

УДК 616.2/.3-085:678

А.М. Байманова

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА РУВИМИН ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ
БРОНХИТАХ И ГЕПАТИТАХ У РАБОЧИХ НЕФТЕХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний МЗ РК (Караганда, Казахстан)

Установлено, что применение рувимина в комплексной терапии у рабочих с хроническим бронхитом и гепатитом улучшает клинико-функциональные проявления заболеваний, оказывая антиоксидантный и иммунокорректирующий эффекты.

Ключевые слова: рувимин, бронхит, гепатит, антиоксидантный и иммунокорректирующий эффект

**USING A VEGETABLE PREPARATION RUVIMINE IN CHRONIC BRONCHITIS
AND HEPATITIS IN THE WORKERS OF OIL-CHEMICAL INDUSTRY**

A.M. Baimanova

*National centre of hygiene and occupational health of public health Ministry, Karaganda,
Republic of Kazakhstan*

It is detected that application of ruvimin in complex therapy in the workers with chronic bronchitis and hepatitis improves clinic-function display of diseases showing anti-oxidant and immunocorrection effects.

Key words: ruvimin, bronchitis, hepatitis, anti-oxidant and immunocorrection effect

Рувимин — новый препарат растительного происхождения, созданный в Институте химических наук МОН Республики Казахстан из биосластилина солодкового корня. Произрастает солодка голая в южном регионе Казахстана на опустыненных и остепененных местах, на суховатых почвах Чардаринского и Келесского районов в пойме реки Сырдарья западнее Туркестана [1]. Основным ингредиент биосластилина — глицирризиновая кислота (около 80 %). Установлено, что гепатопротекторное действие глицирризиновой кислоты, заключающееся в ингибировании лактатдегидрогеназы липидных перекисей в печени, зависит от наличия в концевой части молекулы сапонина — остатка глюкуроновой кислоты [2].

В ряде работ показано, что рувимин, включенный в комплексную терапию больных с хроническим бронхитом и гепатитом, оказывает отчетливый антиоксидантный эффект наряду с гепатопротекторным и мембраностабилизирующим действием [3].

На сегодняшний день арсенал хорошо изученных и эффективных средств, рациональных подходов к адекватной коррекции выявленных нарушений не слишком богат, что вызывает необходимость изучения эффективности новых лекарственных препаратов. Целью работы явилась оценка эффективности рувимина в комплексной терапии интоксикаций у рабочих резино-технического производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено лечение двух групп больных. Первая группа (10 человек) получала традиционное лечение. Больные второй группы (25 человек) наряду с традиционной терапией получали таблетки рувимин *per os* по 0,2 г 3 раза в сутки в течение месяца.

Об эффективности коррекции судили по ряду параметров, оцениваемых стандартными методами исследования: уровень сенсибилизации по данным реакции специфической агломерации и специфического лизиса лейкоцитов со специфическими аллергенами (фталевым ангидридом, тиурамом, тиазоном); состояние пигментного обмена печени — определение билирубина и его фракций, тимоловой пробы, общего холестерина, β -липопротеидов, активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), каталазы (КАТ), церулоплазмينا; малоновый диальдегид (МДА); функциональная активность альвеолярных макрофагов (АМФ), нейтрофилов (НЛ) в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ); активность неспецифической эстеразы (НЭ) в лимфоцитах крови, содержание катехоламинов в эритроцитах крови и активность миелопероксидазы в нейтрофилах крови; микроядерный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного традиционного лечения в стационарных условиях состояние больных с хро-

ническим бронхитом улучшилось, меньше беспокоили кашель, одышка. Несколько реже наблюдались астено-вегетативные расстройства, в 1,6 раза реже выслушивались сухие хрипы.

Включение рувимина в комплексную терапию хронического бронхита оказалось эффективным и позволило значительно улучшить состояние больных к моменту выписки из стационара. Среди больных, получавших препарат, только третья часть после проведенного лечения жаловалась на кашель с отделением небольшого количества слизистой мокроты. Одышка при умеренной физической нагрузке при выписке беспокоила только $17,3 \pm 2,4$ % больных, в 3 раза реже выслушивались сухие хрипы.

Одним из первых проявлений положительного действия рувимина у получавших его больных было улучшение общего самочувствия, уменьшение проявлений астеновегетативного синдрома.

Изучение состояния функции внешнего дыхания у больных хроническим бронхитом проводили при поступлении и перед выпиской из стационара. После проведенного традиционного лечения у больных с хроническим бронхитом наблюдалось некоторое улучшение показателей вентиляционной функции легких. У больных, получавших наряду с обычным лечением рувимин, регистрировалось увеличение как показателей бронхиальной проходимости, так и легочного объема; ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁ выросли незначительно (на 5,3 %). Показатели бронхиальной проходимости на уровне крупных и средних бронхов увеличились в среднем на $11,2 \pm 1,6$ %, а на уровне мелких бронхов — на $9,3 \pm 2,4$ %. Анализ полученных данных доказывает, что дополнительное к традиционному комплексу назначение рувимина, влияющего на патогенетические механизмы развития бронхолегочной патологии, повышает эффективность терапевтических мероприятий, значительно улучшая вентиляционную функцию легких.

Как уже рассматривалось выше, токсические вещества в резинотехническом производстве оказывают местное цитопатическое воздействие на клетки слизистой оболочки бронхиального дерева, как видно из таблицы 1. После проведенного традиционного лечения у рабочих с хроническим бронхитом отмечалось снижение содержания нейтрофилов до $17,12 \pm 1,4$ % в БАЛ по сравнению с контролем ($20,4 \pm 1,2$ %). Количество альвеолярных макрофагов и лимфоцитов достоверно не отличалось от исходных показателей. Дополнительное назначение рувимина оказало значительный положительный эффект: достоверно снизилось содержание нейтрофилов — в 1,7 раза ($p < 0,001$), деструктивных нейтрофилов — в 1,6 раза ($p < 0,001$), лимфоцитов — в 1,3 раза ($p < 0,05$). Содержание АМФ в лаважной жидкости возросло на 30 % по сравнению с исходным значением.

Со стороны показателей местного иммунитета у рабочих с хроническим бронхитом (табл. 2) на

фоне традиционного лечения наблюдалась тенденция повышения функциональной активности АМФ, при включении рувимина в комплексную терапию хронического бронхита достоверно повышалась функциональная активность АМФ, проявляющаяся повышением активности фагоцитарного индекса в 1,4 раза.

Показатели цитологических (табл. 3) и цитохимических (табл. 4) исследований периферической крови у рабочих, получавших традиционную терапию, также несколько улучшились. Так, наблюдалась тенденция к повышению моноцитов и эозинофилов, катехоламинов в эритроцитах крови и неспецифической эстеразы в лимфоцитах крови

Таблица 1
Цитологические показатели бронхоальвеолярного лаважа у рабочих с хроническим бронхитом на фоне лечения рувимином ($M \pm m$)

Показатели, %	До лечения (n = 25)	После лечения	
		традиционное лечение (n = 10)	традиционное лечение + рувимин (n = 25)
НЛ	20,4 $\pm$ 1,2	17,12 $\pm$ 1,4	12,31 $\pm$ 0,21*** ⁰
НЛ деструк.	8,63 $\pm$ 0,61	7,24 $\pm$ 0,33	5,47 $\pm$ 0,62*
АМФ	47,12 $\pm$ 1,32	51,21 $\pm$ 1,41	67,53 $\pm$ 2,03***
АМФ деструк.	11,3 $\pm$ 0,24	10,06 $\pm$ 0,34	7,3 $\pm$ 0,23*
Лимфоциты	9,1 $\pm$ 0,23	8,7 $\pm$ 0,24	7,1 $\pm$ 0,43*

Примечание: * – достоверные различия с исходными данными ($p < 0,05$); *** – достоверные различия с исходными данными ($p < 0,001$); ⁰ – достоверные различия с традиционным лечением ($p < 0,05$).

Таблица 2
Показатели фагоцитарного индекса у рабочих с хроническим бронхитом в бронхоальвеолярном лаваже на фоне лечения рувимином ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения	
		традиционное лечение (n = 10)	традиционное лечение + рувимин (n = 25)
Фагоцитарный индекс, у.е. (АМФ)	8,41 $\pm$ 0,32	9,63 $\pm$ 0,13	12,14 $\pm$ 0,43*** ⁰
Фагоцитарный индекс, у.е. (НЛ)	5,31 $\pm$ 0,23	6,43 $\pm$ 0,41	7,67 $\pm$ 0,63* ⁰

Примечание: * – достоверные различия с исходными данными ($p < 0,05$), ** – достоверные различия с исходными данными ($p < 0,01$); ⁰ – достоверные различия с традиционным лечением.

Таблица 3
Цитологические показатели периферической крови у рабочих с хроническим бронхитом на фоне лечения рувимином

Показатели	До лечения (n = 25)	После лечения	
		традиционное (n = 10)	традиционное лечение + рувимин (n = 25)
НЛ	61,0 $\pm$ 2,6	54,1 $\pm$ 3,6	50,4 $\pm$ 11,57*
Деструк. НЛ	9,6 $\pm$ 1,5	11,2 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 2,02 ⁰
Моноциты	5,4 $\pm$ 0,86	6,1 $\pm$ 0,31	8,4 $\pm$ 0,83* ⁰
Деструк. моноциты	3,2 $\pm$ 0,86	3,1 $\pm$ 0,97	3,1 $\pm$ 0,35
Эозинофилы	2,8 $\pm$ 0,64	3,0 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,6
Лимфоциты	18,0 $\pm$ 1,73	17,3 $\pm$ 2,70	16,2 $\pm$ 2,86

Примечание: * – достоверные различия с исходными величинами, ⁰ – достоверные различия с традиционным лечением.

Таблица 4
Цитохимические показатели периферической крови у рабочих с хроническим бронхитом на фоне лечения рувимином

Показатели	До лечения	После лечения	
		традиционное лечение (n = 10)	традиционное лечение + рувимин (n = 25)
Миелопероксидаза	2,0 $\pm$ 0,09	1,92 $\pm$ 0,2	1,34 $\pm$ 0,1*
Катехоламины	1,86 $\pm$ 0,02	1,89 $\pm$ 0,14	2,17 $\pm$ 0,17*
Эстераза	0,65 $\pm$ 0,03	0,73 $\pm$ 0,02	0,96 $\pm$ 0,03* ⁰

Примечание: * – достоверные различия с исходными величинами, ⁰ – достоверные различия с традиционным лечением.

при снижении миелопероксидазы в нейтрофилах крови. Дополнительное назначение рувина оказало значительный положительный эффект: достоверно увеличилось количество моноцитов на 36 %, катехоламинов в эритроцитах крови — на 14,3 %, эстеразы — на 32,3 % ($p < 0,05$) при достоверном снижении нейтрофилов крови — на 17 % и миелопероксидазы — на 32 % ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 5, у рабочих с хроническим бронхитом на фоне традиционной терапии начиналась активация факторов антиоксидантной защиты при снижении интенсивности процесса свободнорадикального окисления. У рабочих же, получавших рувин в комплексной терапии, наблюдалось достоверное повышение ($p < 0,05$) активности показателей АОЗ (каталазы — на 15 % и церулоплазмينا — на 8 %) при снижении активности МДА на 30 %.

Таким образом, включение рувина в комплексную терапию хронического бронхита у рабочих резинотехнического производства привело к значительному улучшению показателей вентиляционной функции легких, обмена веществ, внутриклеточного метаболизма, стабилизации процессов перекисидации липидов.

Известно, что основной причиной нарушения защитных реакций бронхов и легких является иммунная недостаточность, способствующая присоединению вторичной инфекции, частым рецидивам и прогрессированию заболевания. В этих условиях применение рувина у рабочих с хроническим бронхитом резинотехнического производства направлено на единовременную коррекцию иммунного и клинического статуса.

Анализ показателей РСАЛ и РСЛЛ (табл. 6) с химическими веществами (фталевым ангидридом, тиазоном, тиурамом) показало, что на фоне проведенной традиционной терапии отмечалось снижение агломерации и лейколизиса, при включении рувина в комплексную терапию наблюдался значительный положительный эффект (снижение агломерации с фталевым ангидридом в 2 раза при $p < 0,05$, тиазоном — в 2,6 раза, тиурамом — в 2,8 раза, снижение коэффициента лейколизиса с фталевым ангидридом — в 1,6 раза, тиазоном — 1,8 раза, тиурамом — 1,7 раза).

Таким образом, применение рувина при лечении хронического бронхита у рабочих резинотехнического производства оказало иммуномодулирующий эффект, что свидетельствует о целесообразности его включения в комплексную терапию.

Нашими исследованиями установлено, что длительное воздействие на рабочих вредных факторов резинотехнического производства способствует развитию у них токсических гепатитов с формированием клинических и патофизиологических синдромов (цитолитического, холестатического и мезенхимально-воспалительного), а также активизирует процессы свободнорадикального окисления липидов (ПОЛ) с одновременной депрессией антиоксидантных систем (АОС).

После проведенного традиционного лечения состояние рабочих с хроническими гепатитами улучшилось. Несколько реже наблюдались астенический синдром, чувство тяжести в правом подреберье, диспептические расстройства.

Включение рувина в комплексную терапию токсических гепатитов оказалось эффективным и

Таблица 5
Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в сыворотке крови у рабочих с хроническим бронхитом на фоне лечения рувином

Показатели	До лечения	После лечения	
		традиционное лечение (n = 10)	традиционное лечение + рувин (n = 25)
МДА, нмоль/л	2,30 ± 0,04	2,24 ± 0,21	1,62 ± 0,14*
Каталаза, мккат/л	21,53 ± 0,27	22,74 ± 0,15	25,32 ± 0,16*
Церулоплазмин, ммоль/л	318,24 ± 3,28	321,16 ± 2,18	347,27 ± 5,21*

Примечание: * — достоверные различия с исходными данными.

Таблица 6
Показатели РСАЛ и РСЛЛ у рабочих с хроническим бронхитом на фоне лечения рувином

Химические вещества	До лечения		После лечения			
			традиционное лечение		традиционное лечение + рувин	
	РСАЛ	РСЛЛ	РСАЛ	РСЛЛ	РСАЛ	РСЛЛ
Фталевый ангидрид	2,84 ± 0,14	11,12 ± 0,21	2,62 ± 0,12	10,23 ± 0,17	1,41 ± 0,12* ⁰	6,74 ± 0,15
Тиазон	2,12 ± 0,31	10,24 ± 0,23	2,06 ± 0,17	8,36 ± 0,14	0,83 ± 0,02	5,83 ± 0,20
Тиурам	2,11 ± 0,30	10,37 ± 0,27	2,06 ± 0,16	8,35 ± 0,13	0,76 ± 0,04	6,14 ± 0,21

Примечание: * — достоверность различий с исходными данными ($p < 0,05$), ⁰ — достоверность различий с традиционным лечением ($p < 0,05$).

позволило значительно улучшить состояние рабочих. Среди больных, получавших препарат, наиболее благоприятным его эффект проявился на динамике астенического синдрома и гепатомегалии (более чем у половины рабочих).

Клинические признаки астенизации купировались к концу второй недели, размеры печени уменьшались к концу курса проводимой терапии.

Результаты биохимических исследований у рабочих представлены в таблице 7.

Как следует из таблицы, после проведенного традиционного лечения у рабочих наблюдалось некоторое снижение индикаторов цитолитического синдрома (АлАТ — на 21,8 %, АсАТ — на 5,9 %), холестатического (холестерина — на 11,3 %, ЩФ — на 15,5 %, общего билирубина — на 9,5 %, γ -ГТП — на 9,2 %), мезенхимально-воспалительного (тимоловой пробы — на 20,9 %).

Более выраженная положительная динамика биохимических показателей развивалась у рабочих, пролеченных рувимином.

У больных, получавших рувимином, почти в 2 раза снизились ($p < 0,05$) средние значения индикаторов цитолитического синдрома (АлАТ, АсАТ). К концу завершения курса терапии снизились показатели γ -ГТП и общего билирубина (γ -ГТП — на 53,3 % и общего билирубина — на 53,0 %) по сравнению с аналогичными параметрами до лечения.

Исходно повышенное значение тимоловой пробы, характеризующее повреждение мезенхимально-стромальных элементов печени, свидетельствовало об активности мезенхимы. В ходе исследования отмечена эффективность рувимина на динамику осадочной реакции. Так, значения тимоловой пробы снизились в 4,9 раза.

Результаты нашего исследования свидетельствуют об эффективности рувимина при коррекции клинко-биохимических отклонений у рабочих с токсическими гепатитами. Установлено благоприятное действие препарата на купирование

астенического, болевого синдромов и гепатомегалии.

Положительная коррекция значений индикаторов цитолиза у рабочих резинотехнического производства позволяет рассматривать рувимином как гепатопротекторный препарат. Отмечено достаточно отчетливое снижение билирубина, γ -ГТП, тимоловой пробы, что свидетельствует о нормализующем влиянии препарата на активность мезенхимы и антихолестатическом действии. Терапевтическая эффективность рувимина позволяет его рекомендовать в комплексном лечении токсических гепатитов у рабочих резинотехнического производства.

Поскольку первичный молекулярный механизм пагубного воздействия вредностей резинотехнического производства на организм рабочих обусловлен длительным избыточным образованием активных форм кислорода, включение в комплексную терапию антиоксидантов является необходимым условием. Состояние показателя перекисного окисления липидов (МДА) и ферментов антирадикальной защиты (КАТ, церулоплазмينا), представлено на рис. 1.

Установлено, что после проведенного традиционного лечения у большинства рабочих снижается содержание МДА в сыворотке крови на 8,6 %. Несмотря на тенденцию к снижению уровня МДА, его содержание приближается к контрольным величинам, достоверно от них не отличаясь. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов снижается на фоне достоверного повышения антиоксидантных ферментов. Так, активность каталазы увеличивается на 22,0 %, а церулоплазмина — на 25,8 %.

Такое повышение эндогенной антирадикальной защиты способствовало, по видимому, утилизации продуктов липопероксидации, с последующим снижением аккумуляции вторичных токсических продуктов свободнорадикального окисления.

Таблица 7
Биохимические показатели у рабочих резинотехнического производства на фоне лечения рувимином ($M \pm m$)

№	Биохимические показатели	До лечения (n = 25)	После лечения	
			традиционное лечение (n = 10)	традиционное лечение + рувимином (n = 25)
1	АлАТ, мккат/л	15,0 $\pm$ 0,35	11,73 $\pm$ 0,31	6,5 $\pm$ 0,60 ⁰
2	АсАТ, мккат/л	6,8 $\pm$ 0,42	6,4 $\pm$ 0,12	6,1 $\pm$ 0,30
3	ЛДГ, мкмоль/л	2,43 $\pm$ 0,26	2,4 $\pm$ 0,004	2,38 $\pm$ 0,05
4	γ -ГТП, мккат/л	1,86 $\pm$ 0,11	1,69 $\pm$ 0,02	0,87 $\pm$ 0,11 ⁰
5	Тимоловая проба, ед.	4,64 $\pm$ 0,96	3,67 $\pm$ 0,03*	1,35 $\pm$ 0,06 ⁰
6	ЩФ, мккат/л	1,1 $\pm$ 0,07	0,93 $\pm$ 0,02*	0,87 $\pm$ 0,08
7	Холестерин, ммоль/л	7,48 $\pm$ 0,07	6,64 $\pm$ 0,15	4,4 $\pm$ 0,10
8	Билирубин общий прямой, мкмоль/л	20,2 $\pm$ 0,23 5,04 $\pm$ 0,17	18,3 $\pm$ 0,16 4,8 $\pm$ 0,9	9,5 $\pm$ 0,22 4,5 $\pm$ 0,22
9	β -липопротеиды, ед.	46,4 $\pm$ 1,3	42,3 $\pm$ 1,7	42,0 $\pm$ 1,40

Примечание: * — достоверные различия с исходными величинами, ⁰ — достоверные различия с традиционным лечением.

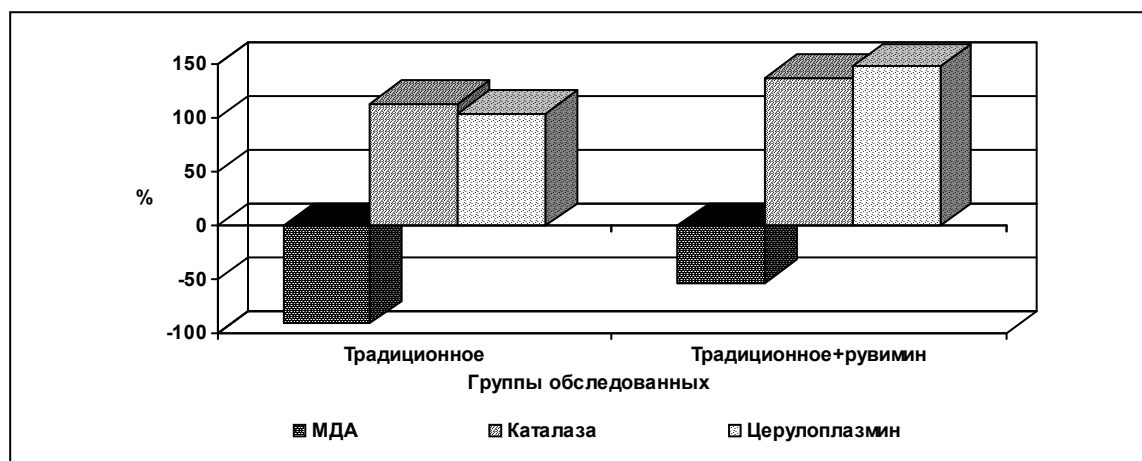


Рис. 1. Влияние рувими́на на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у рабочих при хроническом гепатите по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 8
Показатели уровня микроядер в эритроцитах периферической крови у рабочих резинотехнического производства с хроническим бронхитом и гепатитом на фоне лечения рувими́ном

Уровень эритроцитов с микроядрами в %	Рабочие с хроническим бронхитом (n = 15)	Рабочие с хроническим гепатитом (n = 17)
до лечения	0,68 ± 0,08	0,7 ± 0,04
после лечения рувими́ном	0,27 ± 0,02*	0,26 ± 0,03*

Примечание: * – достоверные различия с исходными величинами.

Дополнительное назначение рувими́на оказалось более эффективным. У больных, получавших на фоне обычного лечения антиоксидант в дозе 0,6 г в сутки, уровень МДА в крови снизился на 51,1 %. Снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления несомненно способствовало повышение активности эндогенных антиоксидантных ферментов. При этом активность каталазы увеличилась на 30,0 %, церулоплазмينا – на 31,9 % ($P < 0,05$).

Таким образом, дополнительное назначение рувими́на рабочим резинотехнического производства привело к значительному снижению концентрации продуктов ПОЛ.

Для изучения токсического влияния химических факторов резинотехнического производства на организм проводился анализ уровня эритроцитов с микроядрами у рабочих с хроническим бронхитом, гепатитом до назначения рувими́на и через 30 дней после лечения в дозе 0,6 г ежедневно. Результаты исследования представлены в табл. 8.

Анализ показателей уровня микроядер в эритроцитах периферической крови у рабочих с хроническим бронхитом и гепатитом, получавших рувими́н в той же дозе, зафиксировал более низкие показатели уровня эритроцитов с микроядрами – $0,27 \pm 0,02$ % и $0,26 \pm 0,03$ %, что соответственно 2,5 и 2,7 раза меньше по сравнению с исходными данными. Это свидетельствует о генотоксическом эффекте химических факторов резинотехнического производства.

ВЫВОДЫ

1. Включение рувими́на в комплексное лечение рабочих резинотехнического производства с хроническим бронхитом и гепатитом способствует положительной динамике клинических проявлений болезни, улучшению показателей функции внешнего дыхания и внутриклеточного метаболизма.

2. Применение рувими́на способствует количественному и качественному улучшению параметров иммунокомпетентных клеток, снижению уровня эритроцитов с микроядрами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жакипбекова Г.С. Гепатопротекторное действие фитопрепарата из корня солодки при интоксикации желтым фосфором / Г.С. Жакипбекова // Перспективные направления развития химии и химической технологии: Тр. междунар. научн.-практич. конф., посвящ. 70-летию акад. НАН РК Б.А. Жубанова. – Шымкент, 1999. – С. 94.
2. Липченко М.Ю. Вирусное и токсическое поражение печени и их коррекция препаратами растительного происхождения: Автореф. ... докт. мед. наук. – М., 1992. – 41 с.
3. Югай Н.В. Рувими́н в комплексном лечении токсико-химических поражений печени / Н.В. Югай, С.А. Байду́рин, С.А. Абдралиева // Астана мед. журналы. – 2002. – № 3. – С. 84 – 87.