

Л и т е р а т у р а

1. ВИЧ-инфекция / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков. Элиста: АПП «Джангар», 2006. 224 с.
2. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР Медицина, 2003. 488 с.

3. Гранитов В.М. ВИЧ-инфекция (СПИД, СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии). М.: Мед. книга; Новгород: Изд-во НГМА, 2003. 124 с.
4. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. ВИЧ-инфекция у детей. СПб.: Питер, 2003. 448 с.
5. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция. Клиника и лечение. СПб.: Изд-во ССЗ, 2000. 370 с.



УДК 616.36 - 002.12 : 578.891 - 085

О.В. Щепилова, Г.С. Томилка, О.А. Лебедько, Г.Г. Обухова, Г.П. Березина

БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДАЛАРГИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ А

*Дальневосточный государственный медицинский университет;
Институт охраны материнства и детства СО РАМН, г. Хабаровск*

Эндогенная опиоидная система играет важную роль в поддержании структурно-метаболического гомеостаза гепатобилиарной системы. Препарат пептидной природы «Даларгин» (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-D-Leu-Arg), являющийся смешанным агонистом δ - и μ -опиоидных рецепторов, в настоящее время активно применяется при разнообразной патологии желудочно-кишечного тракта. Известно, что при острых повреждениях печени агонисты δ - и μ -опиоидных рецепторов, обильно представленных в тканевых структурах печени, оказывают гепатопротекторный эффект [5-7].

В доступной литературе мы не встретили сведений о применении даларгина у больных с гепатитом А (ГА).

Целью нашего исследования явилось изучение параметров оксидативного статуса, биохимических критериев цитолиза и пигментного обмена сыворотки крови больных ГА среднетяжелой формы на фоне применения даларгина в сочетании с базисной терапией.

Материалы и методы

В клинике инфекционных болезней Дальневосточного государственного медицинского университета на базе МУЗ «Городская клиническая больница №10» проведено исследование, в которое были включены 35 пациентов ВГА среднетяжелой формы. План обследования включал анализ жалоб, анамнеза, объективного статуса.

1 группа — 19 пациентов с ВГА, получавших базисную терапию по общим принципам, средний возраст $23,50 \pm 2,66$ г., из которых 16 мужчин и 3 женщины; 2 группа — 16 больных, получавших даларгин на фоне базисной терапии, средний возраст $24,93 \pm 2,54$ г., среди которых 13 мужчин и 3 женщины.

Диагноз вирусного гепатита А установлен на основании обнаружения специфических маркеров (анти-HAV IgM) в 100% случаев. В качестве контроля изучены показатели у 30 практически здоровых людей (доноров).

Исследуемые группы были относительно однородными и сопоставимыми по возрасту, полу и клиническим проявлениям. В обеих группах преобладал смешанный вариант преджелтушного периода. Базисная терапия заключалась в назначении диеты №5 по Певзнеру и внутривенном капельном введении 5% раствора глюкозы 800-1200 мл в сут. Даларгин назначался ежедневно, внутривенно капельно в дозе 0,003 г 1 раз в день на 400 мл физиологического раствора хлористого натрия в течение 7 дн.

Забор крови у пациентов 1 и 2 групп для исследования биохимических показателей сыворотки крови в рамках данной работы осуществлялся трижды: на 2 дн. госпитализации (период разгара), 10 и 21 дн. госпитализации (ранней реконвалесценции). Концентрацию гидроперекисей липидов (h) оценивали с помощью хемилюминесценции по методу Ю.А. Владимирова [1]. Активацию процессов перекисного окисления липидов на промежуточном этапе оценивали фотокалориметрически по содержанию малонового диальдегида (МДА) методом В.Б. Гаврилова [3].

Степень деструкции гепатоцитов оценивали по концентрации в сыворотке крови цитоплазматических ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) на фотокалориметре марки «Мефан 8001» по методу Райтмана-Френкеля. Концентрацию билирубина в сыворотке крови определяли по реакции Йендрашика на биохимическом анализаторе «COBAS MIRA» (Швейцария). Расчет темпа функцио-

нального восстановления печени проводили по методу, предложенному М.А. Медведевым и др. [4]. Достоверность различий оценивали при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования параметров биохимического статуса сыворотки крови больных ГА представлены в табл. 1. Установлено, что в сыворотке крови у пациентов 1 и 2 групп при поступлении в стационар (период разгара болезни) происходит достоверное повышение активности свободнорадикального окисления в виде интенсификации первичного и промежуточного этапов перекисного окисления липидов (ПОЛ) относительно контроля, о чем свидетельствует увеличение концентрации гидроперекисей липидов (h) в 2,30 и 2,29 раза и МДА — в 2,29 и 2,37 раза соответственно.

Одновременно в сыворотке крови больных 1 и 2 групп повышалась активность цитолитических ферментов — АлАТ в 11,75 и 12,56 раза, АсАТ — в 6,97 и 7,02 раза соответственно. При поступлении для всех пациентов была характерна гипербилирубинемия. В 1 и во 2 группах общий билирубин был повышен в 7,52 и 8,37 раза соответственно. Сравнительный анализ исследуемых параметров сыворотки крови больных ГА 1 и 2 групп при поступлении в стационар достоверных различий не выявил.

В период разгара ГА в сыворотке крови больных 1 и 2 групп установлена сильная положительная связь между уровнем АлАТ и МДА ($r=0,80$; $r=0,83$; $p<0,05$ соответственно) и АлАТ и уровнем h ($r=0,68$; $r=0,77$; $p<0,05$ соответственно). Выявлена средняя положительная связь между уровнем МДА и общим билирубином ($r=0,64$; $r=0,68$; $p<0,05$ соответственно), сильная положительная связь между уровнем h и МДА ($r=0,74$; $r=0,72$; $p<0,05$ соответственно). Полученные нами результаты соответствуют литературным данным, свидетельствующим о том, что активация ПОЛ является начальным звеном цитолиза [2]. На 10 дн. базисной терапии у пациентов 1 группы отмечено снижение концентрации гидроперекисей липидов (h) в 1,03, МДА — в 1,25, АлАТ — в 1,30, АсАТ — в 1,45 раза. Уровень общего билирубина снизился в 3,39 раза.

У пациентов 2 группы (получавших даларгин в сочетании с базисной терапией) на этом сроке отмечалось более выраженное снижение концентрации гидроперекисей липидов (h) в 1,37 и МДА в 1,47 раза, снижение АлАТ в 1,60 раза, АсАТ в 1,87 раза, а уровень общего билирубина

Резюме

Изучены параметры оксидативного статуса, пигментного обмена, активности цитолитических ферментов сыворотки крови больных гепатитом А (ГА). Установлено, что при ГА усилена интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушен пигментный обмен, повышен уровень цитолитических ферментов. Выявлен выраженный корригирующий эффект даларгина в отношении нарушений параметров оксидативного статуса, цитопротекторный эффект и способность к нормализации пигментного обмена.

Ключевые слова: гепатит А, перекисное окисление липидов, пигментный обмен, цитоплазматические ферменты, даларгин.

O.V. Shchepilova, G.S. Tomilka, O.A. Lebedko,
G.G. Obukhova, G.P. Berezina

BIOCHEMICAL CRITERIA IN ESTIMATION OF THE EFFECTIVENESS OF DALARGIN IN A COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH MODERATE HEPATITIS A

Far Eastern state medical university, FESMU, Khabarovsk

Summary

The researchers studied parameters of oxidant status and biochemical indices of blood serum in patients with moderate hepatitis A. The study indicated that cases of hepatitis A are associated with increase of intensity of the lipid peroxidation process, increase of the level of cytoplasmic enzymes and disturbance of pigment exchange. The research revealed a marked therapeutic effect of Dalargin on the disturbances of oxidant status parameters, its hepatoprotective effect and ability to restore pigment exchange.

Key words: hepatitis A, lipid peroxidation, pigment exchange, cytoplasmic enzymes, Dalargin.

снизился в 4,24 раза. Все эти показатели были достоверно ниже, чем аналогичные у пациентов в 1 группе, что подтверждается увеличением темпа функционального восстановления печени (табл. 2).

К 21 дн. госпитализации у больных 1 группы стандартная базисная терапия способствовала значительному снижению биохимических показателей, но последние

Таблица 1

Показатели биохимического статуса сыворотки крови больных среднетяжелой формой ГА

Показатель	Контроль, n=30	При поступлении		10 дн.		21 дн.	
		1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
h, отн.ед.	0,52±0,22	1,22±0,11*	1,21±0,12*	1,18±0,12**	0,88±0,09***	0,85±0,05***	0,64±0,07***
МДА, нмоль/мл	17,56±1,14	40,24±2,02*	41,68±2,53*	35,48±1,12**	28,24±1,65***	24,95±1,32***	19,79±0,67***
АлАТ, мкмоль/чл	0,37±0,04	4,35±0,28*	4,65±0,25*	3,34±0,15**	2,91±0,24***	2,48±0,18***	1,13±0,12***
АсАТ, мкмоль/чл	0,37±0,07	2,58±0,19*	2,59±0,17*	1,78±0,12**	1,38±0,11***	1,61±0,24***	0,95±0,11***
Общий билирубин, мкмоль/л	21,1±1,13	158,68±8,74*	176,64±11,68*	46,81±2,28**	40,21±2,09***	26,08±1,12***	21,65±1,63***
Прямой билирубин, мкмоль/л	9,13±0,08	77,21±5,18*	88,90±7,01*	28,88±1,61**	21,97±1,42***	14,98±0,95***	10,23±0,84***

Примечания. Достоверность различий между показателями средних значений при сравнении: * — с контролем ($p<0,05$); ** — 1 и 2 групп на 10 дн. госпитализации ($p<0,05$); *** — 1 и 2 групп на 21 дн. госпитализации ($p<0,05$).

Таблица 2

Показатели темпа функционального восстановления печени

Показатель	Темп восстановления показателей в день (%)			
	10 дн.		21 дн.	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
h, отн.ед.	0,3	2,7	1,4	2,2
МДА, нмоль/мл	1,2	3,2	1,8	2,5
АлАТ, мкмоль/чл	2,3	3,7	2,0	3,6
АсАТ, мкмоль/чл	3,1	4,6	1,8	3,0
Общий билирубин, мкмоль/л	7,0	7,7	3,9	4,2
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,3	7,5	3,8	4,2

оставались достоверно выше контрольного уровня. Продолжали оставаться высокими показатели интенсивности первичного (h) и промежуточного (МДА) этапов ПОЛ в 1,63 и в 1,42 раза соответственно. Сохранялось повышение АлАТ в 6,70 раза, АсАТ в 4,35 раза. Не отмечено нормализации показателей пигментного обмена относительно контроля.

У пациентов 2 группы к 21 дн. относительно контроля показатели интенсивности первичного (h) и промежуточного (МДА) этапов ПОЛ практически достигали контрольного уровня и не имели достоверных с ним различий. Относительно контроля АлАТ была повышена в 3,05 раза и АсАТ — в 2,57 раза, что значительно ниже в сравнении с аналогичными показателями в 1 группе. Отмечена нормализация показателей пигментного обмена, что подтверждается более высоким темпом функционального восстановления печени у больных, пролеченных с даларгином.

При анализе полученных данных установлено, что при всех вариантах терапии к 21 дн. происходит достоверное снижение исследуемых величин относительно контроля, но темп нормализации параметров ПОЛ и других исследуемых показателей у пациентов, пролеченных с даларгином, был достоверно выше, чем у больных с базисной терапией. Мы предполагаем, что гепатопротекторный эффект даларгина опосредован антиоксидантными и антирадикальными свойствами препарата.

Исследование динамики среднетяжелой формы ГА с помощью изученных показателей при разных вариантах терапии позволило выявить закономерность функционального восстановления печени и подтвердить, что темп функционального восстановления печени у боль-

ных, пролеченных с даларгином, выше, чем у пациентов с базисной терапией.

Таким образом, положительная динамика исследуемых биохимических показателей сыворотки крови позволяет судить об эффективности применения даларгина в качестве корректора нарушений оксидативного статуса, цитолитического синдрома и нарушений пигментного обмена. Определение параметров оксидативного статуса и биохимических показателей необходимо для оценки динамики заболевания и в качестве эффективности проводимой терапии.

Выводы

1. У больных ГА в период разгара болезни выявляется усиление интенсивности процессов ПОЛ, повышение активности цитолитических ферментов и нарушение пигментного обмена.

2. У больных ГА базисная терапия способствует снижению уровней биохимических параметров, характеризующих функцию печени. Однако у этих больных даже в период реконвалесценции остается достаточно высокой интенсивность процессов ПОЛ в сыворотке крови на фоне повышенной активности ферментов цитолиза, отсутствует нормализация пигментного обмена.

3. У больных ГА, пролеченных с даларгином, более высокий темп функционального восстановления печени, о чем свидетельствует нормализация показателей ПОЛ, пигментного обмена и значительное снижение активности цитолитических ферментов в период реконвалесценции. Препарат может быть предложен в качестве средства патогенетического лечения.

Л и т е р а т у р а

1. Владимиров Ю.А. // ВИНТИ АН СССР: Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. М., 1991. Т. 29. 147 с.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
3. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. // Вопросы медицинской химии. 1987. №1. С. 118-122.
4. Зубикова И.И., Погожев И.Б., Учайкин В.Ф. и др. // Педиатрия. 1982. №10 С. 46-49.
5. Медведев М.А., Рудин И.В., Гараева А.Ф. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2006. Т. 142. С. 494-496.
6. Wittert G., Hope P., Pyle D. // Biochem. Biophys. Res Commun. 1996. Vol. 218, №3. P. 877-881.
7. Yamanouchi K., Yanaga K., Okudaira S. et. al. // J. Sur. Res. 2003. Vol. 114, №1. P. 72-77.

