



УДК 616.36 - 002.12 : 578.891 : 577.125] - 085

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

ОЦЕНКА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ А НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ДАЛАРГИНОМ

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

Актуальность проблемы связана с широким распространением вируса гепатита А (ГА) и высоким уровнем заболеваемости им во многих регионах Российской Федерации [9]. ГА сопровождается синдромом интоксикации и активацией процессов свободнорадикального окисления [2, 5, 11]. Наличие тяжелых форм заболевания, летальность (0,5%) [11], случаи затяжной реконвалесценции и обострения ГА свидетельствуют о недостаточной эффективности стандартной терапии.

Важную роль в регуляции функции желудочно-кишечного тракта, в том числе гепатобилиарной системы, играют эндогенные опиоидные пептиды. Доказано, что при острых повреждениях печени агонисты опиоидных δ - и μ -рецепторов, обильно представленных в тканевых структурах печени, оказывают гепатопротекторный эффект [13, 14].

Известно, что синтетический аналог эндогенного опиоидного пептида лей-энкефалина — даларгин (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-D-Leu-Arg), являющийся смешанным агонистом δ - и μ -опиоидных рецепторов, обладает мощным антиоксидантным и антирадикальным действием, на основе которого реализуются мембранно- и цитопротективный эффекты этого препарата [6-8].

В доступной литературе мы не встретили сведений о применении даларгина у больных с ГА. В связи с этим целью исследования явилось изучение влияния даларгина на оксидантно-антиоксидантный статус сыворотки крови больных ГА среднетяжелой формы.

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 ГА

Резюме

Изучен оксидантно-антиоксидантный статус сыворотки крови больных гепатитом А (ГА) среднетяжелой формы. Установлено, что при ГА развивается дефицит компонентов антиоксидантной антирадикальной защиты. Установлен выраженный корригирующий эффект даларгина в отношении нарушений оксидантно-антиоксидантного статуса у больных ВГА среднетяжелой формы.

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

ESTIMATION OF THE OXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS OF PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS A, TREATED WITH DALARGIN

FESMU, Khabarovsk

Summary

A study of the oxidant-antioxidant status of blood serum of patients with semi-severe form of viral hepatitis A was conducted. It was determined that viral hepatitis A causes deficit of antioxidant antiradical defense components. A marked corrective effect of Dalargin on the oxidant-antioxidant status of blood serum of patients with semi-severe form of viral hepatitis A was established.

среднетяжелой формы. 1 группа — 19 пациентов с ГА, 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. Исследуемые группы были относительно однородными и сопоставимыми как по клиническим проявлениям, так и по биохимическим изменениям. В качестве контроля изучены показатели у 30 практически здоровых людей (доноров).

Базисная терапия заключалась в назначении диеты №5 по Певзнеру и во 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 в течение 7 дн.

Забор крови у пациентов 1 и 2 групп для исследования оксидантно-антиоксидантного статуса в рамках данной работы осуществлялся трижды: на 2 день госпитализации (период разгара), на 10 день госпитализации и на 21 день госпитализации (период ранней реконвалесценции).

Для интегральной оценки процессов свободнорадикального окисления (СРО) использовали метод хемилюминесценции (ХМЛ). Регистрацию ХМЛ осуществляли на люминесцентном спектрометре LS-50B фирмы "PERKIN ELMER" (Швейцария). Стандартизацию сигнала и математическую обработку кривых выполняли с помощью встроенной программы «Finlab».

Спонтанную и индуцированную Fe^{2+} ХМЛ исследовали по методу Ю.А. Владимирова [3]. Определяли светосумму за 1 мин спонтанной ХМЛ (S_1), величина которой коррелирует с интенсивностью свободнорадикальных процессов; максимум «быстрой» вспышки (h) индуцированной ХМЛ, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов, светосумму (S_2) за 2 мин, после «быстрой» вспышки, отражающую скорость образования перекисных радикалов.

Кинетику ХМЛ, инициированную H_2O_2 в присутствии люминола [1], анализировали по параметрам: светосумме люминол-зависимого свечения в течение 1 мин (S_3), величина которой пропорциональна содержанию гидроксильных радикалов [3], максимуму свечения (H), указывающему на потенциальную способность биологического объекта к перекисному окислению, и светосумме за 2 мин ХМЛ (S_4), величина которой свидетельствует об активности антиоксидантной антирадикальной защиты

(АОРЗ). Интенсивность ХМЛ выражали в относительных единицах.

Активацию процессов перекисного окисления липидов на промежуточном этапе оценивали фотокалориметрически по содержанию малонового диальдегида (МДА) методом В.Б. Гаврилова [4]. Неферментативное звено АОРЗ оценивалось флюориметрически по уровню содержания природного биоантиоксиданта α -токоферола по методу L.D. Hansen в сыворотке крови [12]. Достоверность различия оценивали при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют (таблица), что в сыворотке крови у пациентов 1 и 2 групп при поступлении в стационар (период разгара болезни) имело место достоверное повышение уровня продуктов свободнорадикального окисления относительно контроля. И в 1, и во 2 группах показатель интенсивности свободнорадикальных процессов (S_1) превышал аналогичный в контроле в 2,02 и 2,05 раза соответственно. Возрастала скорость образования перекисных радикалов липидной природы (S_2) в 2,34 и в 2,40 раза соответственно. В обеих группах отмечено повышенное содержание гидроксильных радикалов (S_3) в 1,81 и 1,84 раза соответственно. При этом активизировались первичный и промежуточный этапы перекисного окисления липидов: содержание гидроперекисей липидов (h) было повышено в 2,33 и в 2,30 раза и МДА — в 2,29 и 2,37 раза соответственно. Повышение показателей оксидативного статуса сочеталось с ослаблением антиоксидантной антирадикальной защиты (АОРЗ) (S_4) в 1,91 и 2,03 раза, в том числе со снижением резистентности организма к перекисному окислению (H) в 2,02 и 2,04 раза соответственно. При этом страдали как неферментативное (снижение α -токоферола в 1,6 и 1,7 раза), так и ферментативное звенья АОРЗ. В пользу последнего свидетельствовало угнетение активности каталазы в виде увеличения (H) (величина, обратная каталазной активности, по данным М.П. Шерстнева) [10] в 2,02 и 2,04 раза соответственно.

Сравнительный анализ оксидантно-антиоксидантного статуса сыворотки крови больных ВГА 1 и 2 групп при поступлении в стационар достоверных различий не выявил.

Показатели оксидантно-антиоксидантного статуса сыворотки крови больных среднетяжелой формой ГА

Показатель	Контроль	При поступлении		10 день		21 день	
		1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
S_1 (отн.ед.)	0,61±0,02	1,23±0,07*	1,25±0,09*	1,14±0,11*	0,93±0,07***	0,97±0,06****	0,70±0,07 ***
S_2 (отн.ед.)	1,39±0,04	3,25±0,18*	3,32±0,17*	3,04±0,15*	2,50±0,16***	2,21±0,16****	1,68±0,16 ***
S_3 (отн.ед.)	0,73±0,02	1,32±0,10*	1,35±0,09*	1,15±0,16*	0,99±0,09***	1,02±0,09****	0,75±0,06***
h (отн.ед.)	0,52±0,02	1,22±0,11*	1,21±0,11*	1,18±0,14*	0,88±0,09*	0,85±0,05****	0,64±0,07 ***
H (отн.ед.)	0,69±0,06	1,41±0,11*	1,42±0,13*	1,16±0,14*	1,04±0,11***	1,05±0,08****	0,76±0,07***
S_4 (отн.ед.)	1,42±0,03	2,72±0,16*	2,89±0,17*	2,36±0,22*	2,18±0,16***	2,13±0,18****	1,65±0,12***
МДА (нмоль/мл)	17,56±0,87	40,24±2,02*	41,68±2,59*	35,98±1,12*	28,24±1,65***	24,95±1,32****	19,79±0,67***
α -токоферол (мкмоль/л)	22,64±1,14	12,82±0,95*	12,26±1,69*	13,23±0,78*	14,84±0,94*	14,86±0,79*	17,26±0,42****

Примечания. Достоверность различий между показателями средних значений при сравнении: * — с контролем достоверны ($p < 0,05$); ** — с исследованиями при поступлении и через 10 дн. ($p < 0,05$); *** — с исследованиями при поступлении и через 21 дн. ($p < 0,05$)

На фоне проводимой базисной терапии (1 группа) к 10 дн. не отмечено положительной динамики в отношении нарушений биогенеза активных кислородных метаболитов в сравнении с аналогичными при поступлении, при этом сохранялось ослабление АОРЗ. Только к 21 дн. госпитализации в этой группе больных выявлено достоверное, по сравнению с первым исследованием, снижение показателей оксидантного статуса S_1 , S_2 , S_3 , h и МДА — в 1,27-; 1,47-; 1,29-; 1,44- и 1,61 раза соответственно. Выявлено слабое усиление АОРЗ (S_4) в 1,27 раза и повышение резистентности организма к перекисному окислению (Н) в 1,35 раза. Однако все эти показатели по-прежнему достоверно отличались от контроля.

В то же время при проведении базисной терапии в сочетании с даларгином, в сравнении с аналогичными показателями при поступлении, уже на 10 день отмечено достоверное снижение величин S_1 , S_2 , S_3 , h и МДА — в 1,35-, 1,33-, 1,37-, 1,37- и 1,47 раза соответственно. Улучшились показатели антиоксидативного статуса в виде повышения резистентности организма к перекисному окислению (Н) в 1,33 раза и усиления АОРЗ (S_4) в 1,32 раза. При этом уровень α -токоферола повысился в 1,21 раза.

На 21 дн. госпитализации исследуемые показатели сыроворотки крови пациентов 2 группы достигли контрольного уровня и достоверно не отличались от такового, за исключением α -токоферола, уровень которого оставался сниженным относительно контроля. Была установлена сильная отрицательная связь между терапией с даларгином, с одной стороны, и показателями свободнорадикального окисления — с другой: S_1 ($r = -0,98$), S_2 ($r = -0,97$), S_3 ($r = -0,98$), h ($r = -0,96$).

Таким образом, положительная динамика исследуемых ХМЛ-показателей сыроворотки крови позволяет судить об эффективности применения даларгина в качестве корректора нарушений оксидантно-антиоксидантного статуса у больных вирусным гепатитом А.

Выводы

1. У больных ВГА среднетяжелой формы в периоде разгара болезни выявляется нарушение оксидантно-антиоксидантного статуса сыроворотки крови.

2. Даларгин, корректируя нарушения оксидантно-антиоксидантного статуса, усиливает эффективность базисной терапии и может быть предложен в качестве средства патогенетической терапии.

Л и т е р а т у р а

1. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Мет. рек. СПб.: Наука, 2000. С. 198.
2. Буеверов А.О. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002. №4. С. 21-24.
3. Владимиров Ю.А. // ВИНТИ АН СССР: Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. М., 1991. Т. 29. 147 с.
4. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. // Вопросы мед. химии. 1987. №1. С. 118-121.
5. Дудник Л.Б., Вискна Л.М., Майоре А.Я. // Вопросы мед. химии. 2000. №6. С. 597-609.
6. Львова С.П., Абаева Е.М., Гасангаджиева А.Г. и др. // Вопросы мед. химии. 2002. Т. 48. С. 189-195.
7. Лишманов Ю.Б., Травков Ю.А., Федотов Т.В. и др. // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 1991. №6. С. 619-621.
8. Миху И.Я., Изачик Ю.А., Ружицкая Е.А. // Клин. лаб. диагностика. 1994. №1. С. 9-10.
9. Онищенко Г.Г. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002. №6. С. 4-13.
10. Шерстнев М.П. Разработка хемилюминесцентных методик исследования плазмы и клеток крови для оценки состояния больных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. 43 с.
11. Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. Т. 2. М.: ВУНМИЦ, 1999. 431 с.
12. Hansen L.D., Warioric W.T. // Amer. J. Clin. Pathol. 1966. Vol. 46, P. 117.
13. Wittert G., Hope P., Pyle D. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. Vol. 218, №3. P. 877-881.
14. Yamanouchi K., Yanaga K., Okudaira S. et. Al. // J. Sur. Res. 2003. Vol. 114, №1. P. 72-77.

