

# Газета «Новости медицины и фармации» 9 (364) 2011

## Застосування препарату Ентеросгель у комплексній терапії пацієнтів з гострим вірусним гепатитом В із супутнім дисбактеріозом кишечника

Автори: Л.В. Мороз, І.Г. Палій, Т.В. Ткаченко Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

### Резюме

Вірусні гепатити відносяться до числа поширених в Україні інфекційних захворювань. Ця патологія нерідко має несприятливий перебіг, що визначається присутністю імунологічних порушень. При даних захворюваннях реєструються істотні зміни з боку Т-системи імунітету у вигляді дефіциту загального числа Т-лімфоцитів, дисбалансу імуnoreгуляторних субпопуляцій, а також порушення функціонального стану макрофагів.

Патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що виникає на тлі вірусних гепатитів, також відіграє важливу роль у механізмах розвитку захворювання та його клінічному перебігу. Як відомо, в організмі людини існує два основних органи детоксикації: печінка, яка здійснює захист організму через окисні реакції, та мікрофлора ШКТ, що використовує для цих цілей гідролітичні відновні процеси. Порушення взаємодії цих систем призводить до взаємних функціональних та структурних змін у них самих та організмі в цілому. Зниження детоксикуючої функції мікрофлори ШКТ при дисбіозі кишечника збільшує навантаження на ферментні системи печінки та за певних умов сприяє і поглиблює метаболічні та структурні зміни [4, 5].

Мікрофлора кишечника бере активну участь у формуванні імунно-біологічних реакцій організму. Бактеріальні модуліни біфідо- і лактобактерій стимулюють синтез імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів, збільшують кількість комплементу, підвищують активність лізоциму, стимулюють дозрівання макрофагально-гістіоцитарної системи, беруть участь у метаболізмі холестерину та жовчних кислот, що, безперечно, має значення при патології печінки [3].

В умовах порушення синтезу та транспорту жовчі існують передумови для змін біоценозу кишок, що сприяє розвитку не тільки умовно-патогенної, а й патогенної мікрофлори. Циркуляція в організмі таких хворих ендотоксинів кишкових бактерій створює додаткове навантаження на купферівські клітини печінки, підтримує запальні зміни, що нерідко утруднює функціонування та регенерацію печінки, а вірусна інфекція, у свою чергу, може сприяти персистенції патогенних бактерій в організмі хворого [3]. Гострі та хронічні вірусні гепатити супроводжуються вираженими патологічними зсувами у складі мікрофлори кишечника, а саме: виникненням дефіциту облигатних мікроорганізмів і зростанням контамінації товстої кишки [2, 5–7].

Метою дослідження було визначення особливостей перебігу вірусних гепатитів у поєднанні з дисбіотичними порушеннями, а також можливість корекції цих порушень ентеросорбентом Ентеросгель та вивчення його впливу на імунологічні показники.

Ентеросорбент Ентеросгель має селективну детоксикаційну дію по відношенню до токсинів з молекулами малих та середніх розмірів [8]. Також вибірково препарат діє у відношенні до мікроорганізмів: він сорбує лише патогенні види бактерій, а нормальна мікрофлора сорбції не піддається й не пригнічується. Усе це дає підстави для застосування препарату Ентеросгель у хворих на вірусні гепатити із супутнім дисбіозом кишечника [1, 9].

## Матеріали та методи

У дослідження включені хворі на гострий вірусний гепатит В середньої тяжкості. Обстежено 144 хворих віком від 19 до 57 років (середній вік склав  $42,01 \pm 2,59$  року). Діагноз вірусного гепатиту В підтверджувався виявленням у сироватці крові HBsAg та AbHBcIgM методом ІФА та у 20 хворих (13,8 %) була проведена пункційна біопсія печінки (ПБП).

Хворі були рандомізовані на 3 групи: I група (контрольна) включала 24 хворих без порушень мікробіоценозу кишечника; 120 хворих на вірусний гепатит В із супутнім дисбактеріозом кишечника, з яких 59 пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію, склали II групу, а 61 був включений до III (основної) групи хворих, яким поряд з базисною терапією призначався препарат Ентеросгель. Групи були зіставними за віком, статтю та тяжкістю перебігу хвороби. Ентеросгель призначали по 15 г тричі на добу протягом 15 діб.

Клінічну ефективність препарату Ентеросгель визначали за такими показниками:

— суб'єктивні дані (слабкість, втомлюваність, зниження апетиту, нудота, метеоризм, розлади випорожнень, важкість в правому підребер'ї, свербіж шкіри);

— дані об'єктивного обстеження (колір шкіри та слизових оболонок, перкусія та пальпація живота, зміна кольору сечі);

— лабораторні показники (загальний аналіз крові та сечі, загальний білок, АЛТ, АСТ, білірубін, протромбіновий індекс, мікробіологічне дослідження фекалій);

— імунологічні показники — визначення кількості Т-лімфоцитів методом комбінованого розеткоутворення.

Динаміка клініко-лабораторних даних у групах оцінювалась на 5, 10 та 20-й день від початку терапії. Вплив препарату на імунологічні показники оцінювався за коефіцієнтами імуностимулюючої дії (КІД) та імуномодельюючої дії (КМ). КІД визначали за формулою:  $KID = (Tл2/Tл1) / (Tлб2/Tлб1)$ , де Тл — рівень Т-лімфоцитів у пацієнтів, які отримували Ентеросгель до (1) і після (2) лікування; Тлб — рівень Т-лімфоцитів у пацієнтів, які отримували базисну терапію до (1) та після (2) лікування. Якщо КІД > 1, то препарату властива імуностимулююча дія. КМ визначали за індексом кореляції між показниками Т і Тн ( $T = Tл2 - Tл1$ ,  $Tн = TлN - Tл1$ , Тл1 — процентний вміст Т-лімфоцитів до лікування, Тл2 — після лікування, ТлN середній вміст Т-лімфоцитів у здорових осіб).

## Результати дослідження

Для визначення особливостей перебігу гепатиту В із супутнім дисбактеріозом порівнювали наявність та швидкість еволюції основних клінічних симптомів у I та II групі хворих. Під час аналізу тривалості об'єктивних проявів хвороби (жовтяниці та зміни кольору сечі) було відзначено, що у хворих на гепатит В з дисбактеріозом кишечника порівняно з пацієнтами контрольної групи збільшувалась тривалість жовтяниці ( $26,1 \pm 1,17$  проти  $22,5 \pm 0,92$ ) та пізніше наставав «сечовий» криз. У жовтяничному періоді у хворих на гепатит В з дисбактеріозом збільшується частота майже всіх симптомів, але вірогідно — лише розлади випорожнення:  $47,5 \pm 10,8$  % проти  $25,0 \pm 8,83$  % ( $t = 2,06$  при  $p < 0,05$ ). Помітно більшими, хоч і без вірогідної різниці, виявились частота здуття живота —  $66,1 \pm 10,2$  % проти  $37,5 \pm 9,87$  %, та шлункового дискомфорту —  $76,2 \pm 9,25$  % проти  $62,5 \pm 9,87$  %, що пов'язано з дисбіозом кишечника у цих хворих.

Заслуговує уваги і тривалість проявів хвороби в жовтяничному періоді. До числа симптомів, що найбільш довго зберігалися в обох групах, відносяться: слабкість, важкість у правому підребер'ї та нудота. Але тривалість шлункового дискомфорту ( $33,3 \pm 10,2$  % проти  $12,6 \pm 6,74$  %) та здуття живота ( $14,3 \pm 7,62$  % проти  $4,16 \pm 4,07$  %) виявилась більшою, хоч і без вірогідної різниці, у хворих на гепатит з дисбактеріозом. Зміни мікробіоценозу товстої кишки у 120 хворих на ГВГВ характеризувались порушенням кількісного та якісного складу мікрофлори. Компенсований дисбактеріоз було виявлено в 48 хворих (40 %), субкомпенсований — у 72 хворих (60 %). Найчастіше виявлялась аеробна мікрофлора — кишкова паличка зі слабкими ферментативними властивостями та ешерихії з гемолітичною активністю. Встановлено, що дефіцит у кишковому вмісті біфідобактерій поєднувався як зі зменшенням кишкових паличок, так і з наявністю ешерихій із слабкими ферментативними властивостями та гемолізуючою активністю.

При аналізі еволюції клінічних проявів у II та III групах хворих виявлено, що застосування Ентеросгелю призвело до більш швидкої регресії симптомів жовтяничного періоду гепатиту (табл. 1). Серед хворих III групи здуття живота зберігалось до 5-го дня терапії у 42 % пацієнтів, до 10-го дня — у 21 % хворих, до 20-ї доби — у 5 % хворих; розлади випорожнення спостерігались до 5-го дня у 37 % пацієнтів, до 10-го дня — у 21 % хворих, до 20-ї доби — у 10 % хворих. У пацієнтів II групи тривалість цих порушень була більшою: здуття живота до 5-го дня зберігалось у 57 % пацієнтів, до 10-го дня — у 33 % хворих, до 20-ї доби — у 14 % хворих; розлади випорожнення спостерігались до 5-го дня у 43 % хворих, до 10-го дня — у 28 % хворих, до 20-ї доби — у 14 % пацієнтів. Тобто диспептичні порушення зберігались до 20-ї доби у 1/3 хворих II групи та 1/5 III групи пацієнтів. Відсутність будь-яких скарг до 20-ї доби від початку терапії відзначали 1/2 хворих II групи та 1/4 пацієнтів контрольної групи.

**Таблиця 1. Тривалість збереження симптомів жовтяничного періоду у хворих на гепатит В**

Клінічні симптоми	III група хворих (n = 61)						II група хворих (n = 59)					
	5-та доба		10-та доба		20-та доба		5-та доба		10-та доба		20-та доба	
	Ач	%	Ач	%	Ач	%	Ач	%	Ач	%	Ач	%
Слабкість	33	57	25	43	17	29	32	53	16	26	7	11
М'язово-суглобовий біль	14	24	8	14	6	10	13	21	7	11	3	5
Шкірний свербіж	11	19	8	14	6	10	10	16	7	11	3	5
Шлунковий дискомфорт	39	67	25	43	19	33	62	53	19	32	3	10
Розлади випорожнень	28	48	17	29	8	14	23	37	13	21	3	10
Важкість у правому підребер'ї	39	67	30	52	17	29	35	58	29	47	3	26
Нудота	33	57	17	29	11	19	26	42	13	21	3	5
Здуття живота	30	52	19	33	8	14	26	42	13	21	3	5
Зниження апетиту	30	52	11	19	6	10	29	47	10	16	3	5

У хворих III групи, що отримували Ентеросгель, спостерігалась більш швидка динаміка і загального білірубіну сироватки крові. Так, до 5-го дня лікування рівень загального білірубіну становив  $255 \pm 14,35$ , до 10-го дня —  $162,3 \pm 13,01$ ; до 20-ї доби —  $49,5 \pm 3,85$ . У пацієнтів II групи на 5-ту добу цей показник склав  $258,0 \pm 12,66$ , до 10-го дня —  $193,5 \pm 12,4$ , до 20-ї доби —  $80,9 \pm 3,71$ . Рівні АлАТ та АсАТ суттєво не відрізнялися у групах, що порівнювались.

Після терапії препаратом Ентеросгель у більшості хворих (51; 83,6 %) відбулась нормалізація мікробіоценозу кишечника, на відміну від хворих контрольної групи, в яких позитивні зрушення спостерігались лише у 25 (42,3 %) пацієнтів (різниця вірогідна).

Аналіз впливу Ентеросгелю на імунологічні показники (за станом Т-клітинної ланки імунітету) свідчить про покращення, хоча й не вірогідне, імунного гомеостазу у обстежених хворих (табл. 2). Так, у пацієнтів III групи КІД становив 1,00, а у хворих II групи — 0,89. Проте, слід відзначити значну позитивну динаміку рівня циркулюючих імунних комплексів (зменшення ЦІК до  $136 \pm 23$  в III групі, при  $245 \pm 20$  у II групі,  $p < 0,05$ ). Щодо імуномодуючої дії, то хоча цей показник при застосуванні Ентеросгелю був кращим, різниця з II групою (з базисним лікуванням) теж була не вірогідною: КМ у III групі становив 0,58, у II групі — 0,50. Можливо, інакші дані щодо впливу Ентеросгелю на імунологічні показники при лікуванні даної категорії хворих можуть бути отримані при додатковому дослідженні стану інших ланок імунітету.

**Таблиця 2. Показники клітинного імунітету у хворих на вірусний гепатит В ( $M \pm m$ )**

Групи хворих	Популяція лімфоцитів, %			
	T	T-активні	T-тр	T-т4
<b>II група</b>				
До лікування	$54,70 \pm 2,52$	$36,89 \pm 1,79$	$44,80 \pm 4,00$	$8,10 \pm 1,90$
Після лікування	$55,46 \pm 2,58$	$41,30 \pm 1,00$	$45,50 \pm 2,27$	$8,30 \pm 1,33$
<b>III група</b>				
До лікування	$53,62 \pm 3,19$	$38,76 \pm 3,16$	$45,61 \pm 3,45$	$7,94 \pm 1,51$
Після лікування	$54,53 \pm 3,21$	$40,83 \pm 3,57$	$46,17 \pm 3,70$	$8,50 \pm 1,33$

Отже, застосування ентеросорбенту Ентеросгель у хворих на вірусний гепатит В із середньотяжким перебігом та супутнім дисбіозом кишечника є обґрунтованим, оскільки покращує суб'єктивний стан пацієнтів (усуває диспептичний та інтоксикаційний синдроми), прискорює позитивну динаміку біохімічних показників і нормалізацію мікробіоценозу кишечника та певною мірою впливає на відновлення імунологічного гомеостазу. У процесі лікування ускладнень та побічних ефектів препарату виявлено не було.

## Висновки

1. Перебіг вірусного гепатиту В з супутнім дисбактеріозом кишечника характеризується зростанням ендогенної інтоксикації, а також більшою тривалістю диспептичних порушень, що потребує застосування засобів детоксикації.
2. Включення у комплексну терапію хворих на вірусний гепатит В з дисбіотичними порушеннями ентеросорбенту Ентеросгель не тільки усуває токсикоз, а й сприяє швидкій регресії основних клінічних симптомів захворювання та нормалізації мікробіоценозу кишечника.

3. Препарат Энтеросгель певною мірою сприяє покращенню деяких імунологічних показників у хворих на вірусні гепатити В з дисбактеріозом кишечника, але найбільш вираженим ефектом застосування Энтеросгелю є значне зменшення рівня циркулюючих імунних комплексів.
4. Терапія препаратом Энтеросгель є безпечною для пацієнтів через добру переносимість та відсутність побічних ефектів.
5. Результати дослідження доводять необхідність включення ентеросорбенту Энтеросгель до комплексної терапії хворих на гострий вірусний гепатит В, що перебігає з дисбіотичними порушеннями, що дозволяє покращити результати лікування хворих та скоротити його тривалість.

#### Список литературы

1. Андрейчин М.А., Ищук І.С., Господарський І.Я. Клінічні та імунологічні критерії ефективності ентеросорбції у лікуванні хворих на вірусний гепатит В // Інфекційні хвороби. — Київ, 1995. — № 2 — С. 17-21.
2. Ардатская М. Д., Дубинин А. В., Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевт. архив. — 2001 — № 2. — С. 67-72.
3. Береза Н.Н. Проблемы дисбактериоза кишечника и его коррекции // Гастроэнтерология. — Днепропетровск, 2000. — Вып. 31. — С. 432-435.
4. Бондаренко В.М., Боев Б.В. Лыкова Е.А, Воробьев А.А. Дисбактериоз желудочно-кишечного тракта // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 7, № 1 — С. 66-70.
5. Григорьев П, Яковенко Э. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии // Методическое пособие. — М., 2000. — 15 с.
6. Кучеренко Н.П., Бобровицька А.І., Верещагін І.О.. Мікробіоценоз товстої кишки у хворих на вірусний гепатит // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму асоціації інфекціоністів України. — Тернопіль, 2004. — С. 115-116.
7. Малий В.П., Гололобова О.В., Скляр А.І. Стан мікробіоценозу товстої кишки у хворих на гострі вірусні гепатити // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму асоціації інфекціоністів України. — Тернопіль, 2004. — С. 129-131.
8. Шейман Б.С., Багдасарова І.В., Осадча О.І., Семенов В.Г. Вивчення селективної детоксикаційної дії ентеросорбенту Энтеросгель при комплексному лікуванні нефрологічних захворювань у дітей // Журнал практичного лікаря. — 2004. — № 2. — С. 52-54.
9. Мосунов А.И., Поздняков А.В. Клиническое исследование эффективности препарата сорбционно-детоксикационного действия Энтеросгель при диффузной патологии печени, сопровождающейся гепатодепрессивным синдромом // Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения: новые подходы к

терапии. Методические рекомендации для врачей / Под редакцией Маева И.А., Шевченко Ю.Н., Петухова А.Б. — Москва. — 2000. — С. 61-63.