

Шерстнев М.П., Атанаев Т.Б., Никифоров Н.Д., Шерстнев В.М.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И С

1. Введение

Течение острого вирусного гепатита В и С часто сопровождается развитием различных осложнений [Сторожаков Г.И. и соавт., 2007; Шерстнев В.М., Лепков С.В., 2008; Шерстнев В.М. и соавт., 2008; Maier К.-Р., 2000]. 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) [Никифоров Н.Д. и соавт., 1997; Козловский Ю.И. и соавт., 1999] и вирусного гепатита С (ВГС) [Никифоров Н.Д. и соавт., 1998; 1999]. 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 прошли 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 расстроенным, 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

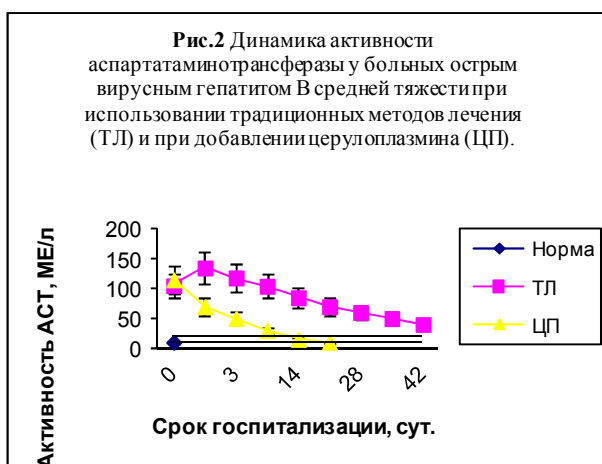
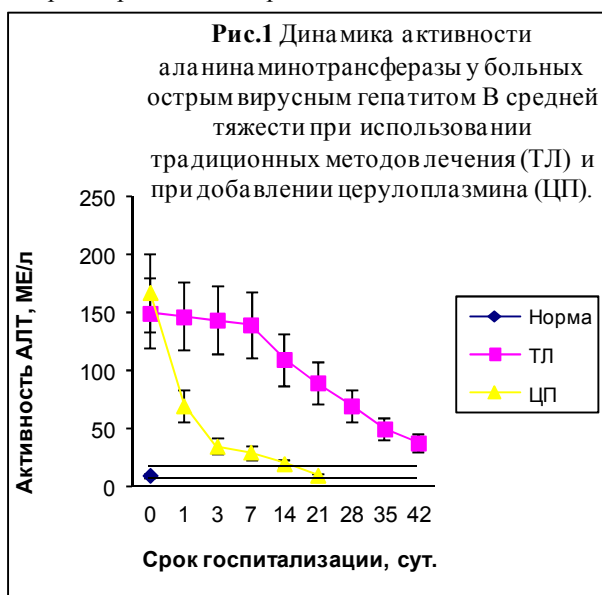
достигался без использования блокаторов и субтерапевтических доз наркотиков.

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.



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.

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.

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 [Сторожаков Г.И. и соавт., 2007]. Не исключено, что в лечебный эффект церулоплазмину 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 [Козловский Ю.И. и соавт., 1999]. Было установлено, что лазерная терапия, также улучшающая клиническую картину ВГВ, приводила к активации фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов [Новикова Л.В. и соавт., 1997].

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 [Санина О.Л., Бердинских Н.К., 1986]. Установлено, что ЦП участвует в метаболизме биогенных аминов, в частности, медиаторов нервной системы, поскольку многие ферменты, ответственные за их синтез, являются медьсодержащими [Крайнова Т.А., Ефремова Л.М., 2000]. Было показано, что ЦП регулирует уровень норадреналина, адреналина, серотонина. Вообще, сейчас установлено, что ЦП синтезиру-

ется клетками головного мозга [Klomp L.W. et al, 1996].

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 [Пятницкая И.Н., 1975]. За счет стабилизации мембран ЦП активирует 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 [Шерстнев М.П., 1990]. 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 церулоплазмину 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 церулоплазмину перспективно для лечения больных наркоманией и снижения у них наркотической зависимости.

Литература:

1. Козловский Ю.И., Никифоров Н.Д., Шерстнев М.П., Лопухин Ю.М., Владимиров Ю.А. Повышение количества лейкоцитов в крови больных острым вирусным гепатитом В после введения церулоплазмину. В кн.: Человек и лекарство. Ред. А.Г. Чучалин. М.: VI Российский национальный конгресс, 1999, 421.
2. Крайнова Т.А., Ефремова Л.М. Церулоплазмин – биологические свойства и клиническое применение. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской гос. медицинской академии, 2000, 32с.
3. Никифоров Н.Д., Мамонтов С.Г., Санин Б.И., Шерстнев М.П., Попов А.Ф., Ильинский Ю.А.,

- Двуреченская Г.С., Степанов И.В., Трофимова М.Н., Иванников Е.В., Борисов В.А., Завадская Т.А., Саяпина Е.С. Совершенствование методов лечения вирусных гепатитов. В кн.: Актуальные проблемы повышения квалификации врачей в условиях реформы здравоохранения. Ред. Н.Т.Трубилин, Н.П.Истомин, Р.М.Хаитов, В.И.Фомичев, В.В.Харитонов, В.В.Никифоров, А.И.Борисов, А.Я.Афанасьев. М.: ИПК, 1997, 53-54.
4. Никифоров Н.Д., Санин Б.И., Шерстнев М.П., Мамонтов С.Г., Владимиров Ю.А., Лопухин Ю.М. Совершенствование методов лечения вирусного гепатита. В кн.: Человек и лекарство. М.: V Российский национальный конгресс, 1998, 512-513.
 5. Никифоров Н.Д., Санин Б.И., Шерстнев М.П., Владимиров Ю.А., Трофимова М.Н., Борисов В.А., Лопухин Ю.М., Лазуткина Л.И. Клиническая эффективность препарата церулоплазмина при вирусных гепатитах В и С. В кн.: Человек и лекарство. Ред.А.Г.Чучалин. М.: VI Российский национальный конгресс, 1999, 318-319.
 6. Новикова Л.В., Никифоров Н.Д., Санин Б.И., Шерстнев М.П., Лопухин Ю.М., Попов А.Ф., Владимиров Ю.А. Хемилюминесценция капиллярной крови больных острым вирусным гепатитом В, леченных лазером. В кн.: Актуальные проблемы повышения квалификации врачей в условиях реформы здравоохранения. Ред.Н.Т.Трубилин, Н.П.Истомин, Р.М.Хаитов, В.И.Фомичев, В.В.Харитонов, В.В.Никифоров, А.И.Борисов, А.Я.Афанасьев. М.: ИПК, 1997, 55-56.
 7. Пятницкая И.Н. Клиническая наркология. Л.: Медицина, 1975, 252с.
 8. Санина О.Л., Бердинских Н.К. Биологическая роль церулоплазмина и возможности его клинического применения. Вопр.мед.химии, 1986, т.32, №5, 7-14.
 9. Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Осканова Р.С., Косюра С.Д., Волынкина В.М., Шерстнев В.М., Кондратьева Т.Т., Ковригина А.М. Вирусные гепатиты у онкологических больных. Вестн.Моск. онкологического общества, 2007, №12, 2-5.
 10. Шерстнев В.М., Лепков С.В. Реактивация вируса гепатита В при использовании ритуксимаба в терапии лимфопрлифертивных заболеваний. Клин.онкогематология, 2008, т.1, №2, 136-140.
 11. Шерстнев В.М., Хайленко В.А., Лепков С.В., Сторожаков Г.И., Косюра С.Д., Волынкина В.М., Осканова Р.С., Ковригина А.М., Кондратьева Н.Е., Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) у больных с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС).- В кн.: Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008, 425.
 12. Шерстнев М.П. Аденилциклазная система регуляции хемилюминесцентного ответа фагоцитов. 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.