

Ф.В.Кузик

ВПЛИВ ЕРБІСОЛУ НА ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ А,В,С У ПЕРІОД РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦІЇ

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології (зав.– проф. М.Ю. Коломоець)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Вивчено вплив ербісолу (гепатопротектора, імунокоректора) на пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) у 35 хворих на вірусні гепатити (ВГ) А,В,С у ранній період реконвалесценції. Аналіз результатів показав вірогідність зменшення малонового альдегіду та збільшення вмісту глутатіонзалежних ферментів, зокрема відновленого глутатіону. Запропонований алгоритм лікування хворих на ВГ у період реконвалесценції залежно від важкості перебігу хвороби та віку.

Ключові слова: вірусні гепатити А,В,С, пероксидне окиснення ліпідів, відновлений глутатіон, малоновий альдегід, глутатіонпероксидаза, ербісол.

Вступ. Вірусні захворювання печінки є важливою соціальною та медичною проблемою. Спостерігається тенденція до зростання захворюваності ВГ. Вони трапляються в осіб усіх вікових груп. За даними епідеміологічного відділу СЕС по Чернівецькій області число захворюваності ВГ значно зросло : у 1997 році – 90,2, у 1998 році – 99,0 на 100 тисяч населення.

Результати багатьох досліджень вказують на хронізацію процесу у 12,5% реконвалесцентів, зокрема ВГ В,С [7]. Актуальним є пошук ефективних патогенетичних засобів лікування як в гострий, так і в період реконвалесценції. Заслуговує на увагу ербісол - вітчизняний препарат, розроблений і синтезований в НПУ “Ербіс” (Київ) під керівництвом к.б.н. А.М. Николаєнко. Він синтезований на основі органічних з’єднань компонентів клітинних мембран гомогенізованої ембріональної тканини великої рогатої худоби. Препарат зареєстрований Фармакологічним комітетом МОЗ України як лікарський засіб (протокол № 136 від 17.08.1994 р.) і внесений у Державний реєстр. Препарат стимулює неспецифічний і активує специфічний імунітет, індукує синтез інтерферону людини і рІТ фактора некрозу пухлин, покращує процеси регенерації тканини, має протизапальну, гепатопротекторну, антидистрофічну дію, сприяє більш швидкій нормалізації біологічних і імунологічних процесів [3]. У доступній літературі не висвітлені питання впливу ербісолу на стан глутатіонзалежних ферментів хворих на ВГ А,В,С у ранній період реконвалесценції [6].

Мета дослідження. Вивчити вплив ербісолу на клінічну симптоматику ВГ, динаміку показників малонового альдегіду (МА), рівня глутатіонзалежних ферментів у крові хворих на ВГ А,В,С у період реконвалесценції.

Матеріал і методи. Обстежено 35 хворих на вірусні гепатити, із них ВГА – 16 хворих, ВГВ – 10 хворих, ВГС – 9 хворих. Діагноз верифікувався за даними клініки, лабораторних методів дослідження (загальний білірубін, прямий білірубін, АсАТ, АлАТ, тимолова проба, загальний білок, протромбіновий індекс, В-ліпопротеїди, лужна фосфатаза, гаммаглутаміл-трансфераза), імуноферментного аналізу (ІФА) сироватки крові на наявність маркерів ВГ (НВsAg, НВсAg, анти- НВs, анти- НВс, анти-ВГА, анти-ВГС). З метою вивчення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), стану протирадикальних захисних систем використовувались відповідні методики, а саме : вміст відновленого глутатіону (Гл-SH) у крові визначали традиційним методом (за методом О.В.Травіною [5]) в модифікації І.Ф.Мещишена,

І.В.Петрової, концентрацію малонового альдегіду (МА) за методами Ю.А.Владимірова, А.І.Арчакова [3]. Вивчали активність ферменту глутатіон -S – трансферази за методом І.Ф.Мещишена, розраховували на 1,0 г. гемоглобіну. Кров у хворих на ВГ А, В, С брали з ліктьової вени вранці натще після 12-годинного голодування в об'ємі 4-5 мл. Серед хворих було 19 чоловіків, 16 жінок. Вік знаходився в межах 18-56 років (у середньому 37,2 ± 1,5 роки).

Залежно від клініки та біохімічних показників печінкових тестів (гепатоцелюлярних ензимів, маркерів холестази, тестів видільної та синтетичної функції печінки) визначали важкість перебігу ВГ: легкий, середній, важкий. Легкий перебіг (I група) діагностований при ВГА – у семи хворих, ВГВ – у двох хворих, ВГС – у одного хворого. Перебіг середньої важкості (II група) діагностували у 13 хворих (ВГА – 4, ВГВ – 3, ВГС – 2). Важкий перебіг (III група) діагностували у 12 хворих (ВГА – 5, ВГВ – 5, ВГС – 2). Із супровідних захворювань частіше ресструвалися хронічний панкреатит, хронічний гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, ішемічна хвороба серця (у 9 з 11 хворих).

Базисне комплексне лікування проводилось 18 хворим (контрольна група) із врахуванням етіології, ступеня важкості та супровідних захворювань (дезінтоксикаційна терапія, гепатопротектори, вітамінотерапія і як антиоксидант тіотриазолін), засоби для лікування супровідних захворювань.

Лікування ербісолом проводили в групах із середнім і важким перебігом за таким алгоритмом: хворим із середнім перебігом (II група) препарат призначали по 2 мл внутрішньом'язово (в/м) перед сном о 20-21 год годину після їди; при важкому перебігу (III група) ербісол вводили по 2 мл внутрішньом'язово вранці (о 9-10 год), ввечері (о 20-21 год) годину після їди. Курс лікування 10 днів. Починали з 14 дня перебування в стаціонарі (що відповідало ранньому періоду реконвалесценції).

Аналіз отриманих даних проводився методом варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної величини, середньої похибки середнього аргументного та середньоквадратичного відхилення варіаційного ряду. Імовірність різниць середніх величин визначали на підставі критерію Стюдента. Частина результатів обробляли непараметричними методами.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих на ВГ II та III груп з однаковою частотою спостерігались астено-вегетативний, больовий та диспептичний синдроми. Больовий синдром характеризувався тривалим або періодичним болем, відчуттям важкості у правому підребер'ї. Диспептичний синдром полягав у непереносимості смаженого та жирного, гіркоти в роті, відчуття переповнення, здуття і розпирання живота після їжі. Клінічні зміни обмежувалися помірною гепатомегалією, жовтяницею. Відповідно до клінічного перебігу і ступенів важкості змінювалися показники ПОЛ. Показники МА підвищувались у II, III групах, а саме: МА без ініціації (на 61,62%, 76,07% відповідно); МА з ініціацією НАДФН (21,32%, 38,30% відповідно), МА з ініціацією аскорбатом (на 37,07%, 46,36% відповідно); МА з ініціацією Fe⁺⁺ (на 48%, 64,57% відповідно) табл. 1. Встановлено, що у пацієнтів усіх груп показники, порівняно з групою практично здорових осіб, підвищувалися відповідно до важкості перебігу хвороби. На наш погляд, ці зміни можуть свідчити про негативний вплив продуктів ПОЛ на мембрани гепатоцитів, зниження активності АОС захисту та надходження з печінки у кров надмірної кількості активних форм кисню, що зберігається у ранній період реконвалесценції і обумовлює важкість перебігу. При аналізі залежності стану ПОЛ від етіологічного фактора, при ВГ С ці показники були вірогідно підвищеними (p<0,005). Отримані результати при легкому і середньоважкому перебігу збігаються з даними літератури [2,8]. При важкому перебігу ВГ на відміну від даних Е.П.Шувалової, Т.В.Ангонової [8], зареєстровано тривале зниження показників АОС і в період реконвалесценції, порівняно з групою практично здорових осіб. Показники відновленого глутатіону (Гл-SH) знижені (на 18,03%, 21,31% відповідно), глутатіонпероксидаза (ГП) (на 46,24%, 51,83% відповідно), глутатіонредуктаза (Гл-редуктаза) (на 21,81%, 28,11% відпо-

Таблиця 1

Показники МА у хворих на ВГ А,В,С залежно від важкості перебігу в динаміці лікування ербісолом у ранній період реконвалесценції ($p < 0,05$).

ГРУПИ	Досліджувані показники		МА без ініціації	МА з ініціацією	МА з ініціацією	МА з ініціацією
			мкмоль/л	НАДФН ₂ мкмоль/л	аскорбатом, мкмоль/л	МА з ініціацією Fe ⁺² , мкмоль/л
Показники практично здорових осіб	до лікування		6,02 ± 0,23	9,38 ± 0,29	7,83 ± 0,34	6,52 ± 0,17
	після лікування		9,68 ± 0,93	12,36 ± 0,44	10,13 ± 0,18	9,44 ± 0,72
Контрольна група n=18	до лікування		8,36 ± 0,28	11,26 ± 0,94	9,24 ± 0,38	8,03 ± 0,14
	після лікування		8,34 ± 0,20	9,96 ± 0,28	9,21 ± 0,24	7,92 ± 0,16
Легкий перебіг I група n=10	до лікування		6,80 ± 0,85	9,42 ± 0,98	8,12 ± 0,17	6,83 ± 0,96
	після лікування		9,73 ± 0,21	11,38 ± 0,18	10,73 ± 0,32	9,65 ± 0,12
Середньої важкості II група n=13	до лікування		7,45 ± 0,96 *	9,96 ± 0,16 *	8,63 ± 0,90 *	7,34 ± 0,62 *
	після лікування		10,60 ± 0,18	13,02 ± 0,36	11,46 ± 0,19	10,73 ± 0,17
Важкий перебіг III група n=12	до лікування		8,12 ± 0,32 *	10,13 ± 0,12 *	8,93 ± 0,54 *	7,93 ± 0,43 *
	після лікування					

Примітка. * достовірна різниця між групами при $p < 0,05$.

відно), і глюкозо-6-ФДГ (на 17,81%, 21,52% відповідно) табл. 2. Аналіз механізмів компенсації АОС (що здійснюється частково Гл-SH і глутатіонзалежними ферментами) свідчить про значне зниження цих показників (можливо це зумовлено зменшенням відновлення його з окисненої форми внаслідок нестачі необхідної для цієї реакції НАДФ), або підвищення його утилізацією [4]. Пригнічення активності Гл-6-ФДГ при ВГ може бути пов'язано із тканинною гіпоксією за рахунок гальмування окислювальної ланки пентозо-фосфатного циклу.

Включення ербісолу в комплексне лікування ВГ при середньому та важкому перебігу покращувало самопочуття, зменшувало інтенсивність інтоксикаційного, больового та диспептичного синдромів, особливо при середньому перебігу. Поряд з цим покращувалися показники функціонального стану печінки, про що свідчить тенденція до нормалізації активності A_1A_1 , ЛФ, білірубину, тимолової проби, ГЛТП.

За показниками ПОЛ, АОС проводився аналіз ефективності лікування ербісолом під впливом курсового лікування (табл. 1). Показники ПОЛ знижувалися у хворих на ВГ А, В, С II та III групи. МА без ініціації (на 10,88 %, 3,87 % відповідно), МА з ініціацією НАДФН (на 11,54%, 9,03% відповідно), МА з ініціацією аскорбатом (на 9,52%, 4,35% відповідно), МА з ініціацією Fe^{2+} (на 8,59%, 3,25% відповідно). Зафіксовано, що вміст глутатіонзалежних ферментів у пацієнтів, що отримували ербісол підвищувався, особливо в осіб II групи. Так, рівень Гл-SH у II групі на 5,41 %, ГП-4,26 %, Гл-редуктаза на 4,73 %, глюкозо-6-ФДГ на 4,71 %. У III групі ці показники підвищувалися на 2,12 %, 4,10 %, 1,85 %, 3,62 % відповідно.

Прослідковувалась і зміна цих показників у динаміці лікування ербісолом за ступенем важкості, а саме: при середньому та важкому перебігу показники ПОЛ знижувалися МА без ініціації (23,43 %, 23,39 % відповідно), МА з ініціацією НАДФН (на 12,47 %, 22,19 % відповідно), МА з ініціацією аскорбатом (на 19,54 %, 22,07 % відповідно), МА з ініціацією Fe^{2+} (на 23,93 %, 28,89 % відповідно) табл. 1. Вміст глутатіонзалежних ферментів підвищувався як при середньому, так і при важкому перебігу, зокрема: Гл-SH (на 8%, 10,13 % відповідно), ГП (на 17,34 %, 8,34 % відповідно), Гл-редуктаза (на 13,95 %, 17,17 % відповідно), глюкозо-6-ФДГ (на 12,12 %, 5,34% відповідно) табл. 2.

Таким чином, встановлено, що разом з прогресуванням захворювання поглиблювались ступені порушення ПОЛ, зростала недостатність АОС, відбувалося порушення рівноваги між процесами ПОЛ та АОС захисту в бік інтенсифікації ПОЛ, особливо в осіб з важким ступенем перебігу. Результати дослідження дають підставу вважати, що ці показники можуть використовуватися як додатковий тест для діагностики ураження клітин печінки. Включення ербісолу в комплексне лікування ВГ А, В, С у ранньому періоді реконвалесценції сприяє нормалізації як клінічної картини перебігу, так і підвищенню компенсаторних можливостей глутатінової ланки АОС захисту. З метою попередження виникнення ускладнень пропонуємо включення ербісолу до комплексної терапії хворих на ВГ у період реконвалесценції. Порівнюючи результати лікування у хворих на ВГ, при призначенні ербісолу та традиційних засобів лікування є доцільним використання ербісолу як монотерапію.

Висновки.

1. При ВГ А, В, С у ранній період реконвалесценції залежно від важкості перебігу зберігається підвищення показників МА з ініціацією НАДФ, аскорбатом,

Таблиця 2
Показники АОС захисту (глютагіонзалежних ферментів) у хворих на ВГ А,В,С залежно від важкості перебігу в динаміці лікування ербісолом у ранній період реконвалесценції ($p < 0,05$)

ГРУПИ	Досліджуваний показник	Гл-SH мкм/л	ГП мкмоль Гл-SH 1 г Нв хв.	Гл-S- трансфераза, нмоль ВГ за 1хв на 1 г Нв	Гл-редуктаза, мкмоль НАДФН ₂ за 1 хв на 1 г Нв	Глюкоза-6 -ФДГ, мкмоль НАДФН ₂ за 1 хв на 1 г Нв	Супероксиддисмутаза, од. активності за хвилину на 1 гр. Нв
Показники практично здорових осіб	до лікування	0,61 ± 0,02	262,27 ± 12,59	126,13 ± 3,87	2,75 ± 0,06	2,41 ± 0,07	2,21 ± 0,14
	після лікування	0,52 ± 0,04	138,42 ± 13,27	136,14 ± 3,43	2,13 ± 0,05	1,96 ± 0,04	1,79 ± 0,12
Контрольна група n=18	до лікування	0,55 ± 0,04*	142,18 ± 11,12	129,12 ± 3,63	2,34 ± 0,05	2,12 ± 0,03	1,91 ± 0,13
	після лікування	0,53 ± 0,01	146,23 ± 10,12	154,12 ± 2,33	2,27 ± 0,04	2,02 ± 0,04	1,83 ± 0,12
Легкий перебіг I група n=10	до лікування	0,59 ± 0,08*	170,14 ± 11,01*	144,14 ± 2,30	2,64 ± 0,06*	2,36 ± 0,03*	1,99 ± 0,11*
	після лікування	0,50 ± 0,04	126,33 ± 10,32	149,13 ± 3,48	2,15 ± 0,01	1,98 ± 0,03	1,77 ± 0,11
Середньої важкості II група n=13	до лікування	0,54 ± 0,04*	148,24 ± 11,32*	140,02 ± 2,87	2,45 ± 0,04*	2,22 ± 0,05*	1,87 ± 0,13*
	після лікування	0,48 ± 0,06	120,85 ± 10,32	138,12 ± 2,31*	1,98 ± 0,02	1,89 ± 0,07	1,69 ± 0,12
Важкий перебіг III група n=12	до лікування	0,55 ± 0,07*	139,35 ± 11,31*	130,18 ± 3,82	2,32 ± 0,01	1,97 ± 0,04*	1,88 ± 0,14*
	після лікування						

Примітка: *достовірна різниця між групами при $p < 0,05$.

Fe⁺², виражене пригнічення глутатіонзалежних ферментів, що супроводжується астено-вегетативним, больовим та диспептичним синдромами.

2. Використання ербісолу сприяє активації АОС захисту (глутатіонової ланки) в ранній період реконвалесценції і може бути рекомендованим для оптимізації комплексного лікування хворих на ВГ А,В,С з урахуванням важкості перебігу.

Література. 1. *Андрейчин М.А.* Досягнення і перспективи фармакотерапії вірусних гепатитів // Інфекційні хвороби.-1996.-№3.-С.5-12. 2. *Болдырев Н.А., Козлов А.В., Змызгова А.В. и др.* Причины интенсификации перекисного окисления липидов в сыворотке крови у больных вирусным гепатитом В // Бюлл. exper. биологии и медицины.-1990.-Т.110, № 9.- С. 297-298. 3. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.- М.,1972.-365 с. 4. *Вовк А.Д., Громашевская Л.О., Татьянаенко П.В.* Опыт лечения ербисолом больных вирусным гепатитом В// Новый украинский медицинский препарат эрбисол : Тезисы докладов .-Киев,1994.-С.13-14. 5. *Мецишен І.Ф., Пішак В.П.* Обмін речовин у людини.- Чернівці: Медінститут, 1995.- 193 с. 6. *Мецишен І.Ф., Петрова И.В.* Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония // Укр. биох. журнал.-1983.-Т. 55, №4. –С.571-573. 7. *Пах С.Г., Никитин Е.В.* Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у больных с тяжелым течением вирусного гепатита В // Клини. медицина.-1991.-Т.69, № 9.-С.54-57. 8. *Соринсон С.Н.* Вирусные гепатиты.-С.Петербург: -Теза,1998, 331 с. 9. *Шувалова Е.П., Антонова Т.В., Барановская В.Б.* Значение системы антиоксидантной защиты крови в адаптации к инфекционному процессу при вирусном гепатите В // Тер. архив.-1991.-Т. 63, № 11.- С. 47- 49.

THE INFLUENCE OF ERBISOL ON LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH ACUTE VIRAL HEPATITES A, B, C DURING THE PERIOD OF CONVALESCENCE

F.V.Kuzyk

Abstract. The influence of erbisol (hepatoprotector, immunoprotector) on the lipid peroxidation (ZP) of 35 patients with acute viral hepatitis (VH) A, B, C at an earlier stage of convalescence has been studied. The latter is testified by an accurate reduction of malonic aldehyde, on the one hand, and an increase of the content of glutathione – dependent enzymes, in particular, reduced glutathione, on the other hand. An algorithm of treatment of VH patients during the convalescent period, depending on the severity of the disease course and age has been proposed.

Key words: viral hepatitis A, B, C, lipid peroxidation, reduced glutathione, malonic aldehyde, glutathione peroxidase, erbisol.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 29.03.2000 року