



(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 (B + C, B + D, B + C + D)**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и предназначено для лечения больных острыми формами вирусного гепатита В и микст-гепатитов (B+C, B+D, B+C+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.

**R U 2 4 4 6 7 9 8 C 2**

(56) (продолжение):

он-лайн [найдено 01.03.11] [найдено из Интернет] [http://www.therapiya.com/cep\\_therapy.html](http://www.therapiya.com/cep_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 perfotoran 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>.

R U 2 4 4 6 7 9 8 C 2

R U 2 4 4 6 7 9 8 C 2



- (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-acetylcysteine 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

R U 2 4 4 6 7 9 8 C 2

R U 2 4 4 6 7 9 8 C 2

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+Д, В+С+Д).

Вирусные гепатиты относятся к наиболее массовым инфекциям современности.

5 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 10 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 15 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 20 ассоциирован с распространностью 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.

25 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 30 терапии заболеваний печени вирусной этиологии, обеспечивающих сокращение сроков и повышающих качество лечения.

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

40 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 регламентирующими 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.

45 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 50 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:

10 посредством введения кристаллоидных и коллоидных плазмозаменителей, альбумина, плазмы (1,5-3 л/сут); назначении энтеросорбентов; осуществлении сеансов оксигенобаротерапии, эфферентной терапии (гемосорбции, плазмофереза, плазмосорбции, ультрафильтрации); применении глюкокортикоидов, рибоксина, эссенциала, витаминов [11-15].

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-аспаргиновую 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 урсодеоксихолевой кислоты [21], предшественников аминокислоты L-цистеин [22], холинового эфира тиоктовой кислоты [23], человеческого альфа-фетопротеина [24].

20 Общими недостатками перечисленных препаратов-гепатопротекторов, предлагаемых для лечения вирусных гепатитов, являются отсутствие у них противовирусных эффектов, недостаточная противовоспалительная активность и 30 низкая эффективность. Некоторые из перечисленных препаратов не зарегистрированы в Российской Федерации в качестве лекарственных средств.

25 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 35 эффектов (лихорадка, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, миалгия, аутоиммунный синдром, диспепсические явления и депрессия), усиливающих типовые 40 иммунологические реакции при острых вирусных гепатитах [35], ограничивают их применение в клинической практике [36].

45 При лечении вирусных гепатитов широкое применение находят препараты, обладающие иммунокорригирующим действием: индукторы интерферона [37]; средства, стимулирующие гуморальные иммунные реакции [38]; препараты, 50 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.

55 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, катализитически мультилицирующего 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 5 продуценты гидроксильного радикала (реакция Фентона) [45]. Ионы железа не только стимулируют свободнорадикальное повреждение гепатоцитов, но и значимо ускоряют процесс репликации вирусов гепатита В и С [46-48], предопределяют эффективность 10 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 катализитической активности.

Известно средство, представляющее собой эмульсию перфторуглеродов, 15 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 20 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 25 острыми формами вирусного гепатита В и микст-гепатитов (В+С, В+Д, В+С+Д), сокращении продолжительности и снижении экономических затрат на лечение данной категории больных.

Указанная цель достигается за счет комплексного назначения перфторана и 30 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+Д, В+С+Д) заключается в том, что дополнительно к базисной терапии и введению перфторана назначают фармакологические средства 35 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 40 вирусных гепатитах. К числу этих свойств относятся: газотранспортное, противоишемическое, дезинтоксикационное, мембраностабилизирующее действие [54], способность индуцировать ферментные и неферментные антиоксидантные 45 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. Пущино Московской обл.). Препарат представляет собой смесь двух перфторуглеродов: перфтордекалина и перфторпараметилциклогексилпиперидина (2:1), эмульгированных с помощью 50 поверхности-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 плазмозаменителя 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 гадролизуется 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];

15 - фармакологическая коррекция проявлений оксидативного стресса эффективна только при комплексном применении водо-, жирорастворимых антиоксидантов, восстанавливающих их тиолов и комплексонов (хелаторов) металлов переменной 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 сукцинатоксидазное окисление (компенсаторный путь синтеза АТФ [67]), фосфорилироваться в биологических системах, приобретая свойства ингибитора 40 сериновых, металлизависимых протеиназ [68] и комплексона металлов переменной валентности [69], что проявляется цитопротективными эффектами;

- только в последние годы стало обращать на себя внимание иммуномодулирующее действие 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> (активная форма витамина D<sub>3</sub>).

Иммуномодулирующая активность витамина D<sub>3</sub> опосредуется специфическими 45 рецепторами и факторами транскрипции NF-AT и NF- $\kappa$ B, либо реализуется при его взаимодействии с воспринимающими витамин D<sub>3</sub> элементами промоторных регионов генов (экспрессия, по крайней мере, нескольких сотен генов контролируется витамином D<sub>3</sub> [70]). Для реализации заявляемого способа лечения острых форм 50 вирусных гепатитов значимо то, что в присутствии активной формы витамина D<sub>3</sub> супрессируется экспрессия провоспалительных цитокинов [71]. Витамин D<sub>3</sub> 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+Д, В+С+Д) представленными в следующих примерах.

5 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.

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

15 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 ту-4446 серии 158 производства Санкт-Петербургского НИИ вакцин и сывороток в дозе 1,5 мг/кг.

Введение препаратов осуществляли в следующем порядке:

- 20 - 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;  
 25 - 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;  
 -  $\alpha$ -токоферол вводили внутримышечно в дозе 25 мг/кг.

30 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].

35 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.

40 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.

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

50 Активность ксантинооксидазы (КО) 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 фотоколорометрически по методу, основанному на восстановлении нитропруссида 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<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мг белка в 1 минуту.

Оценку активности глюкозо-6-фосфотдегидрогеназы (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 аутоагgressивного гепатитов развивалась параллельно с ростом активности в ткани печени ксантиноксидазы и миелопероксидазы. В группах животных, лечение которых проводили заявлляемым способом, наблюдалась достоверно более быстрая нормализация активности указанных ферментов.

Обратная картина отмечена со стороны показателей состояния биоантиокислителей. В разгар экспериментальных гепатитов наблюдалось снижение содержания восстановленного глутатиона, активности каталазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в ткани печени животных. Лечение заявлляемым 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+Д (3 чел.), острый микст-гепатит В+С (7 чел.), острый микст-гепатит В+С+Д (2 чел.).

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

- 5 - 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;
- 10 - а-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;
- 15 - 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.

20 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.

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

30 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.

35 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.

40 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 45 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 50 эффектами, выражющимися в достоверном снижении активности прооксидантного энзима 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 заявлением 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+Д, В+С+Д), 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+Д, В+С+Д) 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, α-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, α-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 гепатита В и микст-гепатитов (В+С, В+Д, В+С+Д).

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+Д, В+С+Д), 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+Д, В+С+Д) 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. Шестьдесят вторая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Доклад секretариата: Вирусный гепатит. 16.04.2009. Документ A62/22.
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».

5 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».

10 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».

15 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 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.

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

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

16. FR Patent 2305977.

25 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.

30 20. Патент РФ 2293572.

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

22. US Patent 4868114.

35 23. Patent WO/2008/120070.

24. Патент РФ 2369403.

25. А.с. СССР 1680200.

26. А.с. СССР 1897828.

40 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.

45 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.

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

33. McHutchison 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 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)*. Пущино. 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.
- 50 55. Плужников Н.Н., Софонов 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.
- 5 58. Инструкция по применению «Перфторана». Утверждена Фармакологическим комитетом МЗ РФ 24.08.1999 г.
59. Патент РФ 2132681.
60. Патент РФ 2116788.
- 10 61. Плужников Н.Н., Чиж С.И., Юзинкевич 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.
- 15 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.
- 20 65. Tesoriere L., Bongiorno A., Pintaudi 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.
- 25 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.
- 30 68. Золотов Н.Н., Смирнов Л.Д., Кузьмина В.И. и др. Производные 3-оксиридиана 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.
- 35 70. Van Etten E., Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: basic concepts. J. Steroid. Biochem. Nol. Biol. 2005; 97(1-2): 93-101.
71. Schuber 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.
- 40 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
- 45 45 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 заявляемым способом

Группы животных	Способ лечения	Активность АЛТ (u/1)		
		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 заявляемым способом

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 ксантинооксидазы (КО) и миелопероксидазы (МП) в ткани печени крыс при экспериментальном гепатите под влиянием лечения по способу-прототипу и заявляемым способом

Группы животных	Способ лечения	Активность КО (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. Аутоагрессивный 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. Аутоагрессивный 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. Аутоагрессивный 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 заявляемым способом

Группы животных	Способ лечения	Активность К (мкМ/мг белка в минуту)			Активность Г-6-ФДГ (мкМ/мг белка в минуту)		
		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. Аутоагрессивный 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. Аутоагрессивный 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. Аутоагрессивный 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 заявляемым способом

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 заявляемым способом

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 заявляемым способом

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 заявляемым способом

5	Группы больных	Активность К (мкМ/г Нв·мин)				Активность Г-6-ФДГ (мкМ/г Нв·мин)			
		Время после начала интенсивной терапии							
		0 сут	3 сут	6 сут	12 сут	0 сут	3 сут	6 сут	12 сут
10	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)

### 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;
- $\alpha$ -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.

40

45

50