

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.36-002.12-092:612.115:612.015.3

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СТАНУ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В

Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, Н.В. Верба

Одеський національний медичний університет

Ключові слова: перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, тромбоцитарна ланка гемостазу, гострий гепатит В.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ В

Е.В. Никитин, К.Л. Серветский, Н.В. Верба

В статье описаны особенности функционирования системы ПОЛ/АОС у больных острым гепатитом В в зависимости от периода и тяжести заболевания, а также влияние процессов свободнорадикального окисления на показатели тромбоцитарного звена гемостаза и их коррекция.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, тромбоцитарное звено гемостаза, острый гепатит В.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PATHOGENETIC LIPID PEROXIDATION CONDITION AND ENZYMATIC ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B

E.V. Nikitin, K.L. Servetsky, N.V. Verba

Peculiarities of functioning of lipid peroxidation and antioxidant systems in patients with acute hepatitis B depending on the period and severity of the disease, as well as influence of free-radical oxidation processes on the indexes of thrombocyte link of hemostasis and their correction have been described in the article

Key words: lipid peroxidation, antioxidant system, thrombocyte link of hemostasis, acute hepatitis B.

Вступ. Проблема вірусних гепатитів і досі залишається однією з найбільш актуальних в інфектології. Глибоко досліджується етіологія, епідеміологія, клініка гепатитів, проте, до нинішнього часу мало вивчений їх патогенез, зокрема механізм цитолізу гепатоцитів.

Вкрай недостатньо вивчені стан системи ПОЛ/АОС, який має важливе значення для функціонування та збереження структури гепатоцитів [1, 3, 8, 10, 16], та взаємозв'язок цієї системи з гемостазом [2, 4, 5, 7, 10, 11, 13]. Є лише поодинокі роботи, в яких розглядаються деякі порушення у функціонуванні цих систем при гепатитах [6, 9, 12, 14, 15]. Не розроблені методи терапії, що здатні захистити печінкову клітину від пошкоджуючих факторів.

Мета дослідження – вивчити особливості процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи (АОС) у хворих на гострий гепатит В (ГГВ) та їх зв'язок зі станом структури та функції гепатоцитів, а також із гемостазом. На основі отриманих даних удосконалити методи лікування.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 440 хворих на ГГВ (200 жінок та 240 чоловіків). Всі хворі розподілялися за віком таким чином: молодий – 182, середній – 220, похилий – 38. Діагноз ГГВ підтверджували виявленням DNA HBV методом ПЛР, HBsAg, HDeAg, anti-HBe імуноферментним методом. Забір крові для спеціальних досліджень здійснювали при госпіталізації хворих, у період розпаду хвороби та перед виписуванням. У

динаміці хвороби досліджували показники ПОЛ, активність ферментів АОС; визначали коагулографічні тести, досліджували стан тромбоцитарної ланки гемостазу.

Контрольну групу для порівняння показників ПОЛ/АОС склали 40 практично здорових осіб та 30 – для коагулографічних даних та показників тромбоцитарної ланки гемостазу.

З метою зниження інтенсивності ПОЛ 30 хворим з середньотяжким перебігом ГГВ до стандартної патогенетичної терапії додавали 10%-ий настій астрагала шерстистоквіткового протягом 20 днів. Контролем ефективності лікування були дані, отримані при обстеженні 60 хворих із середньотяжким перебігом ГГВ, яким настій астрагала не призначали. При цьому досліджувалися загальноприйняті показники, що характеризують клініку хвороби та повноту одужання, динаміку основних показників ПОЛ, АОС та гемостазу. Отримані дані опрацьовувалися методом двофакторного дисперсійного аналізу.

Дослідження показників ПОЛ та АОС здійснювали у сироватці крові та в попередньо відмитих і гемолізованих еритроцитах. Активність СОД визначали спектрофотометричним методом (Fried, 1973), каталазну активність оцінювали по швидкості руйнування перекису водню (Holmes, Masters). Глутатіонредуктазну активність (ГР) визначали за методом А.М. Герасимова та співав. (1976). Визначення активності глутатіонпероксидази до перекису водню (ГП1) та гідроперекису трибути-

лу (ГП2) проводили за методом D.E. Paqlia, W.N. Valentine (1967), активність глутатіон-S-трансферази до 1-SI-2-4-динітробензолу визначали методом W.H. Nabilqetal. (1974). Кількість відновленого глутатіону (GSH) досліджували за методом Ф.Є. Прохорової (1982). Визначення активності глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (Г-6-ФДГ) здійснювали за методом Є.Ф. Путиліної та С.Д. Зоїдзе (1982). Кількість дієнових кон'югатів (ДК) визначали методом І.Д. Стальної (1977), малонового діальдегіду (МДА) – за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою (І.Д. Стальна, Т.Г. Гаришвілі, 1977).

Агрегаційну функцію тромбоцитів досліджували на експериментальному агрегометрі фірми «Червоногвардієць». Для цього використовували

метод, запропонований В.П. Балуда в модифікації В.А. Люсова та співав. (1976). Графічну криву записували за допомогою самописця КСП-4.

Результати та їх обговорення

При вивченні інтенсивності процесів ПОЛ у хворих на ГГВ нами встановлені істотні зміни концентрації МДА і ДК у крові хворих, що залежали від періоду та тяжкості перебігу хвороби (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, вже при легкому перебігу ГГВ на початку жовтяничного періоду мало місце статистично достовірне підвищення концентрації ДК у еритроцитах і сироватці крові. До 10-15 дня, від початку жовтяничного періоду, на фоні зниження жовтяниці спостерігалось зменшення концентрації ДК у крові хворих.

Таблиця 1.

КОНЦЕНТРАЦІЯ ДК І МДА В ЕРИТРОЦИТАХ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГГВ

Показники		n	ДК		МДА	
			еритроцити, нмоль/л ер. зав.	сироватка, нмоль/л сир.	еритроцити, нмоль/л ер. зав.	сироватка, нмоль/л сир.
Тяжкість хвороби			X±m	X±m	X±m	X±m
Здорові		40	4,57±0,0084	11,77±0,282	142,0±4,28	240,3±3,97
ВГ легкий перебіг	1	50	5,25±0,153*	14,07±0,452*	174,6±8,825*	296,4±9,04*
	2	50	5,06±0,165*	13,04±0,563*	157,8±10,38*	296,4±7,69*
	3	50	4,83±0,137	12,71±0,515	148,7±8,01	253,9±7,74
ВГ середньої тяжкості	1	60	6,31±0,166*	17,08±0,466*	229,9±9,00*	441,1±9,19*
	2	60	5,91±0,168*	15,73±0,416*	217,2±23,58*	362,1±14,54*
	3	60	5,30±0,142*	14,2±0,460*	157,3±7,44*	350,6±9,76*
ВГ тяжкий перебіг	1	60	4,31±0,130	11,34±0,436*	233,6±6,49*	433,3±6,76*
	2	60	14,46±0,127*	39,61±0,578*	393,4±10,01*	720,2±7,87*
	3	60	6,13±0,127	15,55±0,508*	197,9±7,88*	354,1±8,19*

Примітка:

1 – у період наростання хвороби

2 – у період розпалу

3 – у період реконвалесценції

* - різниця достовірна, порівняно з контрольною групою.

В період реконвалесценції на фоні нормалізації концентрації білірубину в сироватці крові рівень ДК в еритроцитах відповідав даним у донорів. У сироватці крові концентрація ДК де-що перевищувала його показники в осіб контрольної групи.

Аналогічна картина спостерігалася і в динаміці змін МДА. На початку жовтяничного періоду при легкому перебігу ГГВ встановлено помірне підвищення концентрації МДА в еритроцитах і сироватці крові хворих. У період розпалу хвороби мало місце деяке зниження його концентрації як в еритроцитах, так і в сироватці крові. У період реконвалесценції при легкому перебігу ГГВ, з повною нормалізацією пігментного обміну та значним зниженням активності АлАТ ($0,9 \pm 0,12$ ммоль/л. год), спостерігалася нормалізація концентрації МДА в еритроцитах і в сироватці крові.

У хворих з середньотяжким перебігом ГГВ спостерігалася більш значне підвищення концентрації ДК і МДА у крові. На початку жовтяничного періоду рівень ДК в еритроцитах складав $6,31 \pm 0,166$ нмоль/л ер. зв. ($P < 0,05$); в сироватці – $17,08 \pm 0,466$ нмоль/л сир. ($P < 0,05$). У період розпалу концентрація ДК в крові хворих залишалася досить високою. Повної нормалізації концентрації не встановлено і при виписуванні хворих зі стаціонару. Зміни МДА в крові хворих були аналогічними.

Слід відзначити, що у хворих з високими показниками концентрації продуктів ПОЛ спостерігалася адинамія, диспепсичні розлади, бу-

ли високими показники концентрації білірубину у сироватці крові. При виписуванні хворих зі стаціонару концентрація продуктів ПОЛ у крові цих пацієнтів мала тенденцію до нормалізації, проте, у частини хворих рівень продуктів ПОЛ у крові залишався підвищеним. У цих же хворих спостерігалася більш висока активність аланінамінотрансферази (АлАТ) й аспартатамінотрансферази (АсАТ), що свідчить про незавершеність патологічного процесу в печінці.

При тяжкому перебігу ГГВ у період розпалу хвороби концентрація продуктів ПОЛ у крові була особливо високою. Клінічно у цих хворих спостерігалася адинамія, диспепсичні розлади, ознаки дисфункції печінки, сенсорна пригніченість на фоні високої концентрації білірубину у сироватці крові, досить високої активності АлАТ та АсАТ – свідків деструктивних процесів у печінці. У період реконвалесценції концентрація продуктів ПОЛ залишалася підвищеною у більшості хворих цієї групи. Поряд з цим, у хворих з тяжким перебігом ГГВ при виписуванні зі стаціонару залишалася підвищеною активність АлАТ, АсАТ ($1,4 \pm 0,6$ і $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л. год.), концентрація білірубину ($23,7 \pm 31,8$ мкмоль/л).

У хворих з фульмінантними формами ГГВ нами встановлені неоднозначні зміни концентрації продуктів ПОЛ в еритроцитах та сироватці крові.

Так, у хворих з ознаками прекоми I-II на фоні різко виражених ознак інтоксикації (адинамія, сплутаність сві-

домості, порушення формули сну, нудота, блювота, підвищені сухожилкові рефлекси та ін.) та інтенсивної жовтяниці, спостерігалось значне зниження концентрації ДК. Вона складала $3,955 \pm 0,5783$ нмоль/ер. зависі в еритроцитах та $8,711 \pm 0,5981$ нмоль/л в сироватці крові при їх концентрації у тяжкохворих без ознак гострої печінкової енцефалопатії (ГПЕ) ($14,461 \pm 0,1263$ і $39,613 \pm 0,5783$ нмоль відповідно; $P < 0,05$). Концентрація МДА у хворих із ознаками прекоми I-II також була нижчою і в еритроцитах, і у сироватці крові, порівняно з її рівнем у тяжкохворих без ознак ГПЕ, однак, значно перевищувала його рівень у здорових. У хворих з ознаками глибокої коми ДК продовжував знижуватися, а МДА знову зростав.

Таке, здавалося б парадоксальне явище може бути обумовлене, на думку Н.І. Нісевич та В.Ф. Учайкіна (1977, 1982), виснаженням фосфоліпідного субстрату в клітинних мембранах уражених органів і систем. Вторинне зростання МДА може бути пов'язане із залученням у патологічний процес інших тканин організму, що до цього не піддалися агресії [2, 8, 10, 11, 12].

Таким чином, встановлена чітка пряма залежність між ступенем підвищення концентрації ДК і МДА у крові хворих і тяжкістю перебігу ГГВ та періодом хвороби.

Висока активність АЛАТ з активацією ПОЛ у хворих на ГГВ свідчить про їх участь в окисленні біомембранних структурних компонентів, що сприяє порушенням архітектоніки мембран гепатоцитів з утворен-

ням міжмолекулярних ліпід-ліпідних, ліпід-білкових «зшивок» та зміні властивостей ліпідного матриксу, зниженню його текучості, підвищенню ригідності. Окислення продуктами ПОЛ жирнокислотних залишків фосфоліпідів порушує їх орієнтацію, в результаті чого з'являються пори в біологічних мембранах гепатоцитів [7, 8, 9]. Це призводить до підвищення пасивної проникності біомембран та зміни активності мембранозв'язаних ферментів, сприяючи, таким чином, порушенню обмінних процесів в ураженій клітині. Наше передбачення узгоджується з експериментальними та клінічними даними при інших патологічних процесах [3, 5, 19]. Поряд з цим, твердо встановлено, що діальдегіди, які утворюються в результаті розпаду гідроперекисів фосфоліпідів, взаємодіють з вільними аміногрупами мембранних білків, інактивують ці білки. Продукти ПОЛ здатні також окислювати сульфогідрильні групи активних центрів ферментів, що призводить до пригнічення їхньої функції [1, 2, 10, 19].

Отже, надмірна активація ПОЛ, що спостерігається у хворих на ГГВ, може бути однією з причин, що змінюють функцію та структуру клітин, перш за все печінки, а також інших органів і тканин та призвести до їхньої загибелі.

Про можливу участь процесів ВРО у порушенні обмінних процесів у гепатоциті та їх цитолітичний ефект свідчить також наявність прямої кореляційної залежності між концентрацією білірубіну в сироватці крові хворих та рівнем продуктів ПОЛ, та водночас

високою активністю АлАТ і АсАТ, що спостерігаються в період розпаду ГГВ.

Надмірне накопичення продуктів ПОЛ сприяє також зростанню ознак інтоксикації та подовженню її тривалості. Чим вища концентрація ДК і МДА у крові хворих, тим триваліше загальне нездужання, що клінічно проявляється зниженням апетиту, пригніченням емоційної сфери та іншими ознаками хвороби. Це підтверджує роль продуктів ПОЛ у формуванні симптомів ендогенної інтоксикації.

Різке збільшення рівня ВРО, на думку В.П. Дядик (1986), посилює ПОЛ у фосфоліпідах речовини мозку, викликаючи астенізацію, у тяжких випадках – енцефалопатію, підвищуючи проникність мембран нейронів для ендогенних токсинів, у тому числі й амміаку, збільшуючи, таким чином, їхню чутливість до токсичних речовин, що накопичуються в організмі хворих.

Гідроксильні групи, окислюючи жирнокислотні частки біомембран, збільшують їх проникність для іонів водню, калію, натрію, кальцію. Клітини втрачають структурні фрагменти, біологічно активні речовини. У біологічних мембранах з'являються дефектні канали, що призводить до розбалансування обмінних процесів, виходу з лізосом протеолітичних ферментів, що може, поряд з іншими факторами, призвести гепатоцит до лізису, а в окремих випадках – і до гострого масивного їх некрозу.

У фізіологічних умовах і при патологічних станах структура та функції біологічних мембран клітин регулюють-

ся інтенсивністю процесів ПОЛ/АОС. Інгібування ВРО в біологічних системах здійснюється двома шляхами. Перший – це ланцюг антиоксидантів глутатіон-аскорбат, що здійснює потік H^* від фонду НАДФ *H – НАД *H до токоферолу, що відновлює вільні радикали. Другий – це група ферментів, що здійснює елімінацію гідроперекису $ROOH$ та супероксидного аніон-радикалу (пероксидази та СОД). Обидва механізми захисту залежать від фонду донорів водню.

У даній роботі вперше у хворих на ГГВ вивчено стан ПОЛ/АОС як єдиного процесу. Отримані дані оцінювалися з урахуванням тяжкості та періоду хвороби (табл. 2).

У хворих з легким перебігом ГГВ у перші дні жовтяничного періоду в еритроцитах та у сироватці крові спостерігалось статистично вірогідне підвищення активності СОД.

У хворих з середньотяжким перебігом ГГВ на початку жовтяничного періоду активація СОД в еритроцитах та сироватці крові була більш суттєвою. Проте, в період розпаду хвороби активність ферменту в еритроцитах і в сироватці крові зменшувалася нижче даних у осіб контрольної групи. При тяжкому перебігу ГГВ активність СОД в еритроцитах була низькою протягом усього захворювання. Повного відновлення активності ферментів не спостерігалось і при виписуванні хворих зі стаціонару.

Вкрай низька активність СОД встановлена у хворих з фульмінантними формами ГГВ ($213,22 \pm 13,148$) МЕ/л ер. зависі, ($196,50 \pm 10,185$) МЕ/л в сироватці крові у хворих з ознаками

Таблиця 2

Активність СОД і каталази в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ

Показники		n	СОД		Каталаза	
			еритроцити, МЕ/л ер. зав	сироватка, МЕ/л сир	еритроцити, МЕ/л ер. зав	сироватка, МЕ/л сир
			X±m	X±m	X±m	X±m
Здорові		40	3,78±18,93	236,8±8,39	1040,5±21,21	823,4±17,6
ВГ легкий перебіг	1	50	451,1±7,66*	313,7±3,31*	1350,0±43,01*	926,1±32,13*
	2	50	424,3±8,92*	270,3±3,67*	1566,9±36,70*	1051,1±36,78*
	3	50	372,7±6,70	258,6±5,27	113,4±33,80	799,3±26,88
ВГ середньої тяжкості	1	60	507,2±8,08*	339,7±7,12*	1565,9±27,40*	1023,5±32,75*
	2	60	335,7±9,46*	203,5±4,43*	1773,5±34,48*	1241,8±24,84*
	3	60	374,8±8,05	245,7±8,48	1079,8±27,65	841,5±26,74
ВГ тяжкий перебіг	1	60	312,1±5,35*	303,2±8,41*	1938,4±39,27*	1292,4±3,23*
	2	60	250,8±7,39*	216,1±7,16*	2461,3±37,72*	1549,9±32,49*
	3	60	340,8±8,63	229,1±7,05	1170,4±32,22*	858,0±26,94

Примітка:

1 – у період наростання хвороби

2 – у період розпалу

3 – у період реконвалесценції

* - різниця достовірна, порівняно з контрольною групою.

прекоми (198,51±19,139) та відповідно у хворих з ознаками глибокої коми (169,87±14,506) ($P < 0,05$). Слід зазначити, що зниження активності СОД у крові хворих в період розпалу ГГВ відповідало максимальному підвищенню концентрації продуктів ПОЛ і тяжкості хвороби.

Зниження активності ферменту в період розпалу хвороби, особливо при тяжких і фульмінантних гепатитах, може бути пов'язане з виснаженням ферментної системи в результаті її тривалого надмірного напруження та сприяє надмірному посиленню процесів ПОЛ.

У хворих на ГГВ встановлені також виражені зміни активності каталази в еритроцитах та сироватці крові. Вони зводилися до значної активації ферменту в еритроцитах і в сироватці кро-

ві вже у перші дні жовтяничного періоду. Зростання активності ферменту спостерігалось і в період розпалу клінічних проявів хвороби, причому і на початку хвороби, і в період розпалу. Встановлена чітка пряма залежність його активності від ступеня тяжкості ГГВ. Висока активність ферменту в крові при всіх формах ГГВ протягом захворювання і досить значна його активація при тяжкому перебігу (особливо в період розпалу хвороби), свідчить про досить міцкі адаптивні можливості та значущість ферменту в підтримці ВРО на стаціонарному рівні. При злякисному перебігу ГГВ спостерігалася тенденція до зниження активності каталази як в еритроцитах, так і в сироватці крові хворих, що свідчило про вичерпання адаптивних можливостей цієї системи (табл. 2).

У хворих на гострі форми вірусного гепатиту В мали місце також порушення активності ферментів глутатіонової системи, що є основною протиперекисною ланкою внутрішньоклітинного захисту від пошкоджуючої дії продуктів ВРО.

Дані, отримані при обстеженні хворих на ГГВ, представлені в таблиці 3.

Як видно із таблиці 3, у хворих з легким, середньотяжким і тяжким перебігом ГГВ у перші дні жовтяничного періоду встановлена виражена активація ГП1 у сироватці крові й особливо – в еритроцитах. Встановлена чітка лінійна залежність активності ферменту від ступеня тяжкості хво-

Таблиця 3.

Активність Г-6-ФДГ, ГП1, ГП2, ГТ, GSH в еритроцитах та сироватці крові у хворих на ГГВ

Ферменти	Строки дослідження	Легка форма, X±m		Середньотяжка форма, X±m		Тяжка форма, X±m	
		еритроцити нмоль/1г Нб	сироватка, нмоль/1гр білка	еритроцити нмоль/1г Нб	сироватка, нмоль/1гр білка	еритроцити нмоль/1г Нб	сироватка, нмоль/1гр білка
ГП1	1	353,9±7,52	81,71±1,573	-	-	-	-
	2	428,0±8,31*	110,29±2,816*	462,5±8,02*	111,7±2,25*	548,04±7,97*	131,9±2,01*
	3	341,4±8,12	87,63±2,812	319,8±8,55*	72,9±2,79*	299,7±6,86*	74,6±2,62*
	4	357,1±6,70	83,42±2,982	334,3±8,41	80,5±3,03	337,3±6,75	83,1±1,93
ГП2	1	360,0±7,68	82,75±1,581	-	-	-	-
	2	434,4±9,58*	102,98±2,890*	449,7±8,95*	109,2±2,73*	54±,1*8,78	126,1±3,74*
	3	373,9±11,68	81,14±3,358	323,0±8,05*	72,9±2,61*	±300,7*6,44	69,6±2,83*
	4	382,3±10,69	84,79±2,887	350,1±8,18	80,24±3,14	337,8±7,53*	80,0±2,27
ГТ	1	155,02±4,150	49,54±1,026	-	-	-	-
	2	191,16±6,380*	62,5±3,116*	213,8±2,409*	72,27±2,763*	257,52±6,363*	85,42±2,415*
	3	169,62±6,416	55,46±3,309	173,34±5,444*	58,38±2,706*	192,45±4,028*	70,11±2,455*
	4	164,24±6,232	52,54±2,727	158,22±5,606	51,71±2,254	169,58±4,499*	55,68±1,638*
Г-6-ФДГ	1	905,4±12,46	233,1±4,99	-	-	-	-
	2	1043,9±20,94*	288,7±9,63	1101,2±24,16*	284,2±7,47*	1246,8±35,50*	328,0±5,96*
	3	880,1±24,84	288,7±9,63	778,9±22,29*	217,7±8,03	736,1±17,88*	198,1±5,87*
	4	935,0±23,02	229,4±8,13	853,4±23,07*	232,6±8,21	834,6±18,19*	219,6±5,49*
		еритроцити, нмоль/л ер. зав.	сироватка, нмоль/л сир.	еритроцити, нмоль/л ер. зав.	сироватка, нмоль/л сир	еритроцити, нмоль/л ер. зав.	сироватка, нмоль/л сир.
GSH	1	383±9,293	150,13±8,417	-	-	-	-
	2	373,88±8,451	152,63±5,361	117,00±3,120*	165,92±6,566	298,83±8,049	174,75±3,972*
	3	354,5±8,451*	143,38±4,255	314,92±9,944	141,08±6,374	200,83±6,778*	121,17±5,146*
	4	371,25±8,215	149,25±4,718	378,00±5,147	142,46±7,175	336,75±9,054*	132,92±4,054

Примітка:

- 1 – в осіб контрольної групи;
- 2 – у період наростання жовтяниці;
- 3 – у період розпаду хвороби;
- 4 – у період реконвалесценції;
- * - різниця достовірна порівняно з контрольною групою.

роби. У хворих із середньотяжким і тяжким перебігом ГГВ у період розпапу недуги активність ферменту дзеркально протилежна його даним на початку жовтяничного періоду. Цифри, що свідчать про активність ферменту в еритроцитах, достовірно нижчі аналогічних показників у здорових людей. До часу виписування хворих зі стаціонару спостерігалася нормалізація активності ГП1 у сироватці крові всіх хворих. В еритроцитах у період одужання рівень активності ферменту був зниженим у хворих із середньотяжким і тяжким перебігом ГГВ.

У всіх обстежених пацієнтів мали місце також значні зміни активності ГП2 – ферменту, що приймає безпосередню участь у метаболізмі ліпоперекисів і тому відіграє неабияку роль у захисті мембранних ліпідів від пошкоджуючої дії продуктів перекисдації. Картина цих змін аналогічна змінам активності ГП1. Так, у перші дні жовтяничного періоду спостерігалася значна, що лінійно залежала від тяжкості хвороби, активація ГП2 і в еритроцитах, і в сироватці крові. У період розпапу ГГВ спостерігалось виражене зниження активності ферменту у хворих із середньотяжким і особливо тяжким перебігом вірусного гепатиту. До часу виписування хворих зі стаціонару активність ГП2 у сироватці крові нормалізувалась у всіх хворих. В еритроцитах – залишалася зниженою в осіб, що перенесли тяжкі форми ГГВ.

Функціонування пероксидаз глутатінової системи пов'язане з активністю ГР – ферменту, що відновлює

GSSG у GSH, водень якого використовується у глутатіонпероксидазних реакціях.

Зміни активності ГР у еритроцитах та в сироватці крові хворих на ГГВ носять такий самий характер, як і зміни активності глутатіонпероксидаз. На початку хвороби має місце достовірно підвищення активності ГР в еритроцитах та сироватці крові. У період розпапу хвороби спостерігалось зниження її активності нижче значень у осіб контрольної групи. Ці зміни залежали від тяжкості хвороби. Такий ритм роботи основного переносника еквівалентів водню у хворих на ГГВ свідчить про обмеженість його компенсаторних можливостей, що фактично вичерпуються у період розпапу в еритроцитах хворих із середньотяжким і особливо тяжким перебігом хвороби. У сироватці крові ці зміни виявлені меншою мірою. Однією з причин такого різкого пригнічення активності ГП1, ГП2, ГР у крові хворих на ГГВ у період розпапу хвороби є чітко встановлений дефіцит відновлених форм глутатіону в сироватці крові і особливо в еритроцитах у хворих із середньотяжким перебігом ГГВ.

Часткову компенсацію функції пероксидаз глутатінового циклу приймає на себе ГТ, активність якої залишається досить високою і в еритроцитах, і в сироватці крові протягом усього захворювання у хворих із середньотяжким і тяжким перебігом ГГВ.

Встановлена статистично достовірна активація Г-6-ФДГ в еритроцитах і сироватці крові у хворих на початку жовтяничного періоду свідчить

про залучення до компенсаторних механізмів по знешкодженню ліпоперекисів пентозофосфатного шляху – основного постачальника відновлених форм НАДФ і НАД, що використовуються в глутатіоновій системі як донори водню. Однак, при тяжкому перебігу ГГВ у період розпаду мало місце вичерпання компенсаторних можливостей і цієї системи (табл. 3).

Слід особливо зазначити, що у 8 з 60 хворих із середньотяжким перебігом ГГВ і у 12 з 60 – з тяжким, активність ферментів глутатінової протиперекисної системи була досить низькою протягом усього захворювання. Одночасно, у цих самих хворих спостерігалось максимальне підвищення концентрації продуктів ПОЛ у крові. Тривалість жовтяничного періоду у них значно перевищувала його строки в аналогічних за тяжкістю хворих, подовжувалися строки інтоксикації, погіршувався прогноз хвороби.

У хворих з фульмінантним перебігом ГГВ активність ферментів глутатінового циклу була вкрай низькою. Так, активність ГП1, ГП2, ГР знижувалася майже у 2 рази в еритроцитах і сироватці крові, а GSH у хворих з ознаками глибокої коми не визначався взагалі.

Таким чином, отримані дані свідчать про напружене функціонування ферментної протиперекисної системи вже при середньотяжкому перебігу ГГВ. У хворих з тяжким перебігом хвороби у період розпаду клінічних проявів мало місце різке зниження функції глутатінової протиперекисної системи, що зали-

шало клітину практично незахищеною від дії високих концентрацій продуктів ВРО, особливо при фульмінантних формах ГГВ.

Вищевикладене дозволяє вважати, що патофізіологічні механізми ГГВ багато в чому обумовлені антиоксидантною недостатністю, що розвивається в процесі хвороби.

Надмірна активація процесів ПОЛ піддає окисленню, поряд з іншими жирними кислотами, і арахідонову кислоту, в результаті чого під впливом фосфоліпази А₂ вона вивільнюється зі складу фосфоліпиду. Вивільнившись з фосфоліпиду, арахідонова кислота стає субстратом для синтезу простагландинів. Надалі під дією простагландинконвертаз в ендотеліальних клітинах судин синтезується простациклін, у везикулярних залогах – простагландин Е₂ і Ф₂, у тромбоцитах – тромбоксан А₂ який має сильну проагрегаційну дію на тромбоцити, які є початковою ланкою у розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ).

З метою з'ясування ролі ПОЛ у розвитку ДВЗ у хворих на ГГВ досліджували стан тромбоцитарної ланки гемостазу, здійснювали коагулографічні дослідження. Результати оцінювали, співставляючи отримані дані з концентрацією ДК і МДА у крові хворих.

В обстежених хворих встановлено значне зниження числа тромбоцитів при середньотяжкому та тяжкому перебігу хвороби, особливо в період розпаду. Поряд зі зниженням числа тромбоцитів мала місце і виражена

зміна їх функціонального стану. Так, у хворих із середньотяжким і особливо тяжким перебігом ГГВ у перші дні жовтяничного періоду спостерігалось достовірне підвищення ступеня агрегації тромбоцитів і скорочення часу агрегації.

У період розпалу при середньотяжкому та тяжкому перебігу ГГВ у всіх обстежених хворих мало місце зниження агрегаційної активності тромбоцитів. Спостерігалось також значне подовження часу їхньої агрегації, особливо при тяжкому перебігу хвороби. Таке явище, на нашу думку, може бути розцінене як результат виснаження фосфоліпідних тромбоцитарних факторів та інших компонентів системи зсідання та відповідає поняттю «коагулопатія споживання», що вживається багатьма дослідниками для характеристики стану гемостазу у хворих на вірусні гепатити.

Таким чином, ДВЗ у хворих на ГГВ розвивається вже у перші дні хвороби. Однією з причин його виникнення, на нашу думку, є надмірне посилення процесів ВРО, що створюють суттєвий вплив на агрегаційну функцію тромбоцитів, сприяючи мікротромбозу. Надалі розвивається «коагулопатія споживання» зі схильністю до кровоточивості та кровотеч, що спостерігалось у частини хворих з фульмінантними формами ГГВ.

З метою зниження токсичного впливу продуктів ПОЛ при ГГВ хворим із середньотяжким перебігом хвороби до базисної терапії додавали 10%-ий настій астрагала шерстистоквіткового. Препарат природного походжен-

ня, містить солі кальцію, калію, селену з широким діапазоном біологічної дії, що полягає у поліпшенні метаболізму тканин, не токсичний. Настій астрагала шерстистоквіткового призначали по 1 столовій ложці 3 рази на день протягом 20 днів. Включення до базисної терапії астрагала шерстистоквіткового сприяло скороченню жовтяничного періоду на 6 днів, зменшенню концентрації білірубіну на 10-й день лікування ($107,0 \pm 6,67$ у дослідній групі і $126,3 \pm 8,60$ ммоль – у контрольній), зниженню строків інтоксикації. Лікування настоем астрагала шерстистоквіткового сприяло суттєвому зниженню концентрації ДК і МДА в еритроцитах. Теоретичний коефіцієнт, отриманий в результаті двофакторного аналізу, склав для МДА 3,90, фактичний – 8,55 ($P < 0,05$). Аналогічні дані отримані у сироватці крові. В осіб, що отримували настій астрагала шерстистоквіткового, активність ГП в процесі лікування зростала більш високими темпами, порівняно з хворими, які не отримували препарат. Теоретичний коефіцієнт для еритроцитів та сироватки крові склав 3,90, фактичний для еритроцитів – 5,06; для сироватки – 6,84 ($P < 0,05$).

На активності інших антиоксидантних ферментів лікування з використанням настою астрагала шерстистоквіткового істотним чином не позначалось. У хворих досліджуваної групи поліпшувались, поряд з іншими, і показники тромбоцитарної ланки гемостазу. Таким чином, застосування астрагала шерстистоквіткового в комплексній терапії ГГВ чинить

сприятливу дію на перебіг хвороби. Зниження концентрації ДК і МДА в еритроцитах хворих свідчить про їх антирадикальну спрямованість, підвищуючи активність глутатіонпероксидаз. Це дає підставу вважати, що механізм позитивної дії полягає у збудженні активного центру ферменту. У цілому, сприятлива дія настою астрагала шерстистоквіткового полягає, на нашу думку, у збільшенні спроможності АОС, що сприяє зменшенню несприятливої дії надмірного потенціалу ВРО.

Висновки

1. На підставі всього викладеного можна зробити висновок, що в патогенезі ГГВ суттєву роль відіграє надмірне підвищення активності процесів ПОЛ, що призводить до зміни функції та структури біомембран гепатоцитів, еритроцитів, тромбоцитів та інших клітин організму
2. Тривале напруження в системі ПОЛ/АОС у хворих на ГГВ призводить до виснаження захисної функції АОС, у тому числі ферментної, що позбавляє клітини можливості протистояти ради-

кальному окисленню структурних компонентів біомембран.

3. Окислення фосфоліпідів біомембран гепатоцитів та інших клітин призводить до зміни обмінних процесів у клітині, зниження її ферментної активності, порушення проникності, що, зрештою, може призвести до загибелі клітини.
4. Надмірна активація ВРО активізує метаболічний каскад обміну арахідонової кислоти, що є основним компонентом фосфоліпідів біомембран тромбоцитів, в результаті чого збільшується адгезивна та агрегаційна функція тромбоцитів, яка суттєвим чином позначається на гемостазі у хворих на ГГВ.
5. Застосування з метою патогенетичної терапії препаратів з антирадикальним механізмом дії сприятливо впливає на перебіг ГГВ. Використання антиоксидантів, поряд з іншими метаболітами та протівірусними препаратами, на наш погляд, є перспективним напрямком у вирішенні питань терапії гострих вірусних гепатитів і потребує подальшого детального вивчення.

Література

1. Антиоксидантная активность сукцинат-пиримидиновых комплексов, оксиметилурацила и мексидола в модельных системах перекисного окисления липидов при различной длительности окисления / В.А. Мышкин, Д.В. Срубиллин, Д.А. Еникеев, Л.Н. Мустаева // Медицинский вестник Башкортостана. - 2009. - № 2. - С. 145-146.
2. Богушевич С.А. Клинико-лабораторные проявления и характеристика свертывающей системы крови у пациентов с циррозами печени, ассоциированными с вирусными гепатитами В, С и D / С.А. Богушевич, К.И. Чуйкова // Бюллетень сибирской медицины. - 2009. - Т. 8, № 4/2. - С. 33-38.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков И.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с.

4. Нікітін Є.В., Чабан Т.В., Гудзь В.А. Порухення в тромбоцитарній ланці гемостазу у хворих на хронічний гепатит В // Гепатологія – 2008. – № 1 – С. 88-96.
5. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза I. Цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз / Б.И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. Р. 12-23.
6. Минов А.Ф. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени / А.Ф. Минов, А.М. Дзядзько, О.О. Руммо // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. - № 2, - С. 82-91.
7. Мухорамова И.С. Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа и хроническая вирусная патология печени / И.С. Мухорамова, П.В. Корой, А.В. Ягола // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. - № 5. – Приложение 40. – С. 93.
8. Некрасов Э.В. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях / Э.В. Некрасов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. - № 46. – С. 98-108.
9. Особливості окислювальної модифікації білків у дітей, хворих на хронічний гепатит С / В.С. Березенко, Р.В. Мостовенко, М.Б. Діба [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. – 2012. - № 3. – С. 55-58.
10. Ретинол, токоферол и аскорбат, гемостаз и перекисное окисление липидов / С.Л. Галян, А.Ш. Бышевский, И.А. Дементьева, А.В. Рудзевич // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2009. - № 4. – С. 16-32.
11. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии // В.В. Малеев, А.М. Полякова, О.С. Астрина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 11-15.
12. Цейликман О.Б. Влияние рецепторного антагониста IL-1 бета на перекисное окисление липидов в печени при стрессе / О.Б. Цейликман, В.Э. Цейликман, А.И. Синицкий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 150, № 8. – С. 158-160.
13. Ягода А.В. Тромбоциты как индикаторы печеночного фиброгенеза / А.В. Ягода, П.В. Корой // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2007. - № 3 – С. 55-63.
14. Andreas J. Meyer Glutation homostasis and redox-regulation by sulfhydryl groups / Andreas J. Meyer, Hell Rudiger // Phatosynthesis Research. – 2006.–Vol. 86, № 3. – P. 434.
15. Chezzi P. Thiol-Disulfide Balance: From the Concept of Oxidative Stress to that of Redox Regulation / P. Chezzi // Antioxidants and Redox Signaling. – 2005. – Vol. 7, № 7/8. – P. 954.
16. Sudha K. Lipid peroxidation, hemolysis and antioxidant enzymes of erythrocytes in stroke / Sudha K., A. V. Rao, S. Rao // Indian Journal of Physiology and Pharmacology. – 2004. – Vol. 48, № 2. – P. 199–205.