

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ

В мире за каждые 7 секунд от диабета умирает один человек, из-за диабетических поражений производится более 1 млн ампутаций нижних конечностей в год. Поэтому поиск новых лекарств и лечение больных диабетом в Кыргызстане является актуальной задачей.

Показано, что применение церулоплазмина приводит к быстрой нормализации больных вирусным гепатитом. В средней тяжести. Указана эффективность и перспективность церулоплазмина не только при лечении острого вирусного гепатита, но и для лечения больных наркоманией и снижения у них наркотической зависимости.

Ключевые слова: Церулоплазмин, острый вирусный гепатит, лекарство, лечение.

Atanaev T.B., [M.P. Sherstnev], N.D. Nikiforov, V.M. Sherstnev

APPLICATION OF CERULOPLASMIN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH HEPATITIS

In the world, for every 7 seconds from diabetes, one person dies, because of diabetic lesions, more than 1 million amputations of the lower extremities are produced per year. Therefore, the search for new drugs and the treatment of diabetic patients in Kyrgyzstan is an urgent task.

It is shown that the use of ceruloplasmin leads to rapid normalization of patients with viral hepatitis B of medium severity. The efficacy and prospects of ceruloplasmin are indicated not only in the treatment of acute viral hepatitis, but also in the treatment of drug addicts and in their reduction in drug dependence.

Key word. Ceruloplasmin, acute viral hepatitis, drug, treatment.

1. Введение. По данным президента Диабетической и эндокринологической ассоциации КР в Кыргызстане зарегистрировано 55 тысяч человек с заболеванием сахарным диабетом (СД) и это число больных может достигать 163 тыс. человек, поскольку многие просто не знают о своем заболевании. Учитывая темпы распространения этого заболевания, эксперты Всемирной Диабетической Федерации прогнозируют, что количество больных СД к 2040 году достигнет 642 миллионов человек, т.е. будет болеть каждый 10-й житель планеты. Статистика говорит, что каждые 7 секунд от диабета в мире умирает один человек, и он появляется у двух новых лиц. В мире из-за диабетических поражений производится более 1 млн ампутаций нижних конечностей в год.

В 2006 году в Кыргызстане был принят закон о сахарном диабете, который должен обеспечивать права больных сахарным диабетом, меры профилактики. Там же была отмечена, что в мире каждые 7 секунд от диабета умирает 1 человек, и он появляется у двух новых лиц. В мире из-за диабетических поражений производится более 1 млн ампутаций нижних конечностей в год. Общество слепых почти на половину состоит из людей, потерявших зрение из-за диабета. Осложнения диабета на почки требует дорогостоящего гемодиализа и трансплантации.

В Кыргызстане разработана Республиканская Программа профилактики и контроля неинфекционных заболеваний (в том числе и диабета) на 2012-2016 годы. Создан Координационный Совет при МЗ КР. Для усиления диабетологической службы планируется воссоздать Республиканский эндокринологический Центр, на стадии утверждения находится Национальная программа «Предупреждение и борьба с сахарным диабетом и его осложнениями в Кыргызской Республике (2016-2020 годы)». В 2015 году проведен тендер на закупку инсулинов и средств ведения на 145 млн. сом, на 2018 год на эти нужды дополнительно получены еще 100 млн. сомов. В Республике внедрен Государственный регистр больных сахарным диабетом, представляющий собой единую информационно-аналитическую систему, которая позволяет вести учет распространенности и заболеваемости СД, инвалидизации и смертности больных, распространенности осложнений диабета, обеспеченности лекарственными препаратами. Так, что лечение больных диабетом в Кыргызстане является актуальной задачей. Когда государства не может обеспечить нужными препаратами в помощь приходиться наука.

Течение острого вирусного гепатита В и С часто сопровождается развитием различных осложнений [9,10,14]. К ним относятся хронический гепатит, цирроз печени и фульминантный гепатит, приводящий к летальному исходу. Во время инкубационного периода происходит размножение вируса в клетках стенок желудочно-кишечного тракта и региональных брыжеечных лимфатических узлах. Начало клинических проявлений в преджелтушный период сопровождается вирусемией и репродукцией вируса в лимфоцитах. В период паренхиматозной диссеминации происходит репродукция вируса в клетках печени. В это время происходит цитолиз, наблюдается мезенхимальный синдром и холестаз. В период вторичной виремии происходит выход вируса из гепатоцитов в кровь. Исход бывает в виде выздоровления, хронического течения и смерти.

Лечение острых вирусных гепатитов с желтушным синдромом сложно и не всегда сопровождается ожидаемым эффектом. Существующие средства лечения неэффективны. Специфических методов лечения вирусного гепатита в настоящее время не существует. Основой лечебных мероприятий является постельный режим и диета. В острый период заболевания постельный режим является обязательным, т.к. в горизонтальном положении тела увеличивается кровоснабжение печени и вследствие этого усиливаются регенераторные процессы.

Имеются сообщения об эффективном применении церулоплазмина (ЦП) для лечения вирусного гепатита В (ВГВ) [1,3] и вирусного гепатита С (ВГС) [4,5]. Однако остается невыясненным механизм действия ЦП и биохимические последствия его применения.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение биохимических изменений в крови при лечении церулоплазмином больных ВГВ и ВГС.

2. Материалы и методы. Были обследованы 38 больных острым ВГВ средней тяжести с желтушным синдромом, 3 больных ВГВ, которые страдали наркоманией (у одного была зависимость от морфина, у двух – от героина), 5 больных острым ВГС желтушной формы средней тяжести и две контрольные группы: а) 11 практически здоровых человек и 4 больных ишемической болезнью сердца (ИБС). У всех больных желтушный синдром выявлялся при обследовании: отмечалась желтушность белков глаз – желтушная форма вирусного гепатита.

Все больные проходили курс лечения в клинической инфекционной больнице № 3 г. Москвы. Больные острым ВГВ были распределены на две группы: 26 больных лечили традиционным методом, который включал постельный режим, диету и в/в введение 500 мл 0,85 % раствора хлорида натрия с глюкозой ежедневно в течение 5 дней. По другой схеме 12 больным дополнительно вводили ЦП в комбинации с хингамином (серия Ж).

Методика введения ЦП больным с вирусным гепатитом заключалась в следующем. Препарат разводили в концентрации 10 мг/мл, его вводили однократно из расчета 100 мг в 500 мл 0,85 % раствора хлорида натрия.

Возраст больных ВГВ в группе с традиционным лечением колебался от 18 до 45 лет и составлял в среднем 25 ± 6 лет. Число мужчин равнялось 15. Возраст больных, леченных с помощью ЦП, колебался от 17 до 46 лет и составлял в среднем 23 ± 10 года. Число мужчин равнялось 5. Возраст больных ВГС колебался от 23 лет до 61 года. Возраст больных наркоманиями составлял 22, 23 года и 27 лет.

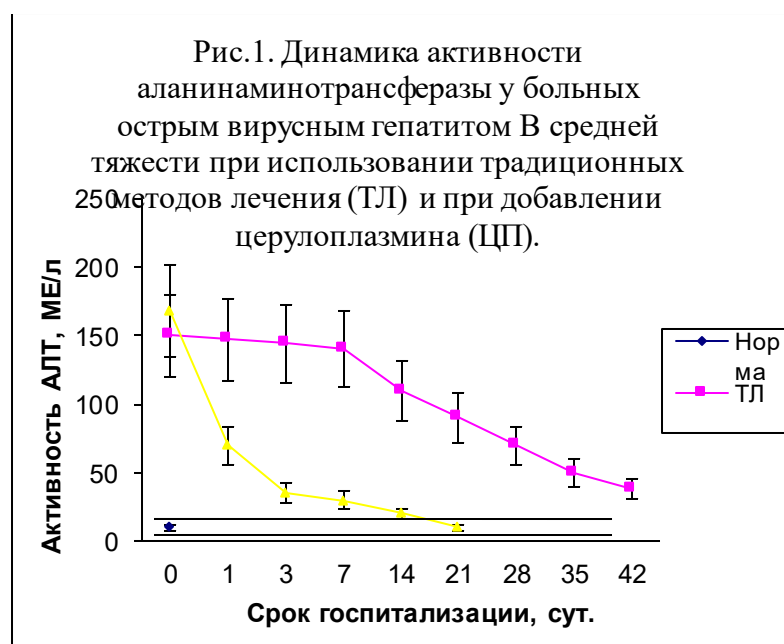
У трех больных наркоманиями было нарушено активное внимание, мышление было расстроено, непоследовательным, чувственным, были изменены мотивы и побуждения. У больного с первичным морфинизмом причиной тяги к наркотику служил сознательный поиск наркотических ощущений. Постоянное влечение к морфину и активный его поиск возникли у этого больного после 12 инъекций. Вначале для достижения эйфоризирующего действия больной принимал препарат внутримышечно в дозе 0,05 г. Эйфория сменялась расслабленностью, сонливостью. Перед поступлением в клинику первоначальный эйфорический эффект стал ослабевать. Для получения прежних ощущений больной начал увеличивать дозы до 2 г в сутки.

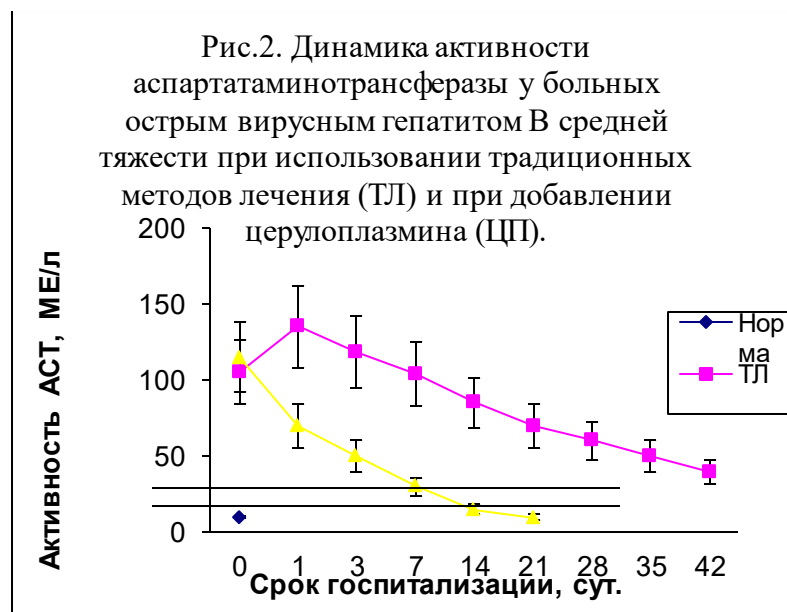
Больным с наркоманией ЦП вводили в/в по 20 мг в 20 мл 0,85 % раствора хлорида натрия ежедневно в течение 5 дней подряд. Эффект достигался без использования блокаторов и субтерапевтических доз наркотиков.

Лечение больных ИБС было проведено путем в/м введения ЦП по 2 мл через день, всего курс состоял из 5 инъекций.

В сыворотке крови колориметрическим методом определяли активность ферментов аминотрансфераз: аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ).

3. Результаты. В результате проведенного исследования было показано, что активность АЛТ (рис.1) и АСТ (рис.2) в сыворотке крови больных ВГВ статистически достоверно ($p < 0,05$) снижается, начиная с 1-го дня лечения с помощью ЦП. Причем скорость снижения показателей ферментов достоверно ($p < 0,05$) выше у больных, леченных с помощью ЦП, чем у больных, которым проводилось традиционное лечение.





В процессе лечения активность аминотрансфераз постоянно снижалась. В отдельных работах было установлено, что более быстрое снижение активности аминотрансфераз отмечалось при легком течении болезни, чем при среднетяжелом и тяжелом [Апросина 81,248]. При обследовании группы больных, которых лечили традиционным методом, нами эта закономерность была подтверждена. Кроме того, было установлено, что у больных, леченных церулоплазмином наряду с быстрым снижением активности аминотрансфераз наблюдалось и более легкое клиническое течение болезни и быстрая нормализация клинических симптомов заболевания. При затяжном течении заболевания у 7 больных, которым проводилось традиционное лечение, наблюдалась длительная гиперферментемия. При обострениях и рецидивах у 6 больных активность аминотрансфераз вновь повышалась.

При вирусном гепатите активность аминотрансфераз была повышена с большим постоянством и в ранние сроки, еще до появления желтухи. В начале заболевания активность АЛТ была повышена значительно: 10-20 раз. Активность АСТ также была повышена, но несколько меньше. У больных ВГВ уровни аминотрансфераз были несколько выше, чем у больных ВГС. У двух больных ВГВ повышение активности аминотрансфераз наблюдалось при безжелтушной форме заболевания.

Срок госпитализации больных, которых лечили с помощью ЦП, был более чем в 2 раза короче, чем у больных, которых лечили традиционным методом, и составлял соответственно 19 ± 5 дней и 41 ± 7 день. Из группы леченных церулоплазмином 6 больных наблюдались в срок от 4 до 6 мес. после завершения лечения. Показатели АЛТ и АСТ у них за это время сохранялись в пределах нормы. Субъективно больные отмечали хорошее самочувствие.

У больных ВГС желтушной формы при поступлении уровень АЛТ равнялся в среднем 747 ± 25 МЕ/л, через 10 сут он снизился практически до нормального значения - 24 ± 4 МЕ/л; соответственно уровень АСТ снизился с 399 ± 21 МЕ/л до 22 ± 4 МЕ/л.

У больных ИБС при поступлении уровень АЛТ равнялся в среднем 144 ± 10 МЕ/л, после проведения курса лечения церулоплазмином он снизился до 43 ± 3 МЕ/л; соответственно уровень АСТ снизился с 56 ± 9 МЕ/л до 30 ± 3 МЕ/л.

Больные с наркоманией до поступления в клинику находились в зависимости от в/в приема наркотиков. Больные полностью вышли из зависимости от наркотиков после проведения полного курса лечения церулоплазмином, состоящего из 5 инъекций. У больных восстановилось активное внимание, нормализовалось мышление, оно стало последовательным, нормализовались мотивы и побуждения. Через 2 нед. после

окончания лечения при контрольном обследовании пациенты по-прежнему не принимали наркотики. В результате опроса было установлено, что тяги к приему наркотических средств на момент обследования не возникало.

4. Обсуждение. Церулоплазмин является гликопротеидом альфа-глобулиновой фракции сыворотки крови и по механизму действия относится к антиоксидантным ферментам. Кроме того, по своим свойствам ЦП повышает стабильность мембран клеток, принимает участие в иммунных реакциях. Этот белок стабилизирует мембрану и уменьшает выход ферментов из гепатоцитов в общий кровоток, что видно по снижению уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови.

Известно, что самоизлечение вирусного гепатита В реже происходит при легкой форме течения заболевания, т.е. когда слабый иммунный ответ на вирусную инфекцию [9]. Не исключено, что в лечебный эффект церулоплазмينا вносит существенный вклад его иммуностимулирующее действие, т. к. было показано, что применение ЦП, наряду с улучшением клинической картины заболевания, приводит к повышению числа нейтрофилов в периферической крови [1]. Было установлено, что лазерная терапия, также улучшающая клиническую картину ВГВ, приводила к активации фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов [6].

Представляло интерес определить, действие ЦП по нормализации АЛТ и АСТ, наблюдается только при вирусных гепатитах или является неспецифическим. Оценка показателей АЛТ и АСТ у больных с ИБС указывает на то, что нормализация их при лечении церулоплазмином, является неспецифическим следствием эффекта ЦП и происходит не только при вирусных гепатитах, но и при других заболеваниях.

Церулоплазмин необходим в нейроэндокринной регуляции [8]. Установлено, что ЦП участвует в метаболизме биогенных аминов, в частности, медиаторов нервной системы, поскольку многие ферменты, ответственные за их синтез, являются медьсодержащими [2]. Было показано, что ЦП регулирует уровень норадреналина, адреналина, серотонина. Вообще, сейчас установлено, что ЦП синтезируется клетками головного мозга [13].

В механизме наркоманий играют роль и другие звенья патогенеза, на которые может влиять ЦП. Так, считают, что в формировании наркоманий определенную роль играет активация детоксицирующих ферментов печени [7]. За счет стабилизации мембран ЦП активует детоксицирующие ферменты в печени. Наши данные показывают, что независимо от того, при каком заболевании (вирусный гепатит, ИБС) происходит нарушение функции печеночных клеток, что отражается в выходе клеточных ферментов в общий кровоток, ЦП нормализует уровень ферментов. Это подразумевает улучшение состояния мембран гепатоцитов. Бесспорное значение в патогенезе наркоманий имеет влияние наркотиков на продукцию нейропептидов, в частности, эндорфинов, и циклических нуклеотидов, имеющих большое значение в реакции клеток на внешние стимулы [12]. За счет мембранотропного действия ЦП оказывает влияние и на этот механизм.

Таким образом, антинаркотический эффект ЦП также может быть в основном связан с его мембраностабилизирующим действием. Стабилизация мембран препятствует возбуждению нейронов в коре мозга и подкорковых структурах. В частности, по-видимому, блокируется прохождение импульсов в структурах мозга, ответственных за зависимость от наркотиков.

Выводы:

1. Применение церулоплазмينا приводит к быстрой нормализации сывороточных трансаминаз у больных вирусным гепатитом В средней тяжести.
2. Церулоплазмин является наиболее эффективным средством лечения острого вирусного гепатита В средней тяжести.
3. Использование церулоплазмينا перспективно для лечения больных наркоманией и снижения у них наркотической зависимости.

Литература:

1. **Козловский, Ю.И.** Повышение количества лейкоцитов в крови больных острым вирусным гепатитом В после введения церулоплазмина. В кн.: Человек и лекарство. [Текст] / Никифоров Н.Д., Шерстнев М.П., Лопухин Ю.М., Владимиров Ю.А. // Ред.А.Г.Чучалин. М.: VI Российский национальный конгресс, 1999, 421.
2. **Крайнова, Т.А.** Ефремова Л.М. Церулоплазмин – биологические свойства и клиническое применение. [Текст] / Никифоров Н.Д., Шерстнев М.П., Лопухин Ю.М., Владимиров Ю.А. // Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской гос.медицинской академии, 2000, 32с.
3. **Никифоров, Н.Д.** Совершенствование методов лечения вирусных гепатитов. В кн.: Актуальные проблемы повышения квалификации врачей в условиях реформы здравоохранения. [Текст] / Мамонтов С.Г., Санин Б.И., Шерстнев М.П., Попов и др. М.: ИПК, 1997, 53-54.
4. **Никифоров, Н.Д.** Совершенствование методов лечения вирусного гепатита. В кн.: Человек и лекарство. [Текст] / Санин Б.И., Шерстнев М.П., Мамонтов С.Г., Владимиров Ю.А., Лопухин Ю.М. // М.: V Российский национальный конгресс, 1998, С.512-513.
5. **Никифоров, Н.Д.** Клиническая эффективность препарата церулоплазмина при вирусных гепатитах В и С. В кн.: Человек и лекарство. [Текст] / Санин Б.И., Шерстнев М.П., Владимиров Ю.А., Трофимова М.Н., Борисов В.А., Лопухин Ю.М., Лазуткина Л.И. // Ред.А.Г.Чучалин. М.: VI Российский национальный конгресс, 1999, С.318-319.
6. **Новикова, Л.В.** Хемилюминесценция капиллярной крови больных острым вирусным гепатитом В, леченных лазером. [Текст] / Никифоров Н.Д., Санин Б.И., Шерстнев М.П., Лопухин Ю.М. и др. // В кн.: Актуальные проблемы повышения квалификации врачей в условиях реформы здравоохранения. М.: ИПК, 1997, С.55-56.
7. **Пятницкая, И.Н.** Клиническая наркология. [Текст] Л.: Медицина, 1975, 252с.
8. **Санина О.Л.,** Биологическая роль церулоплазмина и возможности его клинического применения [Текст] / Бердинских Н.К. // Вопр.мед.химии, 1986,т.32, №5, 7-14.
9. **Сторожаков, Г.И.** Вирусные гепатиты у онкологических больных. [Текст] / Лепков С.В., Осканова Р.С., Косюра С.Д., Волынкина и др. // Вестн. Моск.онкологического общества, 2007, №12, 2-5.
10. **Шерстнев, В.М.** Реактивация вируса гепатита В при использовании ритуксимаба в терапии лимфопрлифертивных заболеваний. [Текст] / Лепков С.В. // Клин.онкогематология, 2008, т.1, №2, 136-140.
11. **Шерстнев, В.М.** Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) у больных с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС).- В кн.: [Текст] / Хайленко В.А., Лепков С.В., Сторожаков Г.И., Косюра С и др. // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008, 425.
12. **Шерстнев, М.П.** Аденилциклазная система регуляции хемилюминесцентного ответа фагоцитов. [Текст] Вопр.хемилюминесценции, 1990, т.1, №1, 1-7.
13. **Klomp, L.W.Farhangrazi Z.S., Dugan L.L., Gitlin J.D.** Ceruloplasmin gene expression in the murine central nervous system. J.Clin.Invest., 1996, v.98, №1, 207-215.
14. **Maier, K.P.** Hepatitis – Hepatitisfolgen. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 2000, 720S.