

2. Шабанов Т.Д. Наркология. – М., 2003. – 234 с.  
 3. Камчатнов П.Р., Чугшунов А.В., Умарова Х.Я., Воловиц С.В. Возможности применения фенотропила у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Русский медицинский журнал. - 2006. – С. 3-7.

### **Тұжырым**

Маскүнемдік және оны емдеу тәсілдері маңызды мәселелердің бірі болып саналады. Ноотропты фенотропил препаратын маскүнемдікті кешенді емдеуде үлкен жетістікпен пайдалануға болады.

*Түйінді сөздер:* маскүнемдік, ноотроп, фенотропил

### **Summary**

The problem of alcoholism and the problem of observation of methods of treatment by nootropic preparations are actual in our days. The phenotropil preparation can be successfully used in complex treatment of alcohol ill.

*Key words:* alcoholism, nootrop, phenotropil

**УДК 616.72-002-08**

## **ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ КОМПЛАЕНТНОСТИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

И.В. Ильина

КГКП «Областная клиническая больница», г. Караганды

Изучена эффективность салсоколлина в терапии и профилактике лекарственных повреждений печени, вызванных цитостатическими иммунодепрессантами. Достижение улучшения функционального состояния паренхимы печени при применении салсоколлина у пациентов с ревматоидным артритом позволяет проводить программы базисной терапии в полном объеме.

*Ключевые слова:* комплаентность, ревматоидный артрит, цитостатическая терапия, лекарственные поражения печени, салсоколлин

Современная базисная терапия ревматоидного артрита не мыслима без применения цитостатических иммунодепрессантов, обладающих высоким терапевтическим индексом. В ревматологии традиционно используют такие цитостатики как метотрексат, азатиоприн и циклофосфамид. Цитостатические препараты оказывают отчетливое иммуносупрессивное действие, обеспечивая тем самым контроль тече-

ния болезни [1,8]. «Золотым» стандартом в лечении ревматоидного артрита является метотрексат. Достижение контроля над болезнью требует достаточно продолжительного, порой пожизненного, приема цитостатического препарата.

Однако длительная иммуносупрессивная терапия довольно часто сопровождается различными побочными эффектами, среди которых немаловажное значение имеет гепатотоксическое воздействие. Цитостатики относятся к облигатным гепатотоксичным лекарственным соединениям, побочные эффекты которых определяются дозой и длительностью приема лекарств и развиваются у большинства пациентов. Повреждающее действие на печень цитостатических препаратов приводит к изменению биохимических показателей – повышению активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, билирубина. В числе морфологических изменений печени описаны некрозы и ожирение гепатоцитов, воспалительная инфильтрация с фиброзом портальных трактов после применения метотрексата. Тяжесть течения лекарственной гепатопатии варьирует от бессимптомного до тяжелого с развитием печеночной недостаточности [2,6,7]. Необходимо отметить, что гепатотоксичность цитостатических средств наблюдается не только во время приема препарата, но и сохраняется в течение 3 недель после прекращения его приема. Таким образом, развитие лекарственного поражения печени требует отмены цитостатических средств и обязательного внесения соответствующих коррекций в программу лечения [1,2,6]. В связи с этим перспективным является применение отечественного растительного препарата «Салсоколлин». Салсоколлин создан в институте Фитохимии МОН РК на основе надземной части солянки холмовой - однолетнего травянистого растения *Salsola Collina Pall.* Естественный ареал произрастания - степи Центрального и Северного Казахстана. Ранее проведенные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют, что салсоколлин обладает гепатопротекторным и антиоксидантным действием [5], в том числе и в терапии лекарственных поражений печени больных ревматологического и гематологического профиля [4]. Однако, детальный анализ изучения эффективности терапии салсоколлином лекарственных поражений печени, вызванных метотрексатом, не проводился.

**Цель исследования.** Изучение возможности повышения комплаентности цитостатической терапии у больных ревматоидным артритом при применении салсоколлина в лечении и профилактике лекарственных поражений печени.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением находилось 76 больных ревматоидным артритом. Средний возраст пациентов –  $34 \pm 4,6$  лет. Женщин было 48, мужчин – 28. Средняя длительность заболевания составила  $3,4 \pm 2,3$  года. Диагноз ревматоидного артрита верифицировали на основании диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации (1987). В качестве базисной терапии все пациенты получали метотрексат в дозе от 7,5 до 15 мг в неделю.

С целью изучения возможности повышения комплаентности цитостатической терапии у больных ревматоидным артритом при применении салсоколлина в лечении и профилактике лекарственных поражений печени все пациенты были

разделены на две группы. Рандомизация достигалась последовательным включением пациентов в исследование через одного в 1-ю и 2-ю группы. Критериями исключения были возраст моложе 18 лет, беременность и лактация, аллергия к исследуемому препарату, алкогольная и наркотическая зависимость, а также прием других гепатопротекторов на момент исследования. 1-ая группа пациентов (30 больных) с первого дня лечения метотрексатом с целью профилактики лекарственных поражений печени получала салсоколлин по 0,2 г 3 раза в день до еды. 2-ая группа пациентов (46 больных) получала только метотрексат. Длительность наблюдения составила 1 месяц. При возникновении лекарственных поражений печени в данной группе пациентов кроме отмены метотрексата, в комплексную программу лечения были включены такие мероприятия как диета, проведение дезинтоксикационной терапии, назначение в качестве гепатопротекторного и антиоксидантного средства салсоколлина по 0,2 г 3 раза в день до еды в течение 1 месяца.

В качестве критериев лекарственного поражения печени и контроля эффективности терапии использованы общеклинические данные и показатели гепатоцеллюлярного повреждения - активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ); степень холестаза – билирубин с фракциями, щелочная фосфатаза (ЩФ); печеночно-клеточной недостаточности – альбумин, холинэстераза (ХЭ), протромбиновый индекс (ПТИ), мезенхимально-клеточного воспаления – тимоловая проба, а также ультразвуковое исследование гепатодуоденальной зоны, при необходимости - эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Контроль биохимических показателей функционального состояния печени проводился 1 раз в неделю. Активность АлАТ, АсАТ определяли с помощью тест-системы фирмы «Витал». Для определения уровня билирубина, ЩФ, холинэстеразы, альбумина, а также тимоловой пробы использовали набор тест-систем фирмы «Бιονмер». ПТИ определяли с помощью системы диагностических реагентов для исследования гемостаза «Техпластин-тест (R)».

Результаты исследования обработаны общепринятыми методами вариационной статистики. Степень достоверности различий между сравниваемыми величинами определяли по критерию Стьюдента (t). Статистическую обработку полученных при исследовании данных производили на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel.

**Результаты исследования.** В 1-ой группе пациентов на протяжении всего периода наблюдения клинических и биохимических проявлений, указывающих на лекарственное повреждение печени, не наблюдалось. Во 2-й группе пациентов в клинической картине отмечалось развитие болей и тяжести в правом подреберье, эпигастрии у 32,6%, диспепсических проявлений - у 36,9% больных. При объективном и ультразвуковом обследовании во 2-ой группе достоверно отмечалась умеренная гепатомегалия к концу 3-ей недели лечения метотрексатом. Так, до лечения размер правой доли по данным ультразвукового исследования составил  $12,4 \pm 0,8$  мм, а к концу 3-ей недели –  $15,9 \pm 0,6$  мм ( $p < 0,05$ ).

Параллельно с появлением клинической симптоматики отмечалось и изменение функциональных показателей печени у 9 пациентов 2-й группы (19,6%), не получавших салсоколлин (таблица 1).

**Таблица 1 - Динамика показателей функционального состояния печени у больных ревматоидным артритом на фоне приема метотрексата и салсоколлина ( $\bar{X} \pm m$ )**

Показатели функционального состояния печени	1-ая группа, n=30 (метотрексат+салсоколлин)	2-ая группа, n=45 (метотрексат)
АлАТ, нмоль/с×л	124,5±3,7	389,4±14,3*
АсАТ, нмоль/с×л	104,6±11,2	168,9±9,1*
ЩФ, мккат/л	763,7±24,8	1217,5±39,8
Общий билирубин, мкмоль/л	16,8±1,6	32,6±2,7*
Прямой билирубин, мкмоль/л	5,4±0,56	19,4±1,6*
Альбумин, г/л	41,2±2,9	37,4±1,2
Тимоловая проба, ед.	3,6±0,36	6,1±0,9
ХЭ, ммоль/л	189,7±9,3	174,4±3,8
ПТИ, %	97,2±6,4	94,5±2,4

Примечание - \* -  $p < 0,05$  – достоверность различий показателей по сравнению с 1-ой группой

Эти изменения у 8 больных были хронологически связаны с приемом метотрексата. Лишь у 1 пациента анамнестически зафиксирован алкогольный эксцесс. Данный пациент в дальнейшем был исключен из исследования. Вирусная природа поражения паренхимы печени также была исключена у всех пациентов на основании отрицательных маркеров вирусного гепатита А, В и С. Лекарственный гепатит характеризовался преимущественно развитием цитолитического синдрома с умеренно-выраженными явлениями холестаза и мезенхимального воспаления. Показатели гепатоцеллюлярной недостаточности – ХЭ, альбумин, ПТИ были несколько ниже, чем в 1 группе, но статистически не существенны ( $p > 0,05$ ).

При проведении терапии отмечена значительная положительная динамика субъективных и объективных клинических симптомов. Болевой синдром регрессировал у 100% пациентов, диспепсический – у 75%, у остальных 25% сохранялось лишь небольшое чувство тяжести после приема пищи.

Как видно из таблицы 2, наблюдалась и отчетливая тенденция в улучшении показателей функционального состояния паренхимы печени. Об эффективности проводимой терапии салсоколлинотерапией свидетельствует достоверное снижение показателя цитолитического синдрома. Так, уровень АлАТ уменьшился в 3,1 раза (389,4±14,3 нмоль/с×л против 128,5±3,9 нмоль/с×л - после лечения,  $p < 0,05$ ), АсАТ в 1,5 раза (168,9±9,1 нмоль/с×л против 110,4±8,6 нмоль/с×л - после лечения,  $p < 0,05$ ). Существенно уменьшились и проявления холестаза – уровень общего билирубина в 1,8 раза (32,6±2,7 мкмоль/л против 17,8±1,2 мкмоль/л - после лечения,  $p < 0,05$ ) за счет прямой его фракции в 3,5 раза (19,4±1,6 мкмоль/л против 5,6±0,78 мкмоль/л - после лечения,  $p < 0,05$ ), ЩФ в 1,3 раза. Улучшение функционального

состояния печеночной паренхимы нашло отражение и в усилении белковосинтетической функции. Так, уровень общего белка увеличился в 1,2 раза, альбумина – в 1,1 раза. Побочных эффектов при применении салсоколлина не наблюдалось.

**Таблица 2 - Динамика показателей функционального состояния паренхимы печени у больных ревматоидным артритом с лекарственным поражением печени в процессе лечения салсоколлинном (X±m)**

Показатели функционального состояния печени	До лечения	После лечения
АлАТ, нмоль/с×л	389,4±14,3	128,5±3,9*
АсАТ, нмоль/с×л	168,9±9,1	110,4±8,6*
ЩФ, мккат/л	1217,5±39,8	972,9±41,8
Общий билирубин, мкмоль/л	32,6±2,7	17,8±1,2*
Прямой билирубин, мкмоль/л	19,4±1,6	5,6±0,78*
Альбумин, г/л	37,4±1,2	39,2±2,2
Тимоловая проба, ед.	6,1±0,9	3,6±0,9
ХЭ, ммоль/л	174,4±3,8	185,2±7,1
ПТИ, %	94,5±2,4	97,2±2,7

Примечание - \* -  $p < 0,05$  – достоверность различий показателей по сравнению с исходными до лечения

Необходимо отметить, что при проведении терапии салсоколлинном в течение 4-х недель нормализацию биохимических показателей удалось получить у всех пациентов. В дальнейшем у пациентов, имевших лекарственное поражение печени, иммуносупрессивная терапия была продолжена с заменой базисного препарата. Всем пациентам 2-й группы назначен прием салсоколлина с профилактической целью. Динамическое наблюдение за данной группой больных продолжается.

#### **Выводы:**

1. Комплаенс при приеме метотрексата без профилактической гепатопротекторной терапии составляет 80,4%, в то время как одновременный прием метотрексата и салсоколлина повышает комплаентность цитостатической иммуносупрессивной терапии больных ревматоидным артритом до 100%.

2. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности салсоколлина в терапии и профилактике лекарственных поражений печени, обусловленных приемом метотрексата.

3. С целью раннего выявления лекарственных поражений печени всем больным, получающим метотрексат, необходимо проведение исследования функциональных показателей печени 1 раз в неделю в течение первого месяца, далее 1 раз в месяц. Появление клинических, биохимических маркеров лекарственного повреждения печени требует отмены цитостатического препарата и назначение комплекса лечебных мероприятий, включающих салсоколлин 0,2г 3 раза в день до еды.

4. Стабильно сохраняющиеся нормальные показатели функционального состояния паренхимы печени у данной категории пациентов на фоне лечения ме-

тотрексатом в сочетании с салсоколлинном позволяют рекомендовать его с целью профилактики лекарственного поражения печени.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. - М., 2006. – 807 с.
2. Буеверов А.О. Общие представления о лекарственных поражениях печени // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. - № 4. – С.36-44.
3. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: М-Вести, 2005. – С. 217 – 223.
4. Конакбаева Р.Д., Ларюшина Е.М., Тургунова Л.Г. Лекарственные поражения печени: профилактика и лечение // Терапевтический вестник «Центральноазиатская гастроэнтерологическая неделя». - 2010. - №2. – С. 81.
5. Конакбаева Р.Д., Умбеталина Н.С., Епифанцева Е.М. Оптимизация терапевтических режимов применения салсоколлина при патологии гепатобилиарной системы // Астана медициналық журналы. – 2000. – № 4. – С. 62 – 64.
6. Aithal P.G., Day C.P. The natural history of histologically proved drug-induced liver disease // Gut. – 2004. - Vol.44. – P. 731 – 735.
7. Bjornsson E., Olsson R. Outcome and Prognostic Markers in Severe Drug-induced liver disease // Hepatology. – 2005. – N 42. – P. 481 – 489.
8. Fries J.F. Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis. Rheumatology. – 2000. – N 39 (Suppl. 1). – P. 30-35.

### Тұжырым

Цитостатикалық иммунодепрессанттардың әдісімен негізделген, бүйректің дәрілермен зақымдану профилактикасында және терапиясындағы салсоколлиннің тиімділігі қойылған. Ревматоидты артритпен науқастардың бауыр паренхимасының функционалдық жағдайын салсоколлинді қолдану арқылы жақсарту базистік емді толық көлемде қолдануға мүмкіндік береді.

*Түйінді сөздер:* комплаенттілік, ревматоидты артрит, цитостатикалық терапия, бауырдың дәрілік зақымдалуы, салсоколлин

### Summary

Efficiency of salsocolline in therapy and prophylaxis of medicinal defeats of the liver caused by reception of cytostatic immunodepressants is established. Achievement of improvement of a functional condition of parenchyma of liver at use of salsocolline at

patients with rheumatoid arthritis has allowed carrying out programs of basic therapy in full volume.

*Key words:* complains, rheumatoid arthritis, cytostatic therapy, drug-induced liver, salsocolline

**УДК 616-053.31**

## **ОЦЕНКА АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГИПОКСИЮ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

С.М. Кабиева, А.А. Мусина, Г.К. Галиева, Н.В. Ни

Карагандинский государственный медицинский университет,  
Научный центр гигиены труда и профзаболеваний МЗ РК,  
Областной родильный дом, г. Караганда

Обследовано 128 доношенных новорожденных. У детей 1-й группы имеет место дисбаланс в регуляции управления сердечным ритмом за счет усиления активности надкорковых структур, т.е. организм на грани срыва адаптации. Во 2-й группе снижение напряжения в автономном контуре регуляции вызвано напряжением вегетативного баланса с превалированием в общем суммарном эффекте активности медленных волн 1 порядка.

*Ключевые слова:* новорожденные, гипоксия, кардиоинтервалография

Проблема диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии у новорожденных, несмотря на достигнутые успехи, остается актуальной. Особую группу представляют новорожденные, перенесшие гипоксию в перинатальном периоде [1]. По данным разных авторов у 40-70% детей неблагоприятное влияние перинатальной гипоксии проявляется развитием гемодинамических и метаболических нарушений в миокарде и приводит к нарушению течения периода постнатальной адаптации ребенка [2-4].

Для оценки адаптивных возможностей новорожденного в течение последних лет с успехом начали применять кардиоинтервалографию (КИГ). Метод КИГ обладает высокой информативностью, атравматичностью, универсальностью в возрастном аспекте, не требует дорогостоящей специальной аппаратуры и особой подготовки персонала. В основе метода лежит математический анализ вариативности синусового сердечного ритма, как индикатора адаптационно-компенсаторной деятельности целостного организма [5-8].