



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 446 798** (13) **C2**

(51) МПК

*A61K 31/355* (2006.01)  
*A61K 31/4412* (2006.01)  
*A61K 31/79* (2006.01)  
*A61K 31/02* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)  
*A61K 31/375* (2006.01)  
*A61K 31/245* (2006.01)  
*A61K 31/195* (2006.01)  
*A61K 31/10* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010112793/15, 25.03.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
25.03.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.03.2010

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2011 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 10.04.2012 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 98121034, 10.09.2000. DE 4447588, 20.11.1997. СВЕТЛОВ В.Н. и др. Применение Перфторана при осложненных формах вирусного гепатита (предварительное сообщение), «Физиологическая активность фторсодержащих соединений, эксперимент и клиника». Пущино, 1995, с.224-226. Общая терапия. Гепатиты, текстовый документ, официальный сайт РГМУ, 2002, (см. прод.)

Адрес для переписки:

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17, корп.Б, Автономная некоммерческая организация "Санкт-Петербургский центр изучения ВИЧ-инфекции", директору А.Ю. Ковеленову

(72) Автор(ы):

Плужников Николай Николаевич (RU),  
Ковеленов Алексей Юрьевич (RU),  
Лобзин Юрий Владимирович (RU),  
Сосюкин Анатолий Евгеньевич (RU),  
Накатис Яков Александрович (RU),  
Бакулина Лариса Сергеевна (RU),  
Разумова Дина Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Автономная некоммерческая организация  
"Санкт-Петербургский центр изучения ВИЧ-инфекции" (RU)

## (54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ФОРМ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И МИКСТ-ГЕПАТИТОВ (В + С, В + D, В + С + D)

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и предназначено для лечения больных острыми формами вирусного гепатита В и микст-гепатитов (В+С, В+D, В+С+D). Проводят базисную терапию. Вводят эмульсию перфторуглеродов перфторан внутривенно капельно. Доза 400 мл 1-2 раза в день в течение 2-3 дней, на курс 800-2400 мл. Дополнительно назначают следующий комплекс средств патогенетической терапии. Новокаин 0,5% р-р 20-25 мл внутривенно капельно один раз в день; аскорбиновая

кислота 5% р-р 2 мл внутримышечно два раза в день; α-токоферол 10% масляный р-р 1 мл внутримышечно два раза в день; унитиол в виде 5% раствора 5 мл внутримышечно два раза в день; N-ацетилцистеин 10 мг/кг внутрь два раза в день; ретинол по 5000 МЕ в капсулах внутрь после еды два раза в день; мексидол в виде 5% раствора 2 мл внутривенно. Продолжительность 10 дней. Способ позволяет повысить эффективность терапии, сократить сроки стационарного лечения, снизить экономические затраты. 1 з.п.ф-лы, 2 пр., 8 табл.

(56) (продолжение):

он-лайн [найдено 01.03.11] [найдено из Интернет] [http://www.terapiya.com/gep\\_therapy.html](http://www.terapiya.com/gep_therapy.html).  
БОГДАНОВА Л.А. и др. Краткий обзор клинического применения Перфторана, февраль, 2001, он-лайн [найдено 01.03.11] [найдено из Интернет] <http://www.perftoran.com/artikles/l/obzor.phtml>.  
KINASIEWICZ A et al, Impact of oxygenation of bioartificial liver using perfluorocarbon emulsion perftoran on metabolism of human hepatoma C3A cells, Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol. 2008, №36(6), с.525-34, он-лайн [найдено 01.03.11] [найдено из Интернет] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19101829>.

RU 2 4 4 6 7 9 8 C 2

RU 2 4 4 6 7 9 8 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 446 798** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

**A61K 31/355** (2006.01)  
**A61K 31/4412** (2006.01)  
**A61K 31/79** (2006.01)  
**A61K 31/02** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01)  
**A61K 31/375** (2006.01)  
**A61K 31/245** (2006.01)  
**A61K 31/195** (2006.01)  
**A61K 31/10** (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010112793/15, 25.03.2010**

(24) Effective date for property rights:  
**25.03.2010**

Priority:

(22) Date of filing: **25.03.2010**

(43) Application published: **27.09.2011 Bull. 27**

(45) Date of publication: **10.04.2012 Bull. 10**

Mail address:

**197376, Sankt-Peterburg, ul. Prof. Popova, 15/17,  
korp.B, Avtonomnaja nekommercheskaja  
organizatsija "Sankt-Peterburgskij tsentr  
izuchenija VICH-infektsii", direktoru A.Ju.  
Kovelenovu**

(72) Inventor(s):

**Pluzhnikov Nikolaj Nikolaevich (RU),  
Kovelenov Aleksej Jur'evich (RU),  
Lobzin Jurij Vladimirovich (RU),  
Sosjukin Anatolij Evgen'evich (RU),  
Nakatis Jakov Aleksandrovich (RU),  
Bakulina Larisa Sergeevna (RU),  
Razumova Dina Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Avtonomnaja nekommercheskaja organizatsija  
"Sankt-Peterburgskij tsentr izuchenija VICH-  
infektsii" (RU)**

(54) **METHOD OF TREATING ACUTE VIRAL HEPATITIS B AND MIXED HEPATITIS (B + C, B + D, B + C + D)**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine and aims at treating the patients suffering acute viral hepatitis B and mixed hepatitis (B+C, B+D, B+C+D). A basic therapy is involved. The perfluorocarbon emulsion Perftoran is introduced intravenously drop-by-drop. The dose is 400 ml 1-2 times a day for 2-3 days, in a therapeutic course of 800-2400 ml. It is added with the following complex pathogenetic therapy. 0.5% Novocaine 20-25 ml intravenously

drop-by-drop once a day; 5% ascorbic acid 2 ml intramuscularly twice a day; 10% a-tocopherol in oil 1 ml intramuscularly twice a day; 5% unitiol 5 ml intramuscularly twice a day; N-acetylcystein 10 mg/kg per os twice a day; retinol 5000 IU in capsules per os after meal twice a day; 5% mexidol 2 ml intravenously. The length of treatment is 10 days.

EFFECT: method provides higher therapeutic effectiveness, reduced length of hospital treatment and costs.

8 tbl, 2 ex, 2 cl

Изобретение относится к области медицины, а именно инфекционных болезней взрослых, и может быть использовано для лечения больных острыми формами вирусного гепатита В и микст-гепатитов (В+С, В+D, В+С+D).

Вирусные гепатиты относятся к наиболее массовым инфекциям современности.

Некоторые специалисты считают, что мы живем в период пандемии вирусных В и С гепатитов [1]. По данным ВОЗ, проблема вирусных гепатитов - проблема общественного здравоохранения в глобальном масштабе: в мире насчитывается около 2000 миллионов человек, инфицированных вирусом гепатита В, из которых более 350 миллионов инфицированы хронически и от 500000 до 700000 человек ежегодно умирают от инфекции вируса гепатита В. Около 130-170 миллионов человек хронически инфицируются вирусом гепатита С. Приблизительно 57% случаев цирроза печени и 78% случаев первичного рака печени обусловлены инфекцией вируса гепатита В или С [2, 3]. Гепатиты вирусной этиологии входят в число десяти заболеваний, определяющих летальность в США [4]. В первом десятилетии двадцать первого столетия заболеваемость вирусными гепатитами в целом по России и по ее отдельным регионам продолжает оставаться высокой. Уровень заболеваемости вирусными гепатитами с парентеральным механизмом передачи инфекции ассоциирован с распространенностью в стране внутривенной наркомании. Значимо и то, что растет число трудно поддающихся традиционной терапии форм заболеваний, вызванных двумя-тремя вирусами (микст-гепатитов), а также сочетанных поражений печени (вирусных + токсических). Нередко болезнь приобретает затяжное течение.

Вопросы лечения вирусных гепатитов далеки от разрешения. На протяжении многих лет терапевтические мероприятия в значительной мере сохраняются в неизменном виде и еще во многом соответствуют устаревшим представлениям о сущности развивающихся при гепатите патологических процессов и путях их коррекции. В связи с этим актуальным является разработка эффективных способов терапии заболеваний печени вирусной этиологии, обеспечивающих сокращение сроков и повышающих качество лечения.

Патогенетическая терапия острых форм вирусных гепатитов проводится по следующим направлениям: неспецифическая дезинтоксикация, гепатопротекция, иммунокоррекция, витаминотерапия, а также применение антигипоксических и антигеморрагических средств.

Методы лечения различных форм вирусных гепатитов в нашей стране регламентированы приказами: Министра здравоохранения СССР 1989 г. №408, Минздравсоцразвития Российской Федерации 2004 г. №260, 2005 г. №618, 621, 634, 2006 г. №571 [5-10]. Согласно регламентирующим документам, лечение острых вирусных гепатитов должно проводиться в стационарных условиях и заключаться в назначении всем больным базисной терапии, состоящей из охранительного режима, диеты №5, обильного питья (2-3 литра в сутки), приема поливитаминов. Лечение легких форм острых вирусных гепатитов ограничивается базисной терапией.

При среднетяжелом и тяжелом течении острого вирусного гепатита В показана противовирусная терапия препаратами интерферона (реаферона) по 1 млн ЕД 2 раза в сутки внутримышечно в течение 5-6 дней, затем по 1 млн ЕД 1 раз в сутки еще 5 дней. При отсутствии препаратов интерферона назначают рибоксин внутрь по 0,2 г 4 раза в сутки на протяжении 10 дней, цитохром С по 10 мг/сут внутримышечно, кверцетин внутрь по 0,04 г 3 раза в день в течение 10-14 дней. Базисная терапия при этом усиливается внутривенными вливаниями 5% раствора глюкозы, раствора Рингера по 500-1000 мл/сут с 10 мл 5% аскорбиновой кислоты, гемодеза по 200-400 мл/сут, 10-

20% раствора альбумина по 50-100 мл/сут. При этом срок пребывания больных с тяжелыми формами вирусных гепатитов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляет от 7 до 20 суток и более, а средняя длительность лечения в стационаре - 60-85 суток. Экономические затраты на одного стационарного больного данной нозологической формой в ценах декабря 2009 г. составляют примерно 120 тыс. рублей (данные Санкт-Петербургского городского гепатологического центра).

Известны способы лечения тяжелых форм вирусных гепатитов, основное содержание которых заключается в проведении неспецифической дезинтоксикации: посредством введения кристаллоидных и коллоидных плазмозаменителей, альбумина, плазмы (1,5-3 л/сут); назначении энтеросорбентов; осуществлении сеансов оксигенобаротерапии, эфферентной терапии (гемосорбции, плазмофереза, плазмасорбции, ультрафильтрации); применении глюкокортикоидов, рибоксина, эссенциале, витаминов [11-15].

Известны способы лечения заболеваний печени вирусной этиологии путем использования составов, обладающих гепатопротективным действием, основными активными компонентами которых являются различные аминокислоты и их производные: композиция, включающая L-аспарагиновую кислоту, L-аргинин и углевод (например, сорбит) [16]; составы, содержащие производные гидроксипролина [17], оротовой кислоты [18], валин, лейцин, изолейцин (препарат «Фолькамин») [19]; смеси, состоящие из аминокислот, нуклеотидов и фермента [20]. Известна гепатопротективная активность урсodeоксихолевой кислоты [21], предшественников аминокислоты L-цистеин [22], холинового эфира тиоктовой кислоты [23], человеческого альфа-фетопротейна [24].

Общими недостатками перечисленных препаратов-гепатопротекторов, предлагаемых для лечения вирусных гепатитов, являются отсутствие у них противовирусных эффектов, недостаточная противовоспалительная активность и низкая эффективность. Некоторые из перечисленных препаратов не зарегистрированы в Российской Федерации в качестве лекарственных средств.

Известны способы этиотропного лечения вирусных гепатитов, заключающиеся в монотерапии интерфероном или интерфероном и рибавирином, клиническая эффективность которых верифицирована [25-33]. Из всех интерферонов наиболее широко используемым препаратом является интерферон альфа [34]. Однако высокая стоимость препаратов наряду с недостаточной эффективностью и обилием побочных эффектов (лихорадка, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, миалгия, аутоиммунный синдром, диспепсические явления и депрессия), усиливающих типовые иммунологические реакции при острых вирусных гепатитах [35], ограничивают их применение в клинической практике [36].

При лечении вирусных гепатитов широкое применение находят препараты, обладающие иммунокорригирующим действием: индукторы интерферона [37]; средства, стимулирующие гуморальные иммунные реакции [38]; препараты, увеличивающие функционально-метаболическую активность макрофагов [39] и стимулирующие продукцию антител [40]. Общими недостатками всех препаратов, обладающих иммунокорригирующим действием, применяемых при лечении вирусных гепатитов, являются их низкая эффективность, частое возникновение побочных эффектов.

Значимую роль в формировании цитолитического синдрома при острых вирусных гепатитах играет оксидативный стресс [41]. Наиболее интенсивно процессы неферментативного окисления проявляются при HBV-гепатитах [42]. А в качестве

фактора, каталитически мультиплицирующего продукцию свободных радикалов, выступают ионы железа, выделяющиеся из трансферрина и ферритина при повреждении гепатоцитов [43,44]. В присутствии ионов металлов переменной валентности антиоксиданты ( $\alpha$ -токоферол, аскорбиновая кислота) превращаются в продуценты гидроксильного радикала (реакция Фентона) [45]. Ионы железа не только стимулируют свободнорадикальное повреждение гепатоцитов, но и значительно ускоряют процесс репликации вирусов гепатита В и С [46-48], определяют эффективность интерферонотерапии [49]. С целью коррекции данных патогенетически значимых процессов при лечении вирусных гепатитов назначают антиоксиданты [50] и комплексоны железа [51]. Однако эффективность этих назначений низкая, поскольку антиоксиданты назначаются не в комплексе с тиолами, а ионы железа в составе используемых комплексонов не теряют каталитической активности.

Известно средство, представляющее собой эмульсию перфторуглеродов, используемое для лечения и профилактики патологического разрастания соединительной ткани в паренхиматозных органах [52].

В качестве прототипа, как наиболее близкий по технической сущности, выбран способ лечения осложненных форм вирусных гепатитов, предусматривающий введение эмульсии перфторуглеродов перфторан дополнительно к базисной терапии, обеспечивающий снижение ферментемии и уровня билирубина [53]. Недостатком способа-прототипа является недостаточно высокая эффективность.

Цель изобретения заключается в повышении эффективности лечения больных с острыми формами вирусного гепатита В и микст-гепатитов (В+С, В+D, В+С+D), сокращении продолжительности и снижении экономических затрат на лечение данной категории больных.

Указанная цель достигается за счет комплексного назначения перфторана и фармакологических средств патогенетической терапии в дополнение к базисной терапии.

Заявляемый способ лечения больных с острыми формами вирусного гепатита В и микст-гепатитов (В+С, В+D, В+С+D) заключается в том, что дополнительно к базисной терапии и введению перфторана назначают фармакологические средства патогенетической терапии: новокаин, комплекс антиоксидантов и восстанавливающих их тиолов (аскорбиновая кислота,  $\alpha$ -токоферол, N-ацетилцистеин, ретинол и унитиол), мексидол (эмоксишша сукцинат) и витамин D<sub>3</sub>.

Перфторуглеродная эмульсия перфторан (ПФ) обладает рядом свойств, которые могут благоприятно отразиться на течении инфекционного процесса, в том числе при вирусных гепатитах. К числу этих свойств относятся: газотранспортное, противоишемическое, дезинтоксикационное, мембраностабилизирующее действие [54], способность индуцировать ферментные и неферментные антиоксидантные системы [55], иммуномодулирующие и противовирусные эффекты [56, 57]. Таким образом, перфторан - полифункциональное средство, обладающее потенциалом воздействия на различные звенья патогенеза вирусных гепатитов.

Перфторан производится ОАО НПФ «Перфторан» (Россия, г.Пушино Московской обл.). Препарат представляет собой смесь двух перфторуглеродов: перфтордекалина и перфторпараметилциклогексилпиперидина (2:1), эмульгированных с помощью поверхностно-активного вещества проксанол-268, с размером частиц эмульсии 0,03-0,15 мкм. Препарат внесен в Реестр лекарственных средств России и разрешен к клиническому применению с 1992 г. в качестве плазмозамениителя с газотранспортной функцией при шоковых состояниях, больших кровопотерях, множественных травмах,

ожогах больших поверхностей тела, состояниях клинической смерти, а также в трансплантологии при пересадке органов [58].

Заявляемый способ лечения, включающий комплексное применение перфторана и патогенетических средств, реализовывали следующим образом:

5 - больным при поступлении их в ОРИТ дополнительно к базисной терапии назначали перфторан в дозе по 400 мл 1-2 раза в день в течение 2-3 дней внутривенно, капельно (800-2400 мл на курс). Дозу регулировали в зависимости от массы тела и тяжести состояния больного;

10 - в качестве индуктора интерферона назначали гидрохлорид  $\beta$ -диэтиламино-этилового эфира пара-аминобензойной кислоты, т.е. новокаин. Новокаин в биосредах организма быстро гидролизуетсся с выделением пара-аминобензойной кислоты, обладающей выраженным интерферон-индуцирующим действием [59]. Новокаин также представляет собой высокоактивный индуктор интерферона в культуре клеток  
15 и организме людей, отличающийся хорошей переносимостью и мягким спазмолитическим действием [60];

- фармакологическая коррекция проявлений оксидативного стресса эффективна только при комплексном применении водо-, жирорастворимых антиоксидантов, восстанавливающих их тиолов и комплексонов (хелаторов) металлов переменной  
20 валентности [61-63]. Исходя из этого, для достижения цели изобретения использовали аскорбиновую кислоту,  $\alpha$ -токоферол и унитиол. Для восполнения пула эндогенного глутатиона перорально назначали N-ацетилцистеин. В протекции биологических мембран от повреждающего действия прооксидантов, в кооперации с  $\alpha$ -токоферолом  
25 (формируя в липидном биослое мембран динамичные сенсорно-проводящие комплексы, защищающие 300-500 молекул фосфолипидов [64]), участвует и ретинол (витамин А), усиливающий антиоксидантные эффекты витамина Е [65], который также использовали при лечении острых форм вирусных гепатитов. В качестве  
30 комплексона металлов переменной валентности назначали мексидол (эмоксипина сукцинат), который достаточно давно известен и с успехом применяется в терапии критических состояний [66]. Данный лекарственный препарат имеет широкий спектр фармакологической активности: является антигипоксическим, стресспротективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим средством, эффективно  
35 ингибирующим свободнорадикальное окисление липидов. Столь широкий диапазон фармакологической активности мексидола обусловлен способностью препарата стимулировать сукцинатаксидазное окисление (компенсаторный путь синтеза АТФ [67]), фосфорилироваться в биологических системах, приобретая свойства ингибитора сериновых, металлозависимых протеиназ [68] и комплексона металлов переменной  
40 валентности [69], что проявляется цитопротективными эффектами;

- только в последние годы стало обращать на себя внимание иммуномодулирующее действие 1,25-дигидроксивитамина  $D_3$  (активная форма витамина  $D_3$ ).

Иммуномодулирующая активность витамина  $D_3$  опосредуется специфическими  
45 рецепторами и факторами транскрипции NF-AT и NF-kB, либо реализуется при его взаимодействии с воспринимающими витамин  $D_3$  элементами промоторных регионов генов (экспрессия, по крайней мере, нескольких сотен генов контролируется витамином  $D_3$  [70]). Для реализации заявляемого способа лечения острых форм  
50 вирусных гепатитов значимо то, что в присутствии активной формы витамина  $D_3$  супрессируется экспрессия провоспалительных цитокинов [71]. Витамин  $D_3$  назначали перорально.

Возможность достижения цели изобретения доказывается результатами

проведенных экспериментальных исследований на моделях острого гепатита и клинических испытаний способа при лечении больных с острыми формами вирусного гепатита В и микст-гепатитов (В+С, В+D, В+С+D) представленными в следующих примерах.

Пример 1. Экспериментальные исследования с целью определения возможности применения заявляемого способа для лечения гепатита выполнены на белых беспородных крысах массой 180-200 г.

Использованы две модели острого гепатита: токсический и аутоагрессивный.

Острый токсический гепатит воспроизводили путем однократного внутрижелудочного введения крысам 1% аллилового спирта в дозе 15 мл/кг.

Острый аутоагрессивный гепатит воспроизводили последовательным внутривенным введением крысам вначале 1 мл взвеси трехдневной культуры *Propionibacterium acnes* ( $10^{10}$  КОЕ/мл физиологического раствора натрия хлорида), а через 6 суток - брюшнотифозного эндотоксина ty-4446 серии 158 производства Санкт-Петербургского НИИ вакцин и сывороток в дозе 1,5 мг/кг.

Введение препаратов осуществляли в следующем порядке:

- перфторан вводили внутрибрюшинно в дозе 10 мл/кг;
- новокаин вводили внутрижелудочно в дозе 1,5 мг/кг;
- мексидол вводили внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг;
- N-ацетилцистеин вводили внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг совместно с новокаином и мексидолом;
- ретинол вводили внутрижелудочно в дозе 70 мг/кг через 30 мин после новокаина;
- витамин D<sub>3</sub> вводили внутрижелудочно в дозе 30 МЕ/кг совместно с ретинолом;
- аскорбиновую кислоту вводили подкожно в дозе 30 мг/кг;
- унитиол вводили внутримышечно в дозе 50 мг/кг;
- α-токоферол вводили внутримышечно в дозе 25 мг/кг.

Перфторан вводили однократно через 1 сутки после отравления животных. Остальные препараты также начинали вводить через сутки после отравления животных и осуществляли это один раз в день. Их введение повторяли через двое, трое, четверо и пять суток после начала эксперимента. Дозировка антиоксидантов оптимизирована в предварительных полнофакторных экспериментах [72].

Эффективность фармакологической коррекции проявлений острых форм гепатитов при лечении перфтораном в дополнение к базисной терапии (способ-прототип) и заявляемым способом оценивали по активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) в сыворотке крови животных через 1, 3 и 6 суток после введения препаратов.

Активность фермента определяли с помощью биохимического анализатора «Spectrum». Полученные данные представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, лечение заявляемым способом обеспечивает более быструю нормализацию уровня АЛТ в сыворотке крови животных как при токсическом, так и при аутоагрессивном гепатите.

В указанные выше сроки проведена также оценка интенсивности процессов перекисного окисления липидов в печени крыс по уровню активности прооксидантных ферментов: ксантиноксидазы и миелопероксидазы клеток Купфера и некоторым показателям состояния антиоксидантной системы: содержанию восстановленного глутатиона, активности каталазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в гепатоцитах.

Активность ксантиноксидазы (КСО) оценивали спектрофотометрически по скорости изменения концентрации мочевой кислоты в среде инкубации и выражали в



мкМ мочевой кислоты/мг белка в 1 минуту.

Активность миелопероксидазы (МП) определяли гистохимическим методом в криостатных (-20°C) срезах печени толщиной 15 мкм и выражали в условных единицах.

Концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) устанавливали фотокolorометрически по методу, основанному на восстановлении нитропруссиды натрия глутатионом в щелочной среде с образованием окрашенного соединения и выражали в мкМ GSH/1 г ткани печени.

Активность каталазы (К) измеряли спектрофотометрически по скорости убыли пероксида водорода в среде инкубации и выражали в мкМ  $H_2O_2$ /мг белка в 1 минуту.

Оценку активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) проводили также спектрофотометрически по скорости изменения содержания НАДФН в среде инкубации. Активность энзима выражали в мкМ НАДФН/мг белка в 1 минуту.

Полученные результаты подвергали статистической обработке. Достоверность различий между группами оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты экспериментальных исследований представлены в таблицах 2, 3 и 4.

Как видно из представленных данных, динамика проявлений токсического и аутоагрессивного гепатитов развивалась параллельно с ростом активности в ткани печени ксантиноксидазы и миелопероксидазы. В группах животных, лечение которых проводили заявляемым способом, наблюдалась достоверно более быстрая нормализация активности указанных ферментов.

Обратная картина отмечена со стороны показателей состояния биоантиоксидантной системы. В разгар экспериментальных гепатитов наблюдалось снижение содержания восстановленного глутатиона, активности каталазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в ткани печени животных. Лечение заявляемым способом обеспечивало более быстрое восстановление этих показателей антиоксидантной системы у животных с обоими вариантами экспериментальных гепатитов.

Таким образом, экспериментальные исследования показали возможность и целесообразность применения заявляемого способа лечения в клинике для терапии острых форм вирусных гепатитов.

Пример 2. Клинические исследования проводились на базе Санкт-Петербургского городского гепатологического центра и 442 окружного клинического военного госпиталя Ленинградского военного округа (г. Санкт-Петербург).

Заявляемый способ применялся при терапии 20 больных с диагнозами: острый гепатит В (8 чел.), острый микст-гепатит В+D (3 чел.), острый микст-гепатит В+С (7 чел.), острый микст-гепатит В+С+D (2 чел.).

Способ-прототип применялся при терапии 19 больных с диагнозом: острый гепатит В (6 чел.), острый микст-гепатит В+D (2 чел.), острый микст-гепатит В+С (10 чел.), острый микст-гепатит В+С+D (1 чел.).

Контрольная группа в количестве 15 человек получала только базисную терапию, состоящую из охранительного режима, диеты №5, обильного питья (2-3 л/сут), приема поливитаминов, внутривенных вливаний 5% раствора глюкозы, раствора Рингера по 500-1000 мл/сут с 5 мл рибоксина, гемодеза по 200-400 мл/сут, 10-20% раствора альбумина по 50-100 мл/сут.

Все больные - мужчины от 17 до 40 лет. Состав групп идентичен по диагнозу и возрасту. У всех больных наблюдалась желтушная форма с холестатическим синдромом, тяжелое течение.

В ходе лечения по способу-прототипу пациенты дополнительно к базисной терапии получали перфторан, который вводили внутривенно капельно в дозе по 400 мл 1-2

раза в день в течение 2-3 дней. Доза перфторана регулировалась в зависимости от массы тела и тяжести состояния больного и составляла 800-2400 мл на курс.

При проведении лечения заявляемым способом пациенты дополнительно к базисной терапии и назначению перфторана получали:

- новокаин в виде 0,5% раствора в дозе 20-25 мл (из расчета 1,5 мг/кг) внутривенно капельно один раз в день;
- аскорбиновую кислоту в виде 5% раствора в дозе 2 мл внутримышечно два раза в день;
- $\alpha$ -токоферол в виде 10% масляного раствора в дозе 1 мл внутримышечно два раза в день;
- унитиол в виде 5% раствора в дозе 5 мл внутримышечно два раза в день;
- N-ацетилцистеин в дозе из расчета 10 мг/кг внутрь два раза в день;
- ретинол по 5000 МЕ в капсулах внутрь после еды два раза в день;
- мексидол (эмоксипина сукцинат) в виде 5% раствора в дозе 2 мл внутривенно два раза в день;
- витамин D<sub>3</sub> по 1000 МЕ внутрь два раза в день.

Все перечисленные препараты назначали в течение 10 дней.

Эффективность заявляемого способа лечения острых форм вирусных гепатитов оценивали по содержанию в сыворотке крови больных билирубина и активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) через 3, 6 и 12 суток после начала терапии. Активность АЛТ определяли по унифицированному динитрофенилгидразиновому методу Райтмана-Френкеля.

Начальные показатели билирубина и АЛТ, при которых назначалось лечение заявляемым способом, составили  $428 \pm 38$  мкМ/л и  $31,3 \pm 3,2$  мМ/час·л, соответственно, при норме до 20 мкМ/л и 0,68 мМ/час·л, соответственно.

Динамика указанных показателей под влиянием лечения заявляемым способом у больных острыми формами вирусных гепатитов за период их пребывания в ОРИТ в сравнении с аналогичной группой пациентов, получавших лечение по способу-прототипу, представлена в таблице 5.

Как видно из представленных данных, заявляемый способ лечения острых форм вирусных гепатитов способствует достоверно более быстрой нормализации уровня билирубина и активности трансаминазы в сыворотке крови больных.

В целях доказательства антиоксидантной эффективности заявляемого способа лечения острых форм вирусных гепатитов проведены исследования его влияния на интенсивность процессов пероксидации по показателям активности миелопероксидазы в нейтрофильных гранулоцитах периферической крови, содержанию восстановленного глутатиона, активности каталазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах вышеуказанными методами. При острых гепатитах динамика прооксидантных систем нейтрофилов отражает таковую клеток Купфера, а динамика антиоксидантных систем эритроцитов в целом соответствует таковой в гепатоцитах [73].

Полученные результаты представлены в таблицах 6, 7 и 8.

Как видно из представленных данных, реализация заявляемого способа лечения острых форм вирусных гепатитов сопровождается отчетливыми антиоксидантными эффектами, выражающимися в достоверном снижении активности прооксидантного фермента миелопероксидазы нейтрофилов и стимуляции антиперекисных факторов эритроцитов (содержание восстановленного глутатиона, активность каталазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Продолжительность лечения в ОРИТ больных с острыми формами вирусных гепатитов при применении заявляемого способа составила  $4,6 \pm 0,3$  суток против  $6,2 \pm 0,5$  суток при лечении по способу-прототипу ( $p < 0,05$ ). Сроки дальнейшего лечения в стационаре при этом сократились с  $27,2 \pm 3,5$  суток (способ-прототип) до  $17,6 \pm 2,9$  суток (заявляемый способ) ( $p < 0,05$ ). В результате лечения острых форм вирусных гепатитов заявляемым способом экономические затраты снизились на 22 тыс. рублей.

Таким образом, применение заявляемого способа лечения острых форм вирусных гепатитов в лечебной практике инфекционных стационаров страны обеспечит высокую эффективность лечения больных с острыми формами вирусного гепатита В и микст-гепатитов (В+С, В+D, В+С+D), позволит существенно сократить продолжительность лечения в ОРИТ и дальнейшего пребывания в стационаре, в результате чего добиться значительного снижения экономических затрат на лечение данной категории больных.

Заявляемое изобретение удовлетворяет критерию «новизна», так как впервые для лечения острых форм вирусного гепатита В и микст-гепатитов (В+С, В+D, В+С+D) рекомендуется в дополнение к базисной терапии и введению перфторуглеродной эмульсии перфторан назначение фармакологических средств патогенетической терапии (новокаин, комплекс антиоксидантов и восстанавливающих их тиолов (аскорбиновая кислота,  $\alpha$ -токоферол, N-ацетилцистеин, ретинол и унитиол), мексидол (эмоксипина сукцинат) и витамин D<sub>3</sub>).

Заявляемое изобретение удовлетворяет критерию «изобретательский уровень», так как из ранее известных свойств новокаина, аскорбиновой кислоты,  $\alpha$ -токоферола, унитиола, N-ацетилцистеина, ретинола, мексидола и витамина D<sub>3</sub> не вытекает с очевидностью возможность их комплексного использования для воздействия на различные звенья патологического процесса при острых вирусных гепатитах, то есть возможность применения данного комплекса фармакологических средств для лечения острых форм вирусного гепатитов В и микст-гепатитов (В+С, В+D, В+С+D).

Соответствие критерию «пригодность для промышленного применения» доказывается тем, что все лекарственные средства, рекомендуемые для реализации заявляемого способа лечения острых форм вирусного гепатита В и микст-гепатитов (В+С, В+D, В+С+D), выпускаются отечественной промышленностью в готовой к использованию форме и широко применяются в клинической практике при лечении различных категорий больных. Возможность применения заявляемого способа лечения острых форм вирусного гепатита В и микст-гепатитов (В+С, В+D, В+С+D) в клинической практике доказана результатами экспериментальных исследований на моделях острого гепатита и клинических испытаний при лечении больных с острыми формами вирусных гепатитов.

#### Источники информации

1. Bonkovsky H.L., Banner B.F., Rothman A.L. Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 1997; 25(3): 759-768.

2. Всемирная организация здравоохранения. Шестидесят вторая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Доклад секретариата: Вирусный гепатит. 16.04.2009. Документ А62/22.

3. Всемирная организация здравоохранения. 23.01.2010. Документ EB126/SR/13.

4. Thomas A.R., Zaman A., Bell B.P. Deaths from chronic liver disease and viral hepatitis, Multnomah County, Oregon, 2000. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007; 41(9): 859-862.

5. Приказ МЗ СССР от 12.07.1989 г. «О мерах по снижению заболеваемости вирусным гепатитом в стране».

6. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.11.2004 г. №260 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гепатитом В, хроническим гепатитом С».

7. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 06.10.2005 г. №619 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хроническим активным гепатитом в сочетании с первичным склерозирующим холангитом».

8. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 06.10.2005 г. №621 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хроническим активным гепатитом в сочетании с первичным биллиарным церрозом».

9. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 13.10.2005 г. №634 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хроническим активным гепатитом в сочетании с хроническим гепатитом С».

10. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 21.07.2006 г. №571 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим вирусным гепатитом».

11. А.с. СССР 1678373.

12. А.с. СССР 1685453.

13. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб.: Теза. 1996; 314 с.

14. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. СПб.: Теза, 1996; С.69-191.

15. Вирусные гепатиты. Указания по диагностике, лечению и профилактике в ВС РФ. СПб. 1999. 155 с.

16. FR Patent 2305977.

17. US Patent 6635620.

18. FR Patent 2494113.

19. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. СПб.: Диалект. 2005. 864 с.

20. Патент РФ 2293572.

21. Рейзис А.Р., Матанина Н.В. Урсодеооксихолевая кислота и ее применение при вирусных гепатитах у взрослых и детей. Клинич. персп. гастроэнтерол., гепатол. 2005; 6: 11-15.

22. US Patent 4868114.

23. Patent WO/2008/120070.

24. Патент РФ 2369403.

25. А.с. СССР 1680200.

26. А.с. СССР 1897828.

27. А.с. СССР 1885458.

28. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Новый шанс победить гепатит С. Клинич. перспек. гастроэнтерол., гепатолог. 2002; 2: 25-28.

29. Ивашкин В.Т. (Ред.) Болезни печени и желчевыводящих путей. М.: Изд. Дом М-Вести. 2002; 432 с.

30. Горбаков В.В., Абдуллаев Х.И., Раков А.Л., Урсов Р.Р. Современные представления о хронической HBV-инфекции. Эксперимент, клин, гастроэнтерол. 2003; 2: 54-60.

31. Perrillo R.P. Overview of treatment of hepatitis B: key approaches and clinical challenges. Simin. Liver Dis. 2004; 24(1): 23-29.

32. Gupta V., Jamil-Ul-Hussain, Vijay S. Hepatitis-B: recent treatment. JK Science. 2006; 8 (1): 9-13.

33. McNutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. Peginterferon alpha-2b and alpha-2a

with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 580-593.

34. National Institute of Health Consensus development conference statement: Management of hepatitis C 2002. Hepatology. 2002; 36 (5) Suppl.1.: 3-9.

35. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В. М., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. СПб.: Фолиант. 2003; 23 с.

36. Радченко В.Г., Зиновьева Е.Н., Соловьева О.М. и др. Побочные действия интерферонотерапии при лечении больных хроническими вирусными гепатитами. Актуальные вопросы внутренних болезней. СПб. 2004; С.29-44.

37. Петров В.А., Заболотная Г.А. Индукторы интерферона в лечении и профилактике вирусных инфекций. Новые лекарства и новости фармакотерапии. 2000; 8:7-12.

38. Патент РФ 2322975.

39. Патент РФ 2306934.

40. Патент РФ 2279280.

41. Koike K., Miyoshi H. Oxidative stress and hepatic C viral infection. Hepatol. Res. 2006; 34: 65-73.

42. Riza E.A., Ayse E., Nucran B. et al. Change in plasma concentrations of lipid peroxidation products in patients with acute viral hepatitis. Turkish J. Gastroenterol. 1999; 10(1): 4-6.

43. Bonkovsky H., Banner B., Rothman A.L. Iron and chronic viral hepatitis. Hepatology. 1997; 25(3): 759-768.

44. Choi J., Ou J.-H. Mechanisms of liver injury. III. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2006; 290: G847-G951.

45. Beuttner G.R., Jurkiewicz B.A. Catalytic metals, ascorbate and free radicals: combination to avoid. Radiat. Res. 1996; 145: 532-541.

46. Lustbader E.D., Harm H.L., Blumberg B.S. Serum ferritin as a predictor of host response to hepatitis B virus infection. Science. 1983; 220:423-425.

47. Kakizaki S., Takagi H., Horiguchi N. et al. Iron enhances hepatitis C virus replication in cultured human hepatocytes. Liver. 2000; 20: 125-128.

48. Theurl I., Zoller H., Obrist P. et al. Iron regulates hepatitis C virus translation via stimulation of expression of translation initiation factor 3. J. Infect. Dis. 2004; 190: 819-825.

49. Van Thiel D.H., Friedlander L., Faginoli S. et al. Response to interferon alpha therapy is influenced by the iron content of the liver. J. Hepatol. 1994; 20:410-415.

50. Gabbay E., Zigmond E., Pappo O. et al. Antioxidant therapy for chronic hepatitis C after failure of interferon: Results of phase II randomized, double-blind placebo controlled clinical trial. World J. Gastroenterol. 2007; 13(40): 5317-5323.

51. Patent WO/2006/130532.

52. Патент РФ 2146133.

53. Светлов В.Н., Палагин В.А. Применение перфторана при осложненных формах вирусного гепатита (предварительное сообщение). В кн.: физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). Пушино. 1995:224-226.

54. Крылов Н.Н., Мороз Б.В., Белоярцев Ф.Ф. Применение фторуглеродного заменителя крови - перфторана - в клинике. Воен. - мед. журн. 1985; 8: 38-40.

55. Плужников Н.Н., Софронов Г.А. Фармакологическая коррекция состояния антиоксидантной системы организма. Патофизиология экстремальных состояний. СПб. 1993:108-113.

56. Плужников Н.Н., Лобзин Ю.В., Ковеленов А.Ю. и др. Иммунологические эффекты перфторана. Эксперим. и клин. фармакол. 1998; 61(5): 34-38.

57. Терешина Е.В., Афонин Н.Н., Новохатский А.С. Противовирусная активность эмульсий перфторорганических соединений. В кн.: Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. СПб.: ВМедА. 1999: 90-91.

58. Инструкция по применению «Перфторана». Утверждена Фармакологическим комитетом МЗ РФ 24.08.1999 г.

59. Патент РФ 2132681.

60. Патент РФ 2116788.

61. Плужников Н.Н., Чиж С.И., Юзвинкевич Л.С. и др. Оксидативный стресс. Фундаментальные и прикладные проблемы. В кн.: Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: Научн. тр. НИИЦ (МБЗ) ГНИИИВМ МО РФ. СПб. 2000; т.2: 193-223.

62. Патент РФ 2281092.

63. Патент РФ 2167638.

64. Плужников Н.Н., Бакунина Л.С., Легеза В.И. и др. Некоторые аспекты антирадикальной защиты биомембран. В кн.: Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины. Научн. тр. НИИЦ (МБЗ) ГНИИИВМ МО РФ. СПб.2003; т.4:123-139.

65. Tesoriere L., Bongiorno A., Pintauro A.M. et al. Synergistic interactions between vitamin A and vitamin E against lipid peroxidation in phosphatidylcholine liposomes. Arch. Biochem. Biophys. 1996; 326(1): 57-63.

66. Верижникова Е.В., Шоломов И.И., Дорошенко Л.М. Применение препарата «мексидол» в интенсивной терапии пациентов с мультиорганной недостаточностью. Бюлл. Эксперимент. Биол. Мед. 2006; прил.1: 104-107.

67. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции. Бюлл. Эксперимент. Биол. Мед. 1997; 124(9): 245-254.

68. Золотов Н.Н., Смирнов Л.Д., Кузьмина В.И. и др. Производные 3-оксипиридина как ингибиторы протеолитических ферментов. Хим.-фарм. журн. 1989; 23(2): 133-135.

69. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Ильина С.Е. и др. Антиоксидантная активность ингибиторов свободнорадикальных реакций, используемых в перевязочном материале для лечения ран. Биол., Мед., Фармац. Химия. 2006; 52(1): 69-82.

70. Van Etten E., Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: basic concepts. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2005; 97(1-2): 93-101.

71. Schaubert J., Dorschner R.A., Coda A.B. et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D dependent mechanism. J. Clin. Invest. 2007; 117(3): 803-811.

72. Бакунина Л.С. Фармакологическая коррекция проявлений оксидативного стресса при гнойно-воспалительных заболеваниях среднего уха (клинико-экспериментальное исследование): Дисс. ... Доктора мед. наук. СПб., 2002; 260 с.

73. Бондаренко И.Г. Молекулярные механизмы формирования цитолиза в печеночной паренхиме при острых вирусных гепатитах: Дисс. ... канд. мед. наук. Л., 1988; 135 с.

Таблица 1

Динамика активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) в сыворотке крови крыс при экспериментальном гепатите под влиянием лечения по способу-прототипу и заявляемому способу

Группы животных	Способ лечения	Активность АЛТ (у/л)		
		Время после начала лечения		
		1 сут	3 сут	6 сут
1. Контроль (n=8)	-	63,0±12,7		
2. Токсический гепатит (n=17)	-	1077,9±112,3	234,8±22,6	83,7±19,2
3. Токсический гепатит (n=17)	Способ-прототип	758,0±92,4	82,3±16,8	54,3±13,5
4. Токсический гепатит (n=18)	Заявляемый способ	461,5±51,5*	68,5±13,4	56,9±10,7
5. Аутоагрессивный гепатит (n=14)	-	1174,5±125,9	376,6±13,4	140,4±20,5
6. Аутоагрессивный гепатит (n=13)	Способ-прототип	1015,4±94,8	223,5±20,6	66,2±14,0
7. Аутоагрессивный гепатит (n=15)	Заявляемый способ	693,1±84,3**	115,3±9,8**	59,4±11,2
* - различия между 3 и 4 группой достоверны (p<0,05)				
** - различия между 6 и 7 группой достоверны (p<0,05)				

Таблица 2

Динамика содержания восстановленного глутатиона (GSH) в ткани печени крыс при экспериментальном гепатите под влиянием лечения по способу-прототипу и заявляемому способу

Группы животных	Способ лечения	Содержание GSH (мкМ/г)		
		Время после начала лечения		
		1 сут	3 сут	6 сут
1. Контроль (n=8)	-	4,82±0,32		
2. Токсический гепатит (n=17)	-	2,32±0,19	3,05±0,24	4,60±0,27
3. Токсический гепатит (n=17)	Способ-прототип	2,77±0,2	3,42±0,30	5,23±0,28
4. Токсический гепатит (n=18)	Заявляемый способ	3,95±0,29*	4,61±0,38*	6,39±0,31*
5. Аутоагрессивный гепатит (n=14)	-	2,06±0,12	2,72±0,26	4,02±0,32
6. Аутоагрессивный гепатит (n=13)	Способ-прототип	2,14±0,15	3,04±0,23	5,34±0,34
7. Аутоагрессивный гепатит (n=15)	Заявляемый способ	3,07±0,19**	4,12±0,27**	6,77±0,38*
* - различия между 3 и 4 группой достоверны (p<0,05)				
** - различия между 6 и 7 группой достоверны (p<0,05)				

Таблица 3

Динамика активности ксантиноксидазы (КСО) и миелопероксидазы (МП) в ткани печени крыс при экспериментальном гепатите под влиянием лечения по способу-прототипу и заявляемому способу

Группы животных	Способ лечения	Активность КСО (мкМ/мг белка в минуту)			Активность МП (условные единицы)		
		Время после начала лечения					
		1 сут	3 сут	6 сут	1 сут	3 сут	6 сут
1. Контроль (n=8)	-	0,280±0,036			0,178±0,030		
2. Токсический гепатит (n=17)	-	0,752±0,092	0,424±0,036	0,315±0,034	0,390±0,040	0,288±0,025	0,190±0,013
3. Токсический гепатит (n=17)	Способ- прототип	0,523±0,079	0,352±0,031	0,268±0,027	0,285±0,031	0,193±0,019	0,165±0,014
4. Токсический гепатит (n=15)	Заявляемый способ	0,325±0,043*	0,292±0,027	0,247±0,025	0,206±0,022*	0,184±0,020	0,159±0,015
5. Аутоагрессив- ный гепатит (n=14)	-	0,920±0,111	0,577±0,053	0,391±0,038	0,630±0,051	0,415±0,042	0,304±0,031
6. Аутоагрессив- ный гепатит (n=13)	Способ- прототип	0,876±0,098	0,456±0,044	0,295±0,025	0,611±0,048	0,326±0,028	0,213±0,018
7. Аутоагрессив- ный гепатит (n=16)	Заявляемый способ	0,498±0,075**	0,371±0,031	0,215±0,026**	0,429±0,040**	0,277±0,025	0,161±0,017*
* - различия между 3 и 4 группой достоверны (p<0,05)							
** - различия между 6 и 7 группой достоверны (p<0,05)							

Таблица 4

Динамика активности каталазы (К) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) в ткани печени крыс при экспериментальном гепатите под влиянием лечения по способу-прототипу и заявляемому способу

Группы животных	Способ лечения	Активность К (мкМ/мг белка в минуту)			Активность Г-6-ФДГ (мкМ/мг белка в мину- ту)		
		Время после начала лечения					
		1 сут	3 сут	6 сут	1 сут	3 сут	6 сут
1. Контроль (n=8)	-	0,199±0,021			54,4±5,2		
2. Токсический гепатит (n=17)	-	0,124±0,011	0,142±0,018	0,184±0,016	36,2±5,8	41,6±5,9	53,8±4,7
3. Токсический гепатит (n=17)	Способ- прототип	0,155±0,012	0,157±0,021	0,228±0,016	42,4±5,8	45,4±5,5	69,2±5,1
4. Токсический гепатит (n=15)	Заявляемый способ	0,202±0,018*	0,228±0,026*	0,262±0,025	45,4±6,6	55,9±7,2	74,8±5,8
5. Аутоагрессив- ный гепатит (n=14)	-	0,095±0,009	0,130±0,014	0,157±0,013	28,8±4,6	30,8±4,4	45,1±4,8
6. Аутоагрессив- ный гепатит (n=13)	Способ- прототип	0,112±0,017	0,161±0,02	0,295±0,025	26,6±4,0	37,2±5,0	67,2±5,2
7. Аутоагрессив- ный гепатит (n=16)	Заявляемый способ	0,169±0,019**	0,237±0,029**	0,314±0,027	41,9±5,4**	55,7±6,6**	92,5±7,1**

\* - различия между 3 и 4 группой достоверны (p<0,05)  
\*\* - различия между 6 и 7 группой достоверны (p<0,05)

Таблица 5

Динамика содержания билирубина и активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) в сыворотке крови больных острыми формами вирусного гепатита под влиянием лечения по способу-прототипу и заявляемому способу

Группы больных	Содержание билирубина, (мкМ/л)				Активность АЛТ, (мМ/час·л)			
	Время после начала интенсивной терапии							
	0 сут	3 сут	6 сут	12 сут	0 сут	3 сут	6 сут	12 сут
1. Контроль (базисная терапия) (n=15)	450±12	414±21	347±18	254±12	28,9±5,6	23,8±3,3	16,8±3,5	10,2±2,7
2. Терапия по способу-прототипу (n=15)	452±35	285±28	198±20	82±13	28,6±7,4	19,6±4,0	9,4±2,3	5,6±1,0
3. Терапия заявляемым способом (n=17)	428±38	212±19*	127±10*	27±4*	31,3±3,2	10,3±1,4*	5,9±0,9	3,0±0,7*

\* - различия между 2 и 3 группой достоверны (p<0,05)

Таблица 6

Динамика активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных острыми формами вирусного гепатита под влиянием лечения по способу-прототипу и заявляемому способу

Группы больных	Активность миелопероксидазы (условные единицы)			
	Время после начала интенсивной терапии			
	0 сут	3 сут	6 сут	12 сут
1. Здоровые лица (n=8)	0,475±0,017			
2. Контроль (базисная терапия) (n=5)	0,693±0,123	0,671±0,098	0,625±0,077	0,551±0,045
3. Терапия по способу-прототипу (n=9)	0,688±0,108	0,582±0,081	0,534±0,060	0,464±0,036
4. Терапия заявляемым способом (n=11)	0,672±0,116	0,383±0,045*	0,351±0,056*	0,349±0,033*

\* - различия между 3 и 4 группой достоверны (p<0,05)

Таблица 7

Динамика содержания восстановленного глутатиона (GSH) в эритроцитах периферической крови у больных острыми формами вирусного гепатита под влиянием лечения по способу-прототипу и заявляемому способу

Группы больных	Содержание GSH (мкМ/г Hb)			
	Время после начала интенсивной терапии			
	0 сут	3 сут	6 сут	12 сут
1. Здоровые лица (n=8)	14,0±4,1			
2. Контроль (базисная терапия) (n=5)	7,2±2,4	8,1±2,6	8,9±3,0	9,5±2,8
3. Терапия по способу-прототипу (n=9)	7,0±2,5	9,3±2,8	12,2±3,1	13,5±3,3
4. Терапия заявляемым способом (n=11)	7,3±2,4	18,4±2,9*	22,5±3,4*	24,9±3,8*

\* - различия между 3 и 4 группой достоверны (p<0,05)



Таблица 8

Динамика активности каталазы (К) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) в эритроцитах периферической крови у больных острыми формами вирусного гепатита под влиянием лечения по способу-прототипу и заявляемому способу

Группы больных	Активность К (мкМ/г Нб·мин)				Активность Г-6-ФДГ (мкМ/г Нб·мин)			
	Время после начала интенсивной терапии							
	0 сут	3 сут	6 сут	12 сут	0 сут	3 сут	6 сут	12 сут
1. Здоровые лица (n=8)	38,5±3,8				34,8±4,4			
2. Контроль (базисная терапия) (n=5)	20,3±3,3	22,7±3,1	25,5±3,3	28,2±2,8	16,7±3,4	18,8±2,6	21,5±2,9	24,6±3,6
3. Терапия по способу-прототипу (n=15)	19,7±3,0	26,8±2,9	33,2±3,4	36,6±3,1	17,2±3,0	25,3±2,8	31,4±3,5	33,2±3,4
4. Терапия заявляемым способом (n=11)	18,2±3,1	35,6±3,0*	43,4±3,2*	39,7±2,9	18,4±3,4	34,8±3,1*	48,3±4,3*	48,9±3,7*

\* - различия между 3 и 4 группой достоверны (p<0,05)

\* - различия между 3 и 4 группой достоверны (p<0,05)

### Формула изобретения

1. Способ лечения острых форм вирусного гепатита В и микст-гепатитов В+С, В+D, В+С+D, включающий базисную терапию и назначение перфторуглеродной эмульсии перфторан внутривенно капельно в дозе по 400 мл 1-2 раза в день в течение 2-3 дней при дозе перфторана на курс, составляющей 800-2400 мл в зависимости от массы тела и тяжести состояния больного, отличающийся тем, что дополнительно к базисной терапии и введению перфторана назначают следующие фармакологические средства патогенетической терапии:

- новокаин в виде 0,5%-ного раствора в дозе 20-25 мл (из расчета 1,5 мг/кг) внутривенно капельно один раз в день;
- аскорбиновую кислоту в виде 5%-ного раствора в дозе 2 мл внутримышечно два раза в день;
- α-токоферол в виде 10%-ного масляного раствора в дозе 1 мл внутримышечно два раза в день;
- унитиол в виде 5%-ного раствора в дозе 5 мл внутримышечно два раза в день;
- N-ацетилцистеин в дозе из расчета 10 мг/кг внутрь два раза в день;
- ретинол по 5000 МЕ в капсулах внутрь после еды два раза в день;
- мексидол в виде 5%-ного раствора в дозе 2 мл внутривенно два раза в день;
- витамин D<sub>3</sub> по 1000 МБ внутрь два раза в день.

2. Способ лечения острых форм вирусного гепатита В и микст-гепатитов В+С, В+D, В+С+D по п.1, отличающийся тем, что фармакологические средства патогенетической терапии назначают в течение 10 дней.