздражению рвотного центра, расположенного в подкорковых образованиях. Это, в свою очередь, способствует уменьшению проявлений диспептического синдрома (тошнота, рвота) у больных ХВГВ. Уменьшение проявлений геморрагического синдрома напрямую связано с повышенной выработкой фибриногена у больных ХВГВ, лечившихся Гепа-Мерцем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы:

1. При ХВГВ наблюдаются выраженные метаболические изменения, связанные с нарушением белковосинтетической и дезинтоксикационной функции печени, результатом чего было повышение аммиака в крови и иммунопатологическое состояние, которое проявлялось дефицитом Т-лимфоцитов, увеличением уровня ЦИК и сывороточных иммуноглобулинов с преобладанием иммуноглобулинов класса М, увеличением в крови провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-8.
2. Включение препарата Гепа-Мерц по разработанной схеме в комплексную терапию больных ХВГВ способствует ускорению восстановления нарушенных клинических, биохимических и иммунологических показателей.
3. Наиболее выраженный лечебный эффект Гепа-Мерца выявлен у больных ХВГВ с выраженной степенью патологического процесса в печени.
4. На фоне терапии Гепа-Мерцем у больных ХВГВ независимо от степени активности патологического процесса в печени улучшается экскреторная и повышается белоксинтетическая функция печени, наблюдаются позитивные сдвиги в показателях гемограммы и коагулограммы, уменьшается проявление мезенхимально-воспалительного синдрома.
5. Указанные положительные изменения со стороны клинико-лабораторных показателей у больных ХВГВ с низкой и умеренной степенью активности патологического процесса в печени сохраняются в течение 2 и более лет.
6. При отрицательных показателях ДНК HBV в ПЦР у HBsAg-позитивных больных также рекомендован прием препарата Гепа-Мерц. Отмечено более выраженное иммуносупрессивное действие препарата на ПЦР-позитивных больных.

Практические рекомендации:

1. Всем больным ХВГВ независимо от степени активности патологического процесса в печени с патогенетической целью рекомендуется назначать препарат Гепа-Мерц.
2. В комплексном лечении больных ХВГВ рекомендовано применение Гепа-Мерц по следующей схеме:

- при выраженной активности патологического процесса в печени: по 20 мл внутревенно 2 раза в день в течение 10 дней, затем 1 раз в день – 10 дней, per os по 1 порошку 3 раза в день в течение 30 дней;
- при умеренной активности патологического процесса в печени: по 10 мл 2 раза в день внутривенно 10 дней, затем по 10 мл 1 раз в день, per os по 1 порошку 3 раза в день в течение 30 дней;

- при низкой активности патологического процесса в печени: по 1 порошку 3 раза в день в течение 30 дней.

3. С целью прогнозирования эффективности проводимой терапии и возможного исхода ХВГВ наряду с клинико-биохимическим обследованием рекомендуется исследовать показатели иммунного статуса и уровень IL-1β и IL-8 в крови.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Валиев А.Г., Раззаков Н.Б., Каримова Д.У., Муминов У.А. Циркулирующие иммунные комплексы у больных хроническим вирусным гепатитом В// Журн.теоретической и клин. медицины. - Ташкент, 2002. - № 2. - С.35-39.
2. Ахмедова М.Д., Муминов У.А. Влияние Гепа-мерц на клинико-иммунологические показатели у больных хроническим вирусным гепатитом В// Инфекция, иммунитет, фармакология. - Ташкент, 2004. - № 2. - С.31-33.
3. Муминов У.А. Оценка лечебной эффективности Гепа-Мерца у больных хроническим вирусным гепатитом В в зависимости от результата полимеразной цепной реакции// Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, - С-Петербург, 2008. - № 4 (29). – С. 132-135.
4. Ахмедова М.Д., Муминов У.А. Влияние Гепа-Мерца на уровень аммиака в крови у больных хроническим вирусным гепатитом В// Проблемы инфекции в клинической медицине: Мат. VIII съезда Итало-Российского общества по инф. болезням – С.Петербург, 2002. – С. 27-28.
5. Ахмедова М.Д., Муминов У., Каримова Д.У. Продукция интерлейкинов 1в и 8 у больных ХВГВ, лечившихся Гепа-Мерцем// Инфекционные болезни: проблемы и задачи: Мат. региональной научно-практ.конф. – Шахрисабз, 2003. – С. 23-24.
6. Муминов У.А. Уровень аммиака в крови у больных хроническим вирусным гепатитом В с высокой репликативной активностью, леченных Гепа-Мерцем// Успехи и проблемы в изучении инф. болезней: Мат. научно-практ.конф. с межд.участием. – Андижан, 2003. – С.46-47.
7. Муминов У.А., Мардаева Г.Т. Проявления апоптоза при хроническом гепатите В// Современные аспекты острых кишечных инфекций: Мат. республ. научно-практ. конф. - Ташкент, 2006. – С. 67-68.
8. Муминов У.А. Иммунологические показатели у больных хроническим вирусным гепатитом В в зависимости от уровня в крови интерлейкинов 1β и 8// Инфекционные болезни: Мат. I Ежегодного всеросс. конгресса по инф.болезням. – Москва, 2009. – С. 147.
9. Ахмедова М.Д., Муминов У.А. Использование Гепа-Мерца в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом В. - Методические рекомендации. – Ташкент, 2012. - 23 с.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Муминов Уктам Аликуловичнинг 14.00.10 - Юқумли касалликлар ихтисослиги бўйича «Сурункали вирусли В гепатитда Гепа-Мерц препаратини комплекс қўллашни клиник-патогенетик асослаш» мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: Сурункали вирусли В гепатити (СВВГ), интерлейкинлар, айланиб юрувчи иммун комплекслар, Гепа-Мерц.

Тадқиқот объектлари: Жигардаги турли фаолликга эга бўлган патологик жараёнли СВВГ билан оғриган 80 нафар бемор (12 - минимал, 30 - ўрта, 38 - юқори), 20 амалий соғломлар.

Ишнинг мақсади: Гепа-Мерц препаратининг клиник-патогенетик самарадорлигини ўрганиш ва жигардаги турли фаолликга эга бўлган патологик жараёнли СВВГ билан оғриган беморларнинг комплекс давосида дифференциал ва асосланган терапевтик ёндошувларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқот методлари: Клиник, клинико-лаборатор, биокимёвий, серологик, молекуляр-генетик, иммунологик ва статистик.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Касаллик даври ва патологик жараён фаоллигига боғлиқ ҳолатда СВВГ асосланган патогенетик Гепа-Мерца қўллаш усули тақдим этилди. СВВГ комплекс даволашда Гепа-Мерцнинг қўлланилиши натижасида, касалликнинг клиник белгиларининг учраш даражаси ва ифодаланиши камайиши аниқланди. Гепа-Мерцнинг терапевтик самараси жигардаги патологик жараён фаоллик даражасига боғлиқлиги кўрсатилди. СВВГ беморларида Гепа-Мерц препарати билан даволаш натижасида жигарнинг оқсил синтетик, дезинтоксикацион вазифаси, гемограмма ва коагулограмма кўрсаткичлари яхшиланиши исботланди ва IL-1β и IL-8 яллиғланишга қарши цитокинларнинг камайиши аниқланган.

Амалий аҳамияти: Жигардаги патологик жараён фаоллигига тури ва касаллик даврига боғлиқ холда СВВГ беморларини Гепа-Мерц билан даволанишнинг патогенетик даволаш схемаси ишлаб чиқилди. Гепа-Мерц препарати буюришдан олдин беморлар қонида интерлейкин 1β ва 8 миқдорини аниқлаш мақсадга мувофиқлиги асосланди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Диссертация материаллари асосида «Гепа-Мерц препаратини сурункали вирусли В гепатит билан оғриган беморларда комплекс даволашда қўллаш» (Тошкент, 2012) номли методик қўлланма чоп этилган. Илмий иш натижалари Тошкент шахар 5-юқумли касалликлар шифохонасида, Қашқадарё вилоят юқумли касалликлар шифохонасида, ЎзР ССВ Эпидемиология, микробиология ва юқумли кас алликлар ИТИ ва Вирусология ИТИ клиникаларида тадбиқ этилди. Гепа-Мерцни СВВГ касаллигида қўллашнинг иқтисодий самарадорлиги 15560 сўмни тежайди.

Қўлланиш соҳаси: Тиббиёт, инфектология, олий ўқув юртлари.

РЕЗЮМЕ

диссертации Муминова Уктам Аликуловича на тему: «Клинико-патогенетическое обоснование применения Гепа-Мерца в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом В» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.10 – Инфекционные болезни

Ключевые слова: Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ), интерлейкины, циркулирующие иммунные комплексы, Гепа-Мерц.

Объект исследования: 80 больных ХВГВ с различной степенью активности патологического процесса в печени (12 - минимальная, 30 - умеренная, 38 - выраженная), 20 практически здоровых лиц.

Цель работы: Изучить клинико-патогенетическую эффективность препарата Гепа-Мерц и разработать дифференцированные и обоснованные терапевтические подходы в комплексном лечении больных ХВГВ с различной степенью активности патологического процесса в печени.

Методы исследования: Клинические, клинико-лабораторные, биохимические, серологические, молекулярно-генетические, иммунологические и статистические.

Полученные результаты и их новизна: Представлено патогенетическое обоснование лечения ХВГВ в зависимости от степени активности патологического процесса и фазы заболевания с использованием Гепа-Мерца. Установлено, что при использовании Гепа-Мерца в комплексном лечении больных ХВГВ уменьшаются частота и выраженность проявлений клинических симптомов заболевания. Показано, что терапевтический эффект Гепа-Мерца зависит от выраженности степени активности патологического процесса в печени. Доказано, что на фоне терапии Гепа-Мерцем у больных ХВГВ улучшаются белковосинтетическая и дезинтоксикационная функция печени, показатели гемограммы, коагулограммы, снижение продукции провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-8.

Практическая значимость: Разработана схема патогенетической терапии Гепа-Мерцем больных ХВГВ в зависимости от степени активности патологического процесса в печени и фазы заболевания. Обоснована целесообразность определения в крови больных ХВГВ уровней IL-1β и IL-8 перед назначением Гепа-Мерца.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Результаты работы внедрены в городской инфекционной больнице № 5 г. Ташкента, Каршинской областной инфекционной больнице, клиниках НИИ Эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний и НИИ Вирусологии МЗ РУз. По материалам диссертации выпущены методические рекомендации «Использование Гепа-Мерца в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом В» (Ташкент, 2012). Экономическая эффективность при использовании Гепа-Мерца у больных ХВГВ на 1 курс составляет 15560 сум.

Область применения: Медицина, инфектология, высшие учебные заведения.

RESUME

Thesis of Muminov Uktam Alikulovich on the scientific degree competition of the doctor of philosophy in medical sciences on speciality 14.00.10 - Infectious diseases, subject: "Clinical and pathogenetic substantiation of Hepa-Merz application in complex treatment of patients with chronic viral hepatitis B"

Key words: Chronic viral hepatitis B (CVHB), interleukins, circulating immune complexes, Hepa-Merz.

Subject of the research: 80 patients with CVHB with various degree of pathologic process activity (12 – minimal, 30 – moderate , 38 – expressed one), 20 healthy individuals.

Purpose of work: To study clinical and pathogenetic efficiency of the preparation Hepa-Merz and to develop differentiated and well-founded therapeutic approaches to the complex treatment of patients with CVHB with various degree of liver pathology.

Methods of research: Clinical, laboratory, serological, biochemical, immunologic, molecular, genetic and statistical.

The results obtained and their novelty: Pathogenetic substantiation of the CVHB treatment with using Hepa-Merz depending on the degree of pathologic process and stage of the disease. It was established that application of Hepa-Merz in the complex treatment of CVHB resulted in decrease of frequency and expression of clinical manifestation of the disease. Therapeutic effect of Hepa-Merz depends on the intensity of pathologic process in liver. It was established that the background of Hepa-Merz therapy in patients with CVHB improvement of protein synthesizing and detoxifying functions, indices of hemogram and coagulogram and decreasing of production of proinflamatories cytokines - IL-1β and IL-8 is observed.

Practical value: Schemes of pathogenetic treatment with Hepa-Merz depending on the degree of activity of pathologic process in liver and stage of the disease have been developed. Necessity of IL-1β and IL-8 detection in blood of patients before prescription of Hepa-Merz is substantiated.

Degree of embed and economic effectivity: Results of the thesis were introduced in Tashkent infectious hospital N5, Karshi regional hospital, clinical hospital of Research Institute of epidemiology, micro biology and infectious diseases and Research Institute of Virology of the Ministry of Public Health of the Republic of Uzbekistan. On the basis of the thesis methodical recommendations "Hepa-Merz application in complex treatment of patients with chronic viral hepatitis B" were published (Tashkent, 2012). Economical efficiency in Hepa-Merz application in patients with CVHB amounts to 15560 sum for one course.

Field of application: Medicine, infectology, institutions of higher education.