

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ  
ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ  
імені Л.В. Громашевського

УДК 616.36 – 002 – 085.322:582.998.2 + 615.356

Мироник Олена Володимирівна

НАСТОЯНКА АРНІКИ ГІРСЬКОЇ ТА АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛУ АЦЕТАТ  
В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ РІЗНОЇ  
ЕТІОЛОГІЇ

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 1999

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб Буковинської державної медичної академії МОЗ України

Науковий керівник: кандидат медичних наук, професор  
**Андрій Миколайович Сокол,**  
завідувач кафедри інфекційних хвороб  
Буковинської державної медичної академії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор  
**Дмитро Федорович Кириченко,**  
завідувач кафедри інфекційних хвороб  
Вінницького медичного університету  
ім. М.І. Пирогова;  
доктор медичних наук, професор  
**Богдан Миколайович Дикий,**  
завідувач кафедри інфекційних хвороб  
Івано-Франківської державної медичної академії

Провідна установа: Львівський медичний університет ім. Данила Галицького  
МОЗ України, кафедра інфекційних хвороб

Захист відбудеться "25 листопада 1999 року о 11 годині на засіданні вченої ради Д  
26.614.01 при Київському науково-дослідному інституті епідеміології та інфекційних  
хвороб ім. Л.В. Громашевського МОЗ України (07150, м. Київ, вул. Січневого  
повстання, 23 ).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Київського науково-дослідного  
інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського  
МОЗ України.

Автореферат розісланий "23" жовтня 1999 року

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук

А.Д. Вовк

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Незважаючи на багаторічні дослідження різних  
аспектів вірусних гепатитів (ВГ), багато питань, що торкаються патогенезу, ранньої

діагностики, лікування цих захворювань, залишаються невирішеними або потребують уточнення (А.Д. Вовк, 1989; Б.А. Герасун, 1993; Ж.І. Возіанова, 1997; С.М. Клименко и др., 1998; A.L. Erickson et al., 1993).

Патогенетична терапія при гострих ВГ різної етіології залишається провідною і на сьогоднішній день. Цим і пояснюється зацікавленість у відшуканні ефективних речовин - антиоксидантів (АО), що пригнічують вільнорадикальне окиснення ( ВРО ) ліпідів та білків ( М.А. Андрейчин, 1996).

Останніми роками доведена важлива патогенетична роль неконтрольованого посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), ослаблення протирадикальних захисних систем у розвитку вірусних гепатитів (С.Г. Пак и др., 1991; Е.П. Шувалова и др., 1991; І.В. Печенюк та ін., 1994; М.А. Андрейчин, 1996). Вивчення співвідношення між процесами ПОЛ та антиоксидантною системою (АОС) організму відкриває реальну перспективу створення нових підходів при розробці питань патогенезу і патогенетично обґрунтованого лікування.

Стан показників окиснювальної модифікації білків (ОМБ) при ВГ науковцями до сьогоднішнього дня не досліджувався. Не вивчені зміни вмісту молекул середньої маси (СМ) в плазмі крові хворих на ВГ Д, Е, хоча підвищення їх вмісту вважається одним із важливих факторів розвитку синдрому ендогенної інтоксикації ( Н.И. Габриэлян и др., 1981; И.А. Волчегорский и др., 1995).

Таким чином, актуальність вибраної теми визначається ростом захворюваності на ВГ та пошуком засобів комбінованої патогенетичної терапії, які б відзначалися високими АО властивостями, були доступними та простими для вживання і сприяли корекції порушення окисно-відновних процесів в печінці.

#### **Мета дослідження.**

Оцінка впливу комбінованого використання на фоні базисної терапії антиоксидантних препаратів природного походження – настоянки арніки гірської та альфа-токоферол ацетату на стан показників окиснювальної модифікації білків, пероксидного окиснення ліпідів, вміст пептидів середньої маси та функціонування антиоксидантної системи в динаміці вірусних гепатитів.

#### **Завдання дослідження.**

1. Вивчити у хворих на гепатити А, В, С, Д, Е інтенсивність процесів окиснювальної модифікації білків, пероксидного окиснення ліпідів, особливості функціонування глутатіонової системи крові залежно від періоду та тяжкості перебігу хвороби за результатами дослідження вмісту відновленого глутатіону (Гл-SH), активності каталази, глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіон-S-трансферази (GST) в співставленні з основними показниками функціонального стану печінки.
2. Вивчити динаміку змін вмісту пептидів середньої маси в плазмі крові як показника ендогенної інтоксикації для об'єктивної оцінки тяжкості перебігу різних за етіологією видів гепатиту та на цій підставі розробити рекомендації по аргументованій корекції дезінтоксикаційної терапії.
3. З'ясувати ефективність терапевтичної дії поєднаного застосування антиоксидантних препаратів -  $\alpha$ -токоферолу та настоянки арніки гірської на стан окисно-відновних процесів у хворих на ВГ різної етіології.
4. Обґрунтувати доцільність і запровадити в клінічну практику застосування вищезазначеної комбінації АО препаратів для лікування хворих на вірусні гепатити.

#### **Наукова новизна.**

Вперше:

- вивчені процеси окиснювальної модифікації білків плазми крові у хворих на вірусні гепатити залежно від ступеня тяжкості перебігу хвороби;
- встановлені зміни рівня пептидів середньої маси в плазмі крові при захворюванні на гепатити Д, Е;
- вивчена динаміка змін показників окиснювальної модифікації білків, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи залежно від етіології та ступеня тяжкості перебігу хвороби під впливом лікування альфа-токоферолом та настоянкою арніки гірської;
- доведено терапевтичну ефективність поєднаного застосування препаратів антиоксидантної дії -  $\alpha$ -токоферолу та настоянки арніки гірської в комплексному патогенетичному лікуванні;
- на основі отриманих даних обґрунтовано і запропоновано спосіб корекції порушень окисно-відновних процесів у хворих на ВГ вищезазначеною комбінацією антиоксидантних засобів.

**Практичне значення** роботи полягає у тому, що вперше обгрунтована доцільність комбінованого використання антиоксидантних препаратів природного походження – настоянки арніки гірської та альфа-токоферол ацетату в лікуванні хворих на гепатити А, В, С, Д, Е на підставі вивчення впливу цих препаратів на стан показників окиснювальної модифікації білків, пероксидного окиснення ліпідів, вміст пептидів середньої маси та функціонування антиоксидантної системи.

#### **Впровадження і апробація роботи.**

Розроблені нами рекомендації були впроваджені в лікувальну роботу інфекційного відділення Чернівецької обласної лікарні, інфекційної лікарні м. Коломиї, інфекційного відділення міської лікарні м. Солотвино Закарпатської області. Матеріали дисертації впроваджені також в лекційний курс та тематику практичних занять для студентів 5-6 курсів, лікарів-інтернів на кафедрі інфекційних хвороб БДМА.

Виконана робота є складовою частиною планової науково - дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Буковинської державної медичної академії на тему: "Вивчення деяких особливостей терапевтичної дії окремих лікарських рослин (арніка гірська, солодець голий, перстач прямостоячий) з метою обгрунтування їх використання в комплексній патогенетичній терапії хворих на вірусні гепатити А, В, С" ( 1997 - 2000 рр., № 0197V015108).

Окремі розділи дисертації та основні положення обговорювалися на науково-методичних засіданнях кафедри інфекційних хвороб БДМА, на спільному засіданні наукової комісії БДМА і Чернівецького обласного наукового товариства інфекціоністів.

Матеріали власних досліджень доповідались на підсумкових конференціях професорсько-викладацького складу БДМА (1997-1999 рр.), на зборах Асоціації інфекціоністів України (жовтень, 1997 р. ), на II-му Міжнародному з'їзді молодих вчених в м. Тернополі (травень, 1998 р.), на V з'їзді інфекціоністів України (жовтень, 1998 р.), на науково-практичній конференції "Оздоровчі ресурси Карпат та прилеглих регіонів" в м. Чернівці (жовтень, 1999 р.).

#### **Публікації.**

За матеріалами дисертації опубліковано 10 робіт, із них 5 статей в центральних фахових виданнях, визнаних ВАК України ( 4 – одноосібні роботи), видано інформаційний лист №34-99.

**Декларація особистого внеску в розробку наукових результатів, що виносяться на захист.**

Самостійно проводила науковий пошук і обґрунтування вибраного напрямку досліджень, підбір хворих, їх клінічне обстеження, особисто виконувала основні біохімічні дослідження, призначала лікування з урахуванням інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення, стану захисних протирадикальних систем, змін вмісту середніх молекул в організмі. Планувала мету і завдання дослідження. Самостійно заготовляла сировину і виготовляла згідно ГОСТу 13399-89 та ФС 42-206183 використаний в роботі рослинний препарат - настоянку арніки гірської. Самостійно проводила науковий аналіз, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення роботи.

**Обсяг і структура дисертації.**

Дисертація викладена на 169 сторінках, вміщує 7 графіків та 21 таблицю. В бібліографії приведено 307 джерел літератури, з яких 219 вітчизняних і 88 іноземних. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, клінічної характеристики обстежених пацієнтів, розділу власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел літератури.

**ЗМІСТ РОБОТИ**

Дослідження проведено у 221 особи: 181 хворого на вірусні гепатити та 40 практично здорових осіб. Серед хворих на ВГ було 83 чоловічої та 88 жіночої статі. Стосовно типу вірусного гепатиту пацієнтів з ВГА - 57, з ВГВ - 51, з ВГС - 42, з ВГД - 11, з ВГЕ - 20 осіб. Виділені групи були співставленні за віком і співвідношенням хворих з легкими, середньотяжкими та тяжкими формами перебігу ВГ. Вік обстежених коливався від 16 до 46 років. Серед обстежених переважали хворі із середньотяжкими формами. Етіологію гепатиту підтверджували серологічними методами в реакції ІФА або РІА: для ВГА – наростання титру ІgМ-анти ВГА в продромі та початковій фазі періоду розпалу при відсутності маркерів ВГВ, ВГД, для ВГВ – наявність HBsAg, анти-HBs, анти-HBe, ІgМ – анти Hc, для ВГС – наявність анти-HCV, для ВГД – наявність

HBsAg та анти-Д або IgM-анти-Д, для ВГЕ – анти-ВГЕ. Враховували також клініко-епідеміологічні дані.

Спостереження проводились в динаміці захворювання: при госпіталізації (до початку лікування), на 10 -14 день лікування та перед випискою. Для проведення даної роботи, крім загальноприйнятих (фізичного обстеження, клінічних, лабораторних, біохімічних, інструментальних) досліджень, було використано низку сучасних високоінформативних методів дослідження.

Проводили визначення стану ОМБ в плазмі крові за методикою І.Ф. Мешишена (1998). Стан процесів ПОЛ вивчали шляхом визначення їх кінцевого продукту - малонового діальдегіду (МДА) - за Ю.А. Владимировим., А.И. Арчаковим (1972). Вміст в крові відновленого глутатіону (Гл-SH ) визначали титраційним методом за методикою О.В. Травіної (1955) в модифікації І.Ф. Мешишена , І.В. Петрової (1983). Вивчали активність ферментів: каталази [КФ 1.11.1.6.] за методикою М.А. Королюк та ін. (1988); глутатіонпероксидази [КФ 1.11.1.9.] за методом І.Ф. Мешишена (1982); глутатіон-S-трансферази - за І.Ф. Мешишеним (1987). Активність ферментів розраховували на г білка. Вмісту середніх молекул визначали за М.І. Габриеляном та ін. (1981).

Використаний для лікування фітопрепарат - настоянку арніки гірської - виготовляли згідно з фармакопейними вимогами (ФС 42-206183). Цей препарат містить в собі велику кількість біофлавоноїдів (астрагалін, ізокверцитин), ефірну олію, смоли, віск, камедь, вуглеводи, аскорбінову кислоту, фруктозу, сахарозу, декстрозу, дубильні речовини, білки, поліфенольні сполуки (цимарин - 0,05%), каротиноїди, холін, інулін.

Результати біохімічних реакцій обробляли за програмами (Ю.И. Иванов, О.Н. Погорелюк, 1990) за допомогою мікрокалькулятора “Електроніка МК - 61” загальноприйнятими методами варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної (M) та її похибки (m). Для порівняння груп дослідження між собою використовували t - критерій. Коли дані були виражені у %, оцінку різниці між групами дослідження робили за допомогою кутового перетворення  $f_i$  - перетворення Фішера. Визначали коефіцієнт кореляції.

Аналіз клінічної картини захворювання показав, що в продромальному періоді переважали змішаний - 49,7% або диспепсичний - 25,9% синдроми. Досить частими симптомами були нудота та блювання (75 - 85%), зниження апетиту ( 84% ).

Інтоксикаційний синдром, виражений в тій чи іншій мірі в 92,5% всіх випадків. Однак, у періоді жовтяниці у хворих на ВГВ цей синдром був більш вираженим. В розпалі хвороби у 89% хворих пальпувалася збільшена печінка - її край рівний, закруглений, поверхня гладка, м'яко-еластичної консистенції. У 26% хворих була збільшена селезінка. Ці явища зустрічалися з однаковою частотою при всіх ВГ. Хоча, у хворих на ВГС збільшення селезінки було дещо частіше – 9,4%.

Результати дослідження інтенсивності процесів окиснювальної модифікації білків у хворих з різними за етіологією гепатитами в розпалі хвороби свідчать про збільшення продуктів окиснення білків плазми крові відповідно до тяжкості перебігу: при легкому – на 33,6%, при середньотяжкому – на 73% більше, ніж у здорових осіб. При тяжкому перебігу цей показник перевищував норму в 3 рази.

Встановлена кореляційна залежність між активністю процесів ОМБ і активністю ферменту АлАТ (коефіцієнт кореляції = 0,99). Між рівнем фібриногену, непрямого білірубіну та процесами ОМБ також є прямий сильний взаємозв'язок (коефіцієнт кореляції дорівнює відповідно 0,95 та 0,99). Це свідчить про високу чутливість ОМБ-тесту як показника порушення білковосинтетичної та детоксикаційної функції печінки.

Оскільки вивчення окиснювальної модифікації білків проводиться вперше, то для підтвердження інформативності даного тесту ми використали вже відомі, апробовані методики визначення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення – вміст малонового діальдегіду та функціонування антиоксидантної системи крові.

Результати дослідження процесів ПОЛ в розпалі хвороби свідчать про підвищення вмісту МДА в 2,3-3,9 рази залежно від ступеня тяжкості перебігу хвороби. При легкому та середньотяжкому перебігах вірусних гепатитів В, С, Д рівень малонового діальдегіду в середньому був в 1,3 рази вищим, ніж при ВГА та ВГЕ. Найвища концентрація МДА спостерігалася у хворих на вірусний гепатит В з тяжким перебігом ( $60,25 \pm 1,14$  мкмоль/мл ер.). Встановлена пряма висока кореляційна залежність між рівнем МДА та активністю АлАТ; коефіцієнт кореляції дорівнює +0,76. Це дозволяє вважати, що основна кількість МДА надходить у кров із тканин печінки внаслідок цитолізу гепатоцитів з одного боку та неспроможності захисних протирадикальних систем організму з іншого.



Із особливостей механізмів компенсації і декомпенсації процесів пероксидного окиснення ліпідів у хворих на вірусні гепатити слід зазначити підвищення активності каталази, що перевищувала норму навіть при легкому перебігу на 48% і найбільше - у хворих на ВГВ. Це розцінювали як компенсаторну реакцію організму, оскільки каталаза забезпечує руйнування утвореного у ході супероксиддисмутазної реакції пероксиду водню.

Зареєстровано зниження активності ГП та вмісту Гл-SH у хворих на ВГ. Найнижчою активність цього ферменту була у пацієнтів з ВГС, а у хворих з ВГЕ вона знижувалась лише в 1,2 рази порівняно із здоровими особами. Недостатня активність ГП при наявності іонів змінної валентності може призвести до утворення нових вільних радикалів з ліпогідропероксидів та продовження ланцюга вільнорадикальних реакцій і, як наслідок, поглиблення деструктивних процесів в паренхімі печінки. Тобто, прослідковується прогресуюча недостатність антиоксидантного ферменту та метаболічних систем його відновлення внаслідок гіперліпопероксидації відповідно до тяжкості перебігу хвороби.

Зростання активності GST в більшій мірі зумовлено необхідністю знешкоджувати велику кількість ендогенних токсичних речовин, переважно білкової природи, які утворюються внаслідок реакцій ВРО ліпідів та білків біомембран. При цьому спостерігаються незворотні втрати відновленого глутатіону. Враховуючи те, що Гл-SH в нормі захищає від окиснення і зв'язує SH-групи мембранних білків, недостатність його поза клітиною сприяє порушенню цілісності і функціонування гепатоцитів. У пацієнтів з ВГА активність глутатіон-S-трансферази в сироватці крові була найнижчою ( $56,40 \pm 1,96$  нмоль/хв. на мг білка), тоді як у хворих на ВГС цей фермент суттєво підвищувався при всіх формах захворювання.

Варто уваги, що у хворих на вірусні гепатити А, В, С, Д, Е відбулися однонаправлені зміни процесів окиснення - дії окиснювачів підлягають як ліпіди, так і білки, а ступінь їх ураження відповідає тяжкості перебігу хвороби. Так, інтенсивність процесів окиснення ліпідів зростала від 2,3 рази при легкому перебігу до 3,9 рази при тяжкому, а інтенсивність окиснювального руйнування структури білків, процесів дезамінування - від 1,3 до 3 раз відповідно. Як бачимо, процеси пероксидного окиснення ліпідів виражені більш суттєво і посилюють окиснювальне руйнування

білків. Ймовірно, це пов'язано із здатністю продуктів ПОЛ утворювати ковалентні зв'язки з аміногрупами білків і тим самим додатково втягувати їх в процеси окиснення.

Відмічено, що ступінь накопичення СМ у плазмі крові хворих відповідав тяжкості хвороби, вираженості інтоксикаційного синдрому. Зміни були вірогідними у всіх групах хворих ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що процеси ОМБ впливають на рівень середніх молекул в плазмі крові хворих на вірусні гепатити - адже середні молекули є продуктами розпаду білків. Між показниками інтенсивності цих процесів існує прямопропорційна залежність. Збільшення руйнування білків в 1,3 рази навіть при легкому перебігу захворювання спричинило зростання рівня СМ на 15% (до  $0,284 \pm 0,012$  у.о.). При середньотяжкому і тяжкому перебігах хвороби ці зміни були більш суттєвими (інтенсивність процесу ОМБ зросла в 3 рази, накопичення в плазмі крові нуклеотидів збільшилось до  $0,324 \pm 0,014$  у.о., а ароматичних амінокислот - до  $0,320 \pm 0,013$  у.о.), не залежали від типу вірусу, що спричинив розвиток гепатиту, і визначалися глибиною функціональних зрушень печінки, ступенем відновлення її дезінтоксикаційної функції.

Таким чином, у хворих на ВГ з різними етіологічними варіантами відбуваються однонаправлені зрушення окисно-відновного гомеостазу, що обґрунтовує необхідність його корекції з використанням антиоксидантних препаратів. Нами було проведено клініко-лабораторне дослідження ефективності впливу комплексного лікування із застосуванням альфа-токоферолу і настоянки арніки гірської на показники ОМБ, ПОЛ і активності антиоксидантної системи у хворих на гепатити А, В, С, Д, Е.

Для цього було сформовано три групи. Перша (50 осіб - із них хворих на ВГА - 16, на ВГВ - 14, на ВГС - 12, на ВГД - 3 і на ВГЕ - 6 осіб) - отримувала загальноприйнятту терапію, друга група (40 осіб - із них хворих на ВГА - 12, на ВГВ - 12, на ВГС - 10, на ВГД - 2, на ВГЕ - 4 особи) - на фоні базисної терапії з першого дня лікування в стаціонарі приймала альфа-токоферолу ацетат з розрахунку 200 мг на добу впродовж 18-21 дня. Третій групі (91 особа - із них хворих на ВГА - 29, на ВГВ - 25, на ВГС - 21, на ВГД - 6, на ВГЕ - 10 осіб) додатково призначали комбіновану антиоксидантну терапію - альфа-токоферол по 200 мг на добу впродовж трьох тижнів та, починаючи з 10 -14 дня лікування, настоянку арніки гірської по 30 крапель тричі на день упродовж двох тижнів.

Зміни, які реєструвались у обстежених осіб, співставлялись за тяжкістю перебігу хвороби і типом вірусного гепатиту.

Показники окиснювальної модифікації білків виявилися найбільш інформативними стосовно стабілізації процесів окиснення білків під впливом альфа-токоферолу та настоянки арніки гірської. Порівняння отриманих даних свідчить про лікувальний ефект вищезазначеної антиоксидантної терапії, оскільки процес деструкції білків у реконвалесцентів, що лікувалися антиоксидантними препаратами альфа-токоферолом та настоянкою арніки гірської, виявився на 20,9% нижчим, ніж при базисному лікуванні. У пацієнтів, що отримували тільки альфа-токоферолу ацетат, показник стану окиснювального руйнування білків в плазмі крові зменшився в 1,4 рази. Це обумовлено здатністю вітаміну Е акцептувати супероксидний аніон-радикал, взаємодіяти з гідроксильним радикалом, “гасити” синглетний кисень, тобто, зменшувати негативний вплив АФК на мембрани гепатоцитів. Але при взаємодії  $\alpha$ -токоферолу із активними формами кисню радикал токоферолу малоактивний і тому здатний взаємодіяти із вільними радикалами та продовжувати процеси окиснення. На наш погляд, саме це пояснює відставання нормалізації процесів окиснювальної модифікації білків у хворих другої групи в періоді реконвалесценції - показники окиснювального руйнування білків на 14,9% у них були вищі, ніж в третій групі. Включення настоянки арніки гірської сприяє відновленню молекули альфа-токоферолу і його антиоксидантної активності, обмежує проникнення АФК у гідрофобний шар мембрани і тим самим призводить до гальмування процесів деструкції білків.

Встановлено, що концентрація МДА в еритроцитах крові після тритижневого курсу лікування АО препаратами наближалась до показників у здорових осіб при легкому та середньотяжкому перебігах хвороби ( $p \geq 0,05$ ). При ВГ з тяжким перебігом під впливом альфа-токоферолу та настоянки арніки гірської цей показник зазнав суттєвих змін і вірогідно був нижчий ( $19,21 \pm 0,98$  мкмоль/мл еритроцитів) ( $p < 0,05$ ) порівняно з першою групою ( $23,85 \pm 1,12$  мкмоль/мл еритроцитів) ( $p < 0,05$ ), але залишався вищим, ніж у здорових осіб ( $15,6 \pm 0,97$  мкмоль/мл еритроцитів). Так, в першій групі пацієнтів на момент виписки з стаціонару концентрація МДА в еритроцитах крові залишалась найбільш підвищеною у хворих з тяжкими формами ВГВ ( $25,43 \pm 1,15$  мкмоль/мл ер.) та ВГС ( $26,14 \pm 1,15$  мкмоль/мл ер.), тоді як у

пацієнтів, що отримували комбіновану антиоксидантну терапію, вміст МДА був нижчим – дорівнював при ВГВ  $19,49 \pm 0,98$  мкмоль/мл ер., а при ВГС  $20,07 \pm 1,09$  мкмоль/мл ер. Слід зазначити, що у хворих з ВГА та ВГЕ показники ПОЛ скоріше наближалися до фізіологічних величин, ніж при інших типах вірусних гепатитів. Однак, статистично достовірних відмінностей ми не спостерігали ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Рис. 1 Динаміка змін показників окиснювальної модифікації білків та пероксидного окиснення ліпідів під впливом лікування.

На наш погляд, таке зниження вмісту малонового діальдегіду пояснюється взаємопотенціюючою дією альфа-токоферолу та настоянки арніки гірської. Антиоксидантний вплив їх є наслідком сумованої дії фенольних сполук настоянки арніки гірської та молекули токоферолу, яка стимулює активність цитохрому Р-450, пролонгує і посилює дію фенольних сполук.

Це припущення підтверджується і тим, що при середньотяжкому та тяжкому перебігах хвороби концентрація малонового діальдегіду в еритроцитах крові у пацієнтів, які вживали тільки альфа-токоферолу ацетат, в середньому була на 15,7% вищою, ніж у третій групі і на 41% вищою, ніж у здорових осіб.

Таким чином, в процесі лікування альфа-токоферолом та настоянкою арніки гірської спостерігалася позитивна динаміка щодо зменшення інтенсивності процесів окиснення як ліпідів, так і білків. Так, при легкому перебігу ВГ концентрація МДА знизилась на 52,7%, а показники ОМБ - на 24,5% ( $p < 0,05$ ), при середньотяжкому перебігу - на 60% і на 32,3% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з тяжким перебігом хвороби рівень МДА зменшився на 67,1%, а ОМБ - на 58,8% ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів третьої групи вже з 10-14 дня лікування альфа-токоферолом спостерігалось підвищення вмісту відновленого глутатіону. Включення в комплексне лікування з  $\alpha$ -токоферолом настоянки арніки гірської призвело до підвищення антиоксидантних властивостей крові, і перед випискою із стаціонару достовірних відмінностей в їх показниках між реконвалесцентами та здоровими особами не було. В

групі, що отримувала тільки альфа-токоферолу ацетат, рівень відновленого глутатіону був в середньому на 4% нижчий порівняно з третьою групою, хоча і збільшився в 1,4 рази порівняно з цим показником до початку лікування.

Співставлення динаміки змін цього показника у обстежених хворих з різними щодо тяжкості перебігу та етіології гепатитами показали, що у пацієнтів з ВГС першої та другої груп вміст відновленого глутатіону при всіх формах тяжкості в норму вважався повільніше, ніж у хворих з іншими типами вірусних гепатитів. Встановлено, що у хворих на ВГС третьої групи на момент виписки не було достовірних відмінностей вмісту глутатіону від хворих з іншими типами гепатитів ( $p > 0,05$ ).

Це дає можливість зробити припущення, що флавоноїди, які містяться в суцвіттях арніки гірської у значній кількості, прямо впливають на гепатоцити, зміцнюючи їх мембрани, і потенціюють дію альфа-токоферолу ацетату. Нормалізацію вмісту відновленого глутатіону можна вважати одним із показників зменшення процесів деструкції, згасання інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів.

Особливо ефективним виявився вплив поєднаного використання альфа-токоферолу та настоянки арніки гірської на активність каталази у крові хворих на ВГ, однак динаміка змін її не залежала від типу вірусу, що спричинив розвиток хвороби. Це свідчить про неспецифічність і універсальність дії антиоксидантних препаратів. У період реконвалесценції активність каталази в крові хворих основної групи наближалась до нормальних величин, а в першій групі була вищою в 1,3 рази, ніж у здорових осіб. Порівняння ефективності дії комбінованої антиоксидантної терапії з дією тільки альфа-токоферолу свідчить про недостатній вплив останнього на нормалізацію активності каталази. В періоді реконвалесценції цей показник у пацієнтів другої групи був на 17,6% вищим, ніж в третій групі ( $p < 0,05$ ).

Під впливом альфа-токоферолу та настоянки арніки гірської зростала активність глутатіонпероксидази в 1,6 рази, а у пацієнтів, що не отримували АО терапію, нормалізація її активності відставала від клінічних ознак зворотного розвитку хвороби. Зміни активності глутатіонпероксидази в еритроцитах крові пацієнтів, що отримували тільки альфа-токоферол, проходили повільніше. При середньотяжкій і тяжкій формах вірусних гепатитів цей показник збільшився лише в 1,3 рази і становив відповідно  $221,31 \pm 15,04$  і  $242,67 \pm 15,86$  нмоль Г-S-S-Г/хв. на г Hb ( $p < 0,05$ ).

Проведені дослідження показали, що у хворих на ВГС до початку лікування показник активності ГП достовірно відрізнявся від показників у пацієнтів з ВГА. Під впливом лікування настоянкою арніки гірської та альфа-токоферол ацетатом відбулася нормалізація цього показника як у хворих з ВГА, так і з ВГС. Достовірних відмінностей між цими групами не виявлено.

Вважаємо, що кращий лікувальний ефект від поєднаного застосування вищезазначених антиоксидантних препаратів зумовлений наявністю в настоянці арніки гірської великої кількості мікроелементів, зокрема селену, який, як відомо, є зберігаючим чинником альфа-токоферолу.

В плазмі та еритроцитах крові хворих, які отримували загальноприйняте лікування, активність глутатіон - S - трансферази зменшилась в середньому на 11,6% порівняно з показниками до лікування, але і на час виписки при середньотяжкому та тяжкому перебігах хвороби зберігалася статистично достовірно підвищена її активність (порівняно із здоровими особами).

Порівняння змін даного показника щодо типу вірусного гепатиту показало, що в сироватці крові хворих на ВГА активність GST зазнавала найбільш суттєвих змін – перед випискою при середньотяжкому перебігу хвороби цей показник дорівнював  $50,20 \pm 1,26$  нмоль/хв. на мг білка сироватки, тоді як у пацієнтів з ВГС активність GST була дещо вищою –  $55,60 \pm 1,84$  нмоль/хв. на мг білка сироватки. Однак, статистично достовірних відмінностей стосовно активності цього ферменту при різних за етіологією та тяжкістю перебігу хвороби не спостерігалось. Таким чином, незважаючи на сприятливі зсуви активності глутатіон - S - трансферази як у сироватці, так і в еритроцитах крові, нормалізації її функціонування не відмічалось. Ймовірно, це пов'язано із зниженням синтезу глутатіону та процесів його відновлення з окиснених форм. В групі, що отримувала тільки альфа-токоферолу ацетат, прослідковувалась чітка тенденція до нормалізації активності глутатіон-S-трансферази як у сироватці, так і в еритроцитах крові. У лікованих  $\alpha$ -токоферолом та настоянкою арніки гірської до цього ж часу зберігалися зміни, порівняно з нормою, лише при тяжкому перебігу хвороби. Це пояснюється тим, що арніка гірська має здатність відновлювати тіолові групи білків, глутатіону, стимулювати синтез нуклеїнових кислот, покращувати обмін глутатіону,

сприяти відновленню його з окиснених форм в печінці, а, значить, і знижувати активність глутатіон-S-трансферази.

Позитивна патогенетична дія поєднаного використання альфа-токоферолу і настоянки арніки гірської проявлялася також на активності АлАТ. На день виписки у 91,3% хворих третьої групи активність АлАТ досягла меж норми. Це свідчить про більш раннє відновлення структури гепатоцитів. У пацієнтів першої групи при середньотяжкому та тяжкому перебігу хвороби АлАТ перевищувала норму на 25%, а у хворих, що приймали альфа-токоферолу ацетат, її активність зменшувалась до  $0,97 \pm 0,09$  ммоль/мл за год. при середньотяжкому перебігу хвороби і до  $1,19 \pm 0,12$  ммоль/мл за год. при тяжкій формі вірусних гепатитів ( $p < 0,05$ ), проте повної нормалізації показника не відбувалося.

Під впливом альфа-токоферолу та настоянки арніки гірської покращилась білковосинтетична функція печінки. Якщо в розпалі хвороби у пацієнтів всіх груп спостерігалось підвищення показників тимолової проби залежно від ступеня тяжкості хвороби, то після лікування антиоксидантними препаратами ці показники істотно знижувались ( $p \leq 0,05$ ) як у пацієнтів з легкою, так і з середньотяжкою та тяжкою формами вірусних гепатитів. Однак, на час виписки з стаціонару повна нормалізація відбувалася тільки у хворих з легким перебігом хвороби.

Показники сулемової проби при лікуванні альфа-токоферолом і настоянкою арніки гірської нормалізувались навіть при середньотяжкій та тяжкій формі ВГ і становили відповідно  $1,91 \pm 0,06$  і  $2,04 \pm 0,07$  ( $p \leq 0,05$ ). У групі, що отримувала тільки альфа-токоферол, нормалізація цього показника відбувалася лише при легких формах вірусних гепатитів, а при середньотяжкій і тяжкій сулемова проба залишалася на 9% нижчою, ніж в третій групі ( $p < 0,05$ ), і становила відповідно  $1,82 \pm 0,07$  та  $1,84 \pm 0,08$ .

Застосування альфа-токоферолу і настоянки арніки гірської знижувало процеси фрагментації і денатурації білків, їх розпад і утворення СМ. Вважаємо, що такий ефект обумовлений здатністю вищезазначених препаратів зменшувати гіпоксію в гепатоцитах, покращувати метаболізм в них, і, як наслідок, сприяти прискоренню строків одужання і зникненню інтоксикації. Це підтверджується результатами досліджень. Рівень СМ знизився після лікування в середньому на 13%.

Визначення рівня середніх молекул в плазмі крові у хворих на вірусні гепатити дозволяє оцінити ступінь ендотоксикозу, прогнозувати перебіг захворювання і його тяжкість, вибрати адекватний спосіб лікування.

Проведені дослідження показали, що у хворих на вірусні гепатити А, В, С, Д, Е включення  $\alpha$ -токоферолу ацетату та настоянки арніки гірської в базисну терапію сприяє зменшенню пошкоджуючої дії вірусу на гепатоцити, істотно впливає на зниження процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, посилення функціонування ферментативних захисних протирадикальних систем, прискорення строків одужання на 1-3 дні, стимулює репаративні процеси в печінці.

## ВИСНОВКИ

- 1.** При гепатитах А, В, С, Д, Е виникають значні порушення білкового обміну, який характеризується підвищенням процесів окиснювальної модифікації білків плазми крові (ОМБ). Вони не мають чіткої залежності від типу вірусу, що спричинив виникнення хвороби. Зміни показників ОМБ залежать тільки від тяжкості перебігу: при легкому перебігу її інтенсивність зростала на 33,6%, при середньотяжкому - на 73% більше, ніж у здорових осіб, при тяжкому перебігу - в 3 рази.
- 2.** Гепатити А, В, С, Д, Е супроводжуються інтенсифікацією процесів пероксидного окиснення ліпідів відповідно до тяжкості перебігу хвороби, що підтверджується збільшенням концентрації малонового діальдегіду в еритроцитах крові в 2,3-3,9 рази. Суттєвими чинниками, які призводять до декомпенсації механізмів протирадикального захисту, є зниження вмісту глутатіону відновленого в еритроцитах до  $0,86 \pm 0,04$  (мкмоль/мл еритроцитів) та активності глутатіонпероксидази до  $119,83 \pm 16,57$  (нмоль Г-S-S-Г/хв. на г Hb).
- 3.** У хворих на вірусні гепатити мало місце істотне підвищення рівня пептидів середньої маси в плазмі крові, який перевищував показники у здорових осіб при легкому перебігу на 16,9%, при середньотяжкому - на 23%, при тяжкому - на 44,3%. Ступінь змін вмісту СМ та їх характер відповідали тяжкості перебігу хвороби і вираженості інтоксикаційного синдрому.



4. Застосування альфа-токоферол ацетату в дозі 200 мг на добу впродовж трьох тижнів та настоянки арніки гірської з розрахунку по 30 крапель тричі на день упродовж двох тижнів в комплексі з базисною терапією позитивно впливають на стан окисно-антиоксидантної системи, забезпечуючи прискорення строків одужання на 1-3 дні, зниження інтенсивності процесів ОМБ на 20,9%, зменшення концентрації малонового діальдегіду до  $19,21 \pm 0,98$  (мкмоль/мл еритроцитів), нормалізації вмісту відновленого глутатіону та активності каталази і глутатіон-S-трансферази, зростання в 1,6 рази активності глутатіонпероксидази.

5. Дослідження в динаміці стану показників окисно-відновних процесів - окиснювальної модифікації білків, пероксидного окиснення ліпідів, функціонування антиоксидантної системи - можуть служити додатковими критеріями визначення тяжкості перебігу вірусних гепатитів та ступеня відновлення функції печінки.

#### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Мироник О.В. Механізм дії та практичне застосування антиоксидантів рослинного походження // Інфекційні хвороби. – 1999. - №1. – С. 55-58.
2. Мироник О.В. Вплив арніки гірської на пероксидне окислення ліпідів у хворих на вірусні гепатити С, Д, Е // Буковинський Медичний Вісник. - 1998. - №1. - С. 43-47.
3. Мироник О.В. Середні молекули, як показник ендогенної інтоксикації у хворих на вірусний гепатит В // Буковинський Медичний Вісник. - 1998. - №2. - С. 85-87.
4. Мироник О.В. Вплив комплексної антиоксидантної терапії на окисно-відновні процеси у хворих на вірусний гепатит В // Буковинський Медичний Вісник. – 1998. - №4. – С. 55-59.
5. Мироник О.В., Сокол А.М. Порівняння інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків у хворих на вірусні гепатити А і В // Буковинський Медичний Вісник. – 1999. – №2. – С.70-74.
6. Мироник О.В., Мещишен І.Ф., Сокол А.М. Окислювальна модифікація білків як один із патогенетичних механізмів розвитку вірусних гепатитів // Вісник Наукових Досліджень. – 1999. - №1. – С.89-90.

7. Мироник О.В., Мещишен І.Ф., Сокол А.М. Процеси пероксидного окислення ліпідів при різних патологічних станах //ХИСТ. - 1997. - В. 1. - С. 225-230.
8. Мироник О.В. Оцінка стану показників оксидно-антиоксидантної системи у хворих на вірусний гепатит А залежно від методу лікування //Тези доповідей II Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. - Тернопіль: Укрмедкнига. - 1998. - С. 210-211.
9. Мироник О.В. Вплив арніки гірської на перебіг вірусних гепатитів //Матеріали науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів України "Нове в діагностиці та лікуванні вірусних хвороб". - Суми-Тернопіль. - 1997. - С. 26-27.
10. Мироник О.В. Інтоксикаційний синдром у хворих на вірусні гепатити різної етіології //Матеріали V з'їзду інфекціоністів України " Актуальні питання клінічної інфектології " - Тернопіль: Укрмедкнига. - 1998. – С. 55-56.

#### АНОТАЦІЯ

Мироник О.В. Настоянка арніки гірської та альфа-токоферолу ацетат в комплексному лікуванні хворих на вірусні гепатити різної етіології.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 - інфекційні хвороби. – Науково-дослідний інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського МОЗ України, Київ, 1999.

Робота містить порівняльну оцінку ефективності застосування комбінованої антиоксидантної терапії – настоянки арніки гірської та альфа-токоферол ацетату при лікуванні хворих на вірусні гепатити А, В, С, Д, Е. В дисертації використано новий метод оцінки стану окисно-відновних процесів, який ґрунтується на визначенні ступеня окиснювальної модифікації білків.

Встановлено, що залежно від тяжкості захворювання у пацієнтів підвищуються показники пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків, знижується антиоксидантний захист організму, детоксикаційна функція печінки.

Застосування настоянки арніки гірської та альфа-токоферол ацетату у хворих на вірусні гепатити А, В, С, Д, Е відновлює динамічну рівновагу між інтенсивністю процесів окиснення ліпідів та білків і антиоксидантною системою, прискорює нормалізацію клініко-біохімічних порушень, зменшує частоту залишкових проявів.

**Ключові слова:** вірусний гепатит, пероксидне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків, антиоксидантна система, середні молекули, альфа-токоферолу ацетат, настоянка арніки гірської.

#### АННОТАЦІЯ

Мироник Е.В. Настойка арники горной и альфа-токоферола ацетат в комплексном лечении больных вирусными гепатитами разной этиологии. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13. – Инфекционные болезни. – Научно-исследовательский институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского МОЗ Украины, Киев, 1999.

Работа базируется на клинико-биохимическом наблюдении, исследовании и лечении 181 больного вирусными гепатитами разной этиологии (в том числе, вирусным гепатитом А – 57, вирусным гепатитом В – 51, вирусным гепатитом С – 42, вирусным гепатитом Д – 11, вирусным гепатитом Е – 20 пациентов). Полученные результаты лабораторных исследований сравнивали с показателями 40 практически здоровых лиц (доноров). Исследование включало изучение в динамике заболевания процессов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков, активности антиоксидантной системы и содержания средних молекул в плазме крови больных вирусными гепатитами А, В, С, Д, Е. Установлено, что в зависимости от тяжести течения болезни у пациентов повышаются показатели перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков, снижаются антиоксидантная защита организма и детоксикационная функция печени. В диссертации впервые использован метод оценки окислительно-восстановительных процессов, основанный на определении окислительной модификации белков, который позволяет определить степень нарушения структуры белков и обосновать лечение препаратами антиоксидантной группы. Установлена взаимосвязь между процессами окислительной модификации белков и активностью фермента АлАТ, уровнем непрямого билирубина и фибриногена, содержанием молекул средней массы.

Разработан и предложен метод лечения больных вирусными гепатитами с использованием на фоне базисной терапии комбинации антиоксидантных препаратов – настойки арники горной и альфа-токоферола ацетата, высокая эффективность которых обоснована теоретически и подтверждена практически. Данный метод позволил повысить качество лечения больных вирусными гепатитами А, В, С, Д, Е за счет восстановления динамического равновесия между интенсивностью процессов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков и антиоксидантной системой. Показатели функционального состояния печени и клинические данные свидетельствуют о положительном эффекте предложенной терапии. Использование настойки арники горной и альфа-токоферола ацетата ускорило нормализацию клинических проявлений болезни, уменьшило частоту остаточных явлений, улучшило детоксикационную функцию печени.

Предлагаемые лечебные препараты и методика их использования доступны, имеют широкий спектр действия, позволяют достичь выраженного клинического эффекта и предупредить переход заболевания в хроническую форму.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, антиоксидантная система, средние молекулы, альфа-токоферола ацетат, настойка арники горной.

#### ANNOTATION

Myronyk O.V. The Tincture of Mountain Arnica and  $\alpha$ -Tocopherol acetate in Multimodality Treatment of Patients Afflicted with Viral Hepatitis of Diverse Etiology. – Manuscript.

Thesis for a candidate's degree by speciality 14.01.13. – Infectivus Diseases. – Z.V.

Gromashevskiy Research Institute of Epidemiology and Infectious Diseases MPH of Ukraine, Kyiv, 1999.

The research deals with a comparative assessment of the efficacy of using a combined anti-oxidant therapy – a mountain arnica tincture and  $\alpha$ -tocopherol acetate, while treating patients with viral hepatitis A, B, C, D, E. A highly new method of the state of oxidative-reducing processes based on the determination of the degree of protein oxidative modification is used in the dissertation.

It has been established that the indices of lipid peroxidation and protein oxidation modification are elevated while the organism's antioxidant defence and detoxicating function of the liver are decreased.

The use of the tincture of mountain arnica and  $\alpha$ -tocopherol acetate in patients with viral hepatitis A, B, C, D, E restores dynamic equilibrium between the intensity of the processes of lipid and protein oxidation and the antioxidant system, accelerates the normalization of clinico-biochemical disorders, decreases the frequency of residual manifestations.

**Key words:** viral hepatitis, lipid peroxidation, protein oxidative modification, antioxidant system, medium molecules,  $\alpha$ -tocopherol acetate, mountain arnica tincture.