

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕРПЕТИЧНИМ ГЕПАТИТОМ

- А. Л. Лоскутов, к. мед. н., асис. каф. сімейної мед.
- ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Останнім часом, враховуючи впровадження до клінічної практики методів діагностики захворювань на підставі полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) та імуноферментативного аналізу (ІФА) встановлено, що в етіологічній структурі інфекційних уражень печінки, окрім вірусів гепатитів А, В, С, D, E, G, мають значення віруси родини герпесу, а саме, цитомегаловірус (ЦМВ) та вірус Епштейн-Барра (ВЕБ). Причому, при обстеженні пацієнтів з криптогенним гепатитом, до 72 % випадків спостерігаються молекулярно-біологічні та серологічні маркери герпетичної інфекції [6, 11, 12].

Лікування хворих на хронічні вірусні гепатити має бути комплексним і враховувати не лише етіологію захворювання, але й патогенетичні механізми патологічного процесу у печінці, фазу захворювання [7, 10]. Медична реабілітація хворих на хронічні герпетичні гепатити (ХГГ) передбачає введення гепатозахисних та антиоксидантних препаратів. При цьому більшість дослідників рекомендують в період нестійкої ремісії призначати гепатопротекторні засоби, які підвищують стійкість печінки до впливу токсичних факторів, сприяють відновленню її функцій при різноманітних ушкодженнях [4].

Нашу увагу привернув новий гепатопротекторний препарат з антиоксидантними властивостями гепатомакс. До складу гепатомаксу входять есенціальні фосфоліпіди (лецитин сої), силімарин (екстракт будяка молочного) із екстрактами рослинного походження (екстракти артишоку, цміну та куркуми). Надлишок вільних радикалів, які утворюються при активації процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), порушує цілісність клітинних мембран печінки. Есенціальні фосфоліпіди здатні блокувати процес руйнування клітинних структур, прискорювати стабілізацію клітинної мембрани та регенерацію клітин печінки, що відбувається за рахунок стимуляції збагаченими фосфоліпідами синтезу білків, що входять до складу клітини і забезпечують її нормальну життєдіяльність [4, 8, 9].

Екстракт будяка молочного (розторопші плямистої), що входить до складу препарату гепатомаксу, містить у своєму складі флавоноїд силімарин, який зменшує прояви запалення, зокрема вірусного генезу [8, 9]. Силімарин має властивість зв'язувати вільні радикали і допомагати виведенню їх з організму, а також позитивно впливає на репаративні процеси в клітинах печінки, відновлює мембрану

клітин, що посилює детоксикаційну функцію [8, 9]. Екстракт артишоку має жовчогінні та діуретичні властивості, що допомагає виводити з організму токсичні продукти метаболізму [8, 9]. Екстракт куркуми (жовтого імбиру) має імуномодуючі, протизапальні, антиоксидантні властивості [8, 9]. Екстракт цміну стимулює виробку жовчі та чинить спазмолітичну дію, внаслідок цього відбувається нормалізація відтоку жовчі [8, 9]. Фітопрепарат гепатомакс раніше в комплексному лікуванні хворих на ХГГ не використовувався.

Метою роботи було вивчення ефективності гепатомаксу в медичній реабілітації хворих на хронічний герпетичний гепатит у стадії нестійкої ремісії.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням було 52 пацієнти на ХГГ в стадії нестійкої ремісії. Діагноз ХГГ встановлювали на підставі наявності антитіл до герпесвірусів (anti-CMV IgM, IgG, anti-EBV IgM, IgG) у сироватці крові. Методом ПЛР у змішаній слині проводили дослідження ДНК до ВЕБ та ЦМВ за допомогою наборів для ПЛР виробництва ТОВ «Інтерлабсервіс» (РФ). У всіх пацієнтів, включених в обстеження, у сироватці крові були відсутні маркери вірусних гепатитів А, В, С, D, G, а також виключені хворі з іншими причинами, які здатні викликати ушкодження паренхіми печінки (токсичний гепатит, дефіцит α 1-антитрипсину, хвороба Вільсона-Коновалова).

Для оцінки функціонального стану печінки вивчали біохімічні показники з використанням уніфікованих методів, які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ), тимолової проби уніфікованими методами [13]. Спеціальне біохімічне дослідження включало вивчення вмісту продуктів ПОЛ (проміжних – ДК та кінцевого – МДА) у крові хворих. Активність ПОЛ оцінювали за вмістом у крові проміжних продуктів пероксидації ліпідів – ДК [1, 2] та кінцевого продукту ПОЛ – МДА [5] спектрофотометрично.

Для визначення морфологічного стану печінки здійснювали сонографічне дослідження органів черевної порожнини з використанням апарату «Toshiba Nemio XG» модель SSA.

Для аналізу ефективності гепатомаксу при ХГГ всі

хворі були розподілені на дві групи – основну (25 хворих) та групу зіставлення (27 хворих), що були рандомізовані за віком та статтю. Пацієнти обох груп (основної та зіставлення) отримували загальноприйняте лікування, що включало препарати есенціальних фосфоліпідів (есенціале форте Н), а також антиоксиданти (аскорбінова кислота, токоферолу ацетат). Хворі основної групи додатково отримували гепатомакс по 1 пігулці двічі на день між прийомами їжі, протягом 1 місяця.

Всі хворі обстежені в динаміці – до початку лікування та після завершення (на 35-40 день).

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003 Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica, XLSTAT–Про для MS Excel, Statistical Package for Social Science). Середні вибіркові значення кількісних показників наведені у вигляді $M \pm m$, де M – середня арифметична та m – її помилка. Для перевірки статистичних гіпотез застосовували параметричні та непараметричні методи. При нормальному розподіленні показників, що перевіряли за допомогою додаткових модулів Excel, які рекомендовані [3], вірогідність відмінностей середніх величин двох вибірок оцінювали за критерієм Ст'юдента (t) з урахуванням його параметрів, прийнятих у медико-біологічних дослідженнях [3].

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні прояви та лабораторні показники при ХГГ були типовими і практично не відрізнялися від симптома-

тики при хронічному вірусному гепатиті В або С. Захворювання проявлялося помірно гепатоспленомегалією у більшості хворих та ознаками астено-невротичного синдрому (табл. 1).

При лабораторному обстеженні встановлено, що у більшості обстежених хворих до початку медичної реабілітації спостерігалися помірно виражені зміни біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки (табл. 2).

У хворих на ХГГ в стадії нестійкої ремісії, загальна концентрація білірубину у крові була в 1,24-1,27 вище норми ($P < 0,05$). При цьому, вміст непрямого білірубину у сироватці крові був помірно підвищеним ($P < 0,05$) в обох групах обстежених (в 1,19 рази в основній та в 1,23 рази в групі зіставлення). мкмоль/л. Активність амінотрансфераз сироватки крові у хворих була підвищена. Активність АлАТ перевищувала верхню межу норми в 1,41-1,54 рази та АсАТ – в 1,46-1,50 рази ($P < 0,01$). Значення показника тимолової проби також було в усіх обстежених групах помірно підвищеним ($P < 0,05$) та складало у середньому $8,4 \pm 0,3$ од.

Повторне обстеження після завершення курсу медичної реабілітації, що в основній групі (хворі якої додатково отримували гепатомакс) в більшості випадків (21 пацієнт – 84,0 %) була досягнута стійка клінічна ремісія і у решти обстежених відмічено суттєве покращання стану здоров'я, але зберігався помірний астено-невротичний синдром. У групі зіставлення стійка клінічна ремісія досягнута у 15 осіб (55,6 %), покращання стану здоров'я зі збереженням помірно вираженого астено-невротичного

Таблиця 1

Суб'єктивна симптоматика в обстежених хворих на ХГГ (абс./%)

Суб'єктивна симптоматика	Основна група (n = 25)		Група зіставлення (n = 27)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
тяжкість у правому підбер'ї	25 / 100	3 / 12,0	26 / 96,3	14 / 51,9
загальна слабкість	23 / 92,0	5 / 20,0	24 / 88,9	10 / 37,0
нездужання	21 / 84,0	5 / 20,0	27 / 100	11 / 40,7
зниження працездатності	19 / 76,0	4 / 16,0	22 / 81,5	9 / 33,3
зниження апетиту	20 / 80,0	7 / 28,0	21 / 77,8	10 / 37,0
металевий присмак у роті	12 / 48,0	3 / 12,0	16 / 59,3	9 / 33,3
гепатомегалія	20 / 80,0	2 / 8,0	21 / 77,8	11 / 40,7
спленомегалія	19 / 76,0	0	18 / 66,7	8 / 29,6
субіктеричність склер	21 / 84,0	0	20 / 74,1	4 / 14,8
обкладення язика білим або брудним сірим нальотом	16 / 64,0	6 / 24,0	19 / 70,4	14 / 51,9

Таблиця 2

Динаміка біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки в обстежених хворих ($M \pm m$)

Показники	Норма	Основна група (n = 25)		Група зіставлення (n = 27)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Білірубін (мкмоль/л)					
- загальний	12,2-20,5	$25,4 \pm 0,3^*$	$20,1 \pm 0,5$	$26,0 \pm 0,25^*$	$22,3 \pm 0,7^*$
- прями	3,2-5,5	$7,5 \pm 0,2^*$	$4,6 \pm 0,1$	$7,6 \pm 0,3^*$	$6,2 \pm 0,6^*$
- непрямий	9,0-15,0	$17,9 \pm 0,7^*$	$15,5 \pm 0,3$	$18,4 \pm 0,6^*$	$16,1 \pm 0,3$
АлАТ (мкмоль/л)	0,3-0,68	$1,05 \pm 0,15^{**}$	$0,61 \pm 0,03$	$0,96 \pm 0,18^{**}$	$0,93 \pm 0,04^*$
АсАТ (мкмоль/л)	0,25-0,54	$0,81 \pm 0,09^{**}$	$0,43 \pm 0,03$	$0,79 \pm 0,11^{**}$	$0,55 \pm 0,04^*$
тимолова проба од.	0 - 5	$8,4 \pm 0,3^*$	$2,5 \pm 0,1$	$9,2 \pm 0,2^*$	$4,3 \pm 0,1$

Примітка: ймовірність розбіжностей відносно показників норми * – при $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$.

Вплив гепатомаксу на показники ПОЛ у хворих на ХГГ (M ± m)

Показники	Норма	Основна група (n = 25)		Група зіставлення (n = 27)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
МДА, мкмоль/л	3,2 ± 0,2	7,2 ± 0,2***	3,2 ± 0,3	6,8 ± 0,15***	4,8 ± 0,2*
ДК, мкмоль/л	6,3 ± 0,3	13,7 ± 0,3***	6,5 ± 0,4	13,3 ± 0,4***	8,3 ± 0,4*

Примітка: ймовірність розбіжностей відносно показників норми * – при P < 0,05, ** – P < 0,01, *** – P < 0,001.

синдрому – у 8 пацієнтів (29,6 %), а у решти обстежених залишалася нестійка ремісія ХГГ. Було встановлено, що застосування гепатомаксу сприяє усуненню суб'єктивних та об'єктивних ознак нестійкої ремісії ХГГ. Тривалість збереження загальної слабкості у осіб основної групи була на 4,9 ± 0,4 дів менше, ніж в осіб групи зіставлення; тяжкості у правому підребер'ї – на 5,1 ± 0,2 доби, нездужання – на 4,4 ± 0,3 добу, зниження працездатності – на 4,5 ± 0,2 доби, гіркоти у роті – на 2,9 ± 0,2 доби, зниження апетиту – на 5,0 ± 0,2 доби, металевого присмаку у роті – на 2,3 ± 0,1 доби, гепатомегалії – на 6,3 ± 0,1 доби, субіктеричності склер – на 4,3 ± 0,1 доби, обкладення язика білим або брудним сірим нальотом – на 5,5 ± 0,1 доби.

При біохімічному обстеженні після закінчення медичної реабілітації в основній групі спостерігалася більш виражена позитивна динаміка показників функціонального стану печінки, ніж у хворих на ХГГ групи зіставлення. В основній групі, пацієнти яких приймали гепатомакс, рівень загального білірубину знизився за рахунок пов'язаної його фракції: загальний білірубін знизився до норми і становив 20,1 ± 0,5 мкмоль/л, тобто зменшився в 1,26 рази відносно вихідного значення, а пов'язана його фракція зменшилася відносно початкового рівня в 1,63 рази і становила 4,6 ± 0,1 мкмоль/л, що відповідало нормі (P > 0,1). У групі зіставлення загальний рівень білірубину знизився лише до 22,3 ± 0,7 мкмоль/л, що перевищувало як показник норми, так і аналогічний показник в основній групі. Пов'язана фракція білірубину у цих пацієнтів знизилася до 6,2 ± 0,6 мкмоль/л, що перевищувало норму в 1,13 рази (P < 0,05). Концентрація вільної фракції білірубину також в обох групах обстежених змінювалася, а саме в основній групі – до верхньої межі норми, та у групі зіставлення показник залишався підвищеним (16,1 ± 0,3 мкмоль/л; P > 0,1). Активність АлАТ та АсАТ у периферичній крові зменшилася в основній групі: АлАТ – у середньому в 1,72 рази та АсАТ – в 1,88 рази, що практично відповідало нормі (P > 0,1). У групі зіставлення також відмічалася позитивна динаміка активності амінотрансфераз, однак менше виражена. У хворих цієї групи активність АлАТ на момент завершення лікування становила 0,93 ± 0,04 ммоль/л×год, що вірогідно не різнилася щодо вихідного значення, однак перевищувала показник норми в 1,58 рази (P < 0,05). Активність АсАТ у пацієнтів групи зіставлення після проведення загальноприйнятого курсу медичної реабілітації досягав верхньої межі норми, але був вище аналогічного показника в основній групі в 1,28 рази (P < 0,05) (табл. 2).

До початку проведення медичної реабілітації кон-

центрація кінцевого продукту ПОЛ – МДА складала у осіб основної групи 7,2 ± 0,2 мкмоль/л (при нормі 3,2 ± 0,2 мкмоль/л), тобто була в середньому в 2,25 рази вище норми (P < 0,01). В групі зіставлення вміст кінцевого продукту пероксидації ліпідів у сироватці крові в цей період обстеження дорівнювало середньому 6,8 ± 0,15 мкмоль/л, що перевищувало норму в 2,13 рази (табл. 3).

На момент початку медичної реабілітації концентрація проміжних продуктів ліпопероксидації (ДК) у крові обстежених хворих на ХГГ із нестійкою ремісією, складала в основній групі в середньому 13,7 ± 0,3 мкмоль/л, що було більше норми у 2,17 рази, у пацієнтів групи зіставлення – 13,3 ± 0,4 пг/мл, що було в 2,11 рази більше норми (P < 0,001).

При повторному обстеженні після завершення курсу медичної реабілітації було встановлено, що у хворих основної групи, які отримували гепатомакс, концентрація продуктів ПОЛ в сироватці – МДА і ДК під впливом лікування знижувався до норми 3,2 ± 0,3 мкмоль/л та 6,5 ± 0,4 ммоль/л відповідно. У групі зіставлення концентрація МДА у сироватці крові на момент завершення медичної реабілітації складала 4,8 ± 0,2 мкмоль/л, що було в 1,50 рази вище норми (P > 0,05). Рівень проміжних продуктів ліпопероксидації в крові хворих групи зіставлення складав в середньому 8,3 ± 0,4 мкмоль/л, що перевищувало норму в середньому в 1,32 рази (P > 0,05).

За даними диспансерного нагляду після завершення курсу медичної реабілітації тривалість збереження повноцінної клініко-біохімічної ремісії до 10 місяців відмічалася у 14 хворих основної групи (56,0 %), до 6 місяців – у 11 хворих (44,0 %). В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була вірогідно менше (до 6 місяців) – у 19 пацієнтів (70,4 %) і у решти обстежених (8 пацієнтів – 29,6 %) – від 3 місяців. Необхідно відзначити, що у жодного хворого групи зіставлення клінічна ремісія не перевищувала 6 місяців. Отже, повноцінна клініко-біохімічна ремісія ХГГ тривалістю до одного року відмічалася лише у хворих, які приймали гепатомакс.

Отримані дані свідчать, що застосування гепатомаксу, як способу медичної реабілітації хворих на ХГГ ефективний і має істотні переваги щодо загальноприйнятих методів, що визначається прискоренням досягнення повноцінної клінічної ремісії та збільшенням її тривалості.

Висновки

1. Клінічна картина хронічного герпетичного гепатиту в період нестійкої ремісії характеризується на-

явністю гепатоспленомегалії у сполученні з проявами астено-невротичного синдрому. При лабораторному обстеженні встановлено помірну гіпербілірубінемію, підвищення активності сироваткових амінотрансфераз (АЛАТ та АсАТ), показника тимолової проби.

2. У хворих на хронічний герпетичний гепатит у період нестійкої ремісії відмічалася активація процесів пероксидації ліпідів, проявом чого є підвищення вмісту у крові як проміжних (ДК), так і кінцевого продуктів (МДА).

3. Призначення сучасного комбінованого фітопрепарату гепатомакс при проведенні медичної реабілітації сприяє зменшенню тривалості збереження

об'єктивних ознак загострення патологічного процесу у печінковій паренхімі, позитивній динаміці біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, та сприяє досягненню стійкої клінічної ремісії захворювання із підвищенням якості життя обстежених пацієнтів.

4. Включення гепатомаксу до медичної реабілітації хворих із хронічним герпетичним гепатитом забезпечує відновлення метаболічного гомеостазу – нормалізацію вмісту в крові продуктів ПОЛ (МДА і ДК), що свідчить про зниження активності пероксидації ліпідів біомембран.

Література

1. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лаб. дело.* – 1983. – № 3. – С. 33-36.
 2. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // *Лаб. дело.* – 1989. – № 7. – С. 8-10.
 3. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
 4. Линеvский Ю. В. «Гепатомакс» в лечении хронических воспалительных заболеваний гепатобилиарной системы / Ю. В. Линеvский, К. Ю. Линеvская, К. А. Воронин, Л. И. Шкарбун // *Укр. терапевт. журн.* – 2012. – № 3-4. – С. 131-134.
 5. Маржохова М. Ю. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухоли альфа как показатели синдрома интоксикации / М. Ю. Маржохова, М. М. Афашагова, А. Р. Маржохова // *Клин. лаб. диагн.* – 2011. – № 5. – С. 20-22.
 6. Масалова О. В. Изменение показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С различной тяжести / О. В. Масалова, О. В. Абдулмеджинова, К. В. Моргунов [и др.] // *Вопр. вирусол.* 2003. – Т. 48, № 3. – С. 15-19.
 7. Наследникова И. О. Дизрегуляция клеточного звена иммунитета при хроническом вирусном гепатите / И. О. Наследникова, Н. В. Ря-

занцева, Е. В. Белобородова [и др.] // *Бюл. СО РАМН.* – 2005. – № 4. – С. 59-63.
 8. Юрьев К. Л. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть II. Обзор доказательств клинической эффективности и безопасности // *Укр. мед. часопис.* – 2010. – № 3 (77). – С. 59-66.
 9. Юрьев К. Л. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть III. Новые эффекты и области применения. Текущие клинические испытания // *Укр. часопис.* – 2011. – № 2 (82). – С. 54-60.
 10. Howard C. R. Hepatitis C virus: clades and properties / C. R. Howard // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002. – Vol. 17. – P. 468-470.
 11. Manns M. P. Hepatotrophic viruses and autoimmunity / M. P. Manns // *J. Viral. Hepat.* // 1997. – Vol. 4. – Suppl 1. – P. 7-10.
 12. Manns M. P. Viral induction of autoimmunity: mechanisms and examples in hepatology / M. P. Manns // *J. Viral. Hepat.* 1997. – Vol. 4. – Suppl 2. – P. 4247.
 13. Ritis F. Биохимические показатели при вирусном гепатите и других заболеваниях печени / F. De Ritis, G. Giusti, F. Piccinino, L. Cacciatore. – Режим доступа: <http://www.confcontact.com/node/94>.

Надійшла до редакції 16.06.2014

УДК 616-002.2:002.6-615.37

А. Л. Лоскутов

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕРПЕТИЧНИМ ГЕПАТИТОМ

Ключові слова: хронічний герпетичний гепатит, гепатомакс, імунореабілітація, біохімічні показники, перекисне окислення ліпідів.

У процесі дослідження було виявлено, що призначення фітоактивного препарату гепатомакс при медичній реабілітації хворих на хронічний герпетичний гепатит сприяє зменшенню тривалості патологічного процесу у печінковій паренхімі, позитивній динаміці біохімічних показників, забезпечує відновлення метаболічного гомеостазу – нормалізацію вмісту в крові продуктів перекисного окислення ліпідів та досягненню стійкої клінічної ремісії захворювання із підвищенням якості життя обстежених пацієнтів.

Лоскутов А. Л.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИМУНОРЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

Ключевые слова: хронический герпетический гепатит, гепатомакс, иммунореабилитация, биохимические показатели, перекисное окисление липидов.

В процессе исследования было выявлено, что назначение фитоактивного препарата гепатомакс при медицинской реабилитации больных хроническим герпетическим гепатитом способствует уменьшению длительности патологического процесса в печеночной паренхиме, положительной динамике биохимических показателей, обеспечивает восстановление метаболического гомеостаза (нормализацию содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов) и достижению стойкой клинической ремиссии заболевания с повышением качества жизни обследованных пациентов.

A. L. Loskutov

EFFICIENCY OF IMMUNOREHABILITATION PATIENTS WITH CHRONIC HERPES HEPATITIS

Keywords: chronic herpes hepatitis, hepatomax, immunorehabilitation, biochemical parameters, lipid peroxidation.

During the investigation it was found that the administration of the phytoactive drug hepatomax in medical rehabilitation of patients with chronic herpes hepatitis can reduce the duration of the pathological process in the liver parenchyma, the positive dynamics of biochemical parameters, provides restoration of metabolic homeostasis (normalization of the blood levels of lipid peroxidation products) and the achievement of persistent clinical remission with improving the quality of life of patients surveyed.

