

УДК 616.36-002.1-08

**ВПЛИВ ГЕПА-МЕРЦУ НА ВМІСТ АДЕНОЗИНДИФОСФАТУ
В ЕРИТРОЦИТАХ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В
ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ**

О.С. Совірда, О.А Герасименко, О.В. Козишкурт, І.В. Ашанина, Г.Ф. Ковальська,
Т. В. Федоренко

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Обстежено 160 хворих на гострий гепатит В (ГГВ) тяжкого перебігу. Усіх хворих поділено на наступні вікові групи: 1) 20-39 р., 2) 40-49р., 3) 50-59р., 4) 60 років і старші. Кожній віковій групі відповідала одновікова група донорів. Хворі на ГГВ (n=80) отримували базисну терапію, хворим в групі порівняння (n=80) до базисної терапії додавали гепа-мерц. В результаті проведених досліджень встановлено, що ГГВ тяжкого перебігу супроводжується зниженням вмісту аденозинтрифосфата (АДФ) в еритроцитах крові. Глибина виявлених змін залежить від віку і статі хворих. Лікування хворих на ГГВ тяжкого перебігу із застосуванням гепа-мерцу призводило до відновлення рівня АДФ у крові хворих всіх вікових групах.

Ключові слова: гострий гепатит В, АДФ.

**ВЛИЯНИЕ ГЕПА-МЕРЦА НА СОДЕРЖАНИЕ АДЕНОЗИНДИФОСФАТА
В ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ
С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОСТРОГО ГЕПАТИТА В**

О.С. Совирда, Е.А. Герасименко, Е.В. Козишкурт, И.В. Ашанина,
Г.Ф. Ковальская, Т. В. Федоренко

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Обследовано 160 больных на острый гепатит В (ОГВ) тяжелого течения. Всех больных разделено на следующие возрастные группы: 1) 20-39 л., 2) 40-49л., 3) 50-59 л., 4) 60 лет и старше. Каждая возрастная группа подразделена по полу. Каждой возрастной группе соответствовала одновозрастная группа доноров. Больные ОГВ основной группы (n=80) получали базисную терапию, больным в группе сравнения (n=80) к базисной терапии добавляли гепа-мерц. В результате проведенных исследований установлено, что ОГВ тяжелого течения сопровождается снижением содержания аденозинтрифосфата (АДФ) в эритроцитах крови. Глубина выявленных изменений зависит от возраста и пола больных. Ле-

чение больных ОГВ тяжелого течения с применением гепа-мерца приводило к восстановлению уровня АДФ в крови во всех возрастных группах больных.

Ключевые слова: острый гепатит В, АДФ.

THE EFFECT OF HEPA-MERZ ON THE CONTENT OF AMP IN RED BLOOD CELLS OF PATIENTS WITH SEVERE ACUTE HEPATITIS B

O.S. Sovirda, E.A. Gerasimenko, E.V. Kozshkurt, I.V. Ashanina, G.F. Kovalskaya,
T.V. Fedorenko

Odessa national medical university, Odessa, Ukraine

There were investigated 80 patients with AHB aged from 20 to 60 and older who were divided into four age groups. Each age group corresponded to a group of donors of the same age. The studies found that acute hepatitis B of the severe course was accompanied by a decrease in the content of AMP in red blood cells. The depth of the detected changes depends on the age and sex of the patients. Hepa-Merz application had of a positive influence on the content of AMP in erythrocytes in severe AHB. After treatment with Hepa-Merz the AMP content in the blood was significantly higher than the similar indices in patients who were not added Hepa-Merz to a common scheme. Higher content of AMP was observed in female patients, especially in the first and second age groups.

Key words: acute hepatitis B, AMP.

Вступ. Високий рівень інфікування населення вірусом гепатиту В, значне омолодження основних груп хворих, зростання хронічних форм хвороби, що призводять до зниження працездатності та подальшого поширення інфекції серед населення, визначають багатогранність проблеми та актуальність її дослідження [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Незважаючи на те, що проблемі гострого гепатиту В (ГГВ) в останні роки приділяється значна увага дослідників [1, 2, 3], до цього часу не виявлено всі механізми прогресування та хронізації процесу, ступінь і тем-

пи якого визначаються патобіохімічними змінами: надлишковою активацією перекисного окислення ліпідів на тлі виснаження системи антиоксидантного захисту, порушенням ліпідного, вуглеводного, білкового та енергетичного обмінів [7, 8, 9].

Роботи, в яких було б представлено комплексне визначення та детальний аналіз енергетичних порушень при ГГВ в різні періоди хвороби, відсутні. Між тим, композиційне дослідження вмісту макроергів у хворих з вірусними гепатитами, важливе не тільки для розуміння патогенезу за-

хворювання, але і для вдосконалення діагностики, прогнозування, а отже, лікування та реабілітації.

Мета роботи: дослідити вміст макроергу аденозиндифосфату (АДФ) в еритроцитах крові хворих на ГГВ важкого перебігу та можливості його регуляції з використанням гепа-мерцу.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 160 хворих на гострий гепатит В тяжкого ступеня. Всіх хворих відповідно з віком було розподілено на наступні групи: 1) 20-39 р., 2) 40-49 р., 3) 50-59 р., 4) 60 років і старші. Крім цього, кожна вікова група розподілялась також і за статтю. Кожній віковій групі хворих відповідала одновікова група донорів чоловіків і жінок (n=10). Хворі на ГГВ важкого перебігу основної групи (n=80) отримували базисну терапію, хворим в групі порівняння до базисної терапії додавали гепа-мерц.

Кров для досліджень відбирали з кубітальної вени до градуйованих центрифужних пробірок, попередньо оброблених гепарином, після чого кров центрифугували при 3000 об./хв., відбирали еритроцити та використовували їх для визначення вмісту АДФ з використанням наборів фірми Test-Combination фірми "Boehringer". Розмірність концентрації нмоль на 1 мл еритроцитарної маси. Одержані результати досліджень були опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням пакету програм "Primer Biostatistics" Sigma Start (США, 1994). Для лікування хворих нами запропоновано гепа-мерц (орнітин-аспарат), який випус-

кається фірмою (Merz+Co (Німеччина)). Гепамерц використовували за схемою: 1 етап -7 в/в введень по 10 г в день; 2 етап -14 днів прийому препарату per os по 18 г на добу (по 6 г 3 р на добу за 20 хв. до прийому їжі).

Результати дослідження. В результаті дослідження обміну аденілових нуклеотидів були виявлені суттєві зміни вмісту АДФ в еритроцитах хворих на ГГВ тяжкого перебігу. Так, наприклад, під час надходження до стаціонару вміст АДФ в еритроцитах хворих чоловіків віком 20-39 років був нижчим за рівень контролю на 30,5%, тоді як у жінок його кількість складала 75,5% стосовно одновікових донорів (табл.1). Проведене лікування за загально визнаною методикою в умовах стаціонару протягом 10 днів сприяло деякому збільшенню вмісту АДФ в еритроцитах хворих чоловіків порівняно з попередніми показниками і при цьому його кількість дорівнювала 73,4% від рівня контролю. У хворих жінок на 10 день перебування в стаціонарі вміст АДФ також мав тенденцію до збільшення порівняно з показниками попереднього терміну і стосовно до контролю дорівнював 83,2%. Після завершення лікування на день виписки вміст АДФ у крові хворих чоловіків і жінок достовірно збільшувався порівняно з попередніми показниками і при цьому стосовно до контролю у чоловіків дорівнював 86,7%, а у жінок практично нормалізувався.

В результаті проведених обстежень було встановлено, що в день госпіталізації хворих чоловіків віком 40-49 років вміст АДФ в еритроцитах крові був

Таблиця 1.

**Вміст АДФ в еритроцитах крові хворих на ГГВ важкого перебігу
($M \pm m$; $n=10$, нмоль/мл)**

Вік обстежених	Донори		Хворі					
			чоловіки			жінки		
	чоловіки	жінки	початок лікування	10 день лікування	випуск-вання	початок лікування	10 день лікування	випуск-вання
20-39 р	45,6±0,88	51,2±0,87	31,7±0,58	33,5±0,64	39,5±0,62	38,6±0,71	42,6±0,67	49,5*±0,76
40-49 р	26,6±0,53	32,6±0,59	15,4±0,43	18,3±0,53	20,7±0,49	20,8±0,49	23,7±0,52	29,1±0,61
50-59 р	18,8±0,46	25,3±0,64	8,2±0,27	10,2±0,37	11,9±0,45	13,3±0,41	15,8±0,44	18,5±0,47
60 р і >	15,3±0,42	17,5±0,45	4,8±0,25	6,6±0,29	7,9±0,29	7,9±0,28	9,9±0,19	11,1±0,32

Примітка:* - різниця недостовірна стосовно одновікового контролю ($p > 0,05$).

нижчим від показників одновікових донорів на 42,2%. У жінок на цей час вміст АДФ в еритроцитах також був достовірно нижчим від рівня контролю і відносно останнього становив 63,9 %. Проведене базисне лікування в умовах стаціонару на протязі 10 днів сприяло достовірному збільшенню вмісту АДФ в еритроцитах хворих чоловіків порівняно з попередніми показниками, але його кількість залишалась нижчою за контроль в 1,5 рази. На цей же час у 40–49-річних хворих жінок також спостерігалось підвищення вмісту АДФ порівняно з першим днем госпіталізації, щодо одновікового контролю він дорівнював 72,7%.

Після завершення курсу лікувальних заходів та на день виписки вміст АДФ в еритроцитах крові хворих на ГГВ чоловіків залишався достовірно нижчим від аналогічних значень у донорів і відносно до останніх складав 71,8%, тоді як у жінок цієї вікової групи вміст АДФ в еритроцитах був нижчим за одновіковий контроль на

10,8%. Таким чином, наведені результати досліджень показують, що використання загальноновизнаної базисної терапії у хворих віком 20–49 років в деякій мірі позитивно впливало на рівень АДФ в еритроцитах крові, особливо у хворих жінок, показники яких на момент виписки практично відновлювались до рівня норми. У чоловіків ефективність загальноновизнаної терапії була значно нижчою і навіть на момент виписки зі стаціонару вміст нуклеотиду до норми не відновлювався.

Зі збільшенням віку спостерігалось зростання виявлених зрушень вмісту АДФ. Так, наприклад, на момент госпіталізації хворих чоловіків на ГГВ тяжкого перебігу віком 50–59 років вміст АДФ в еритроцитах був нижчим за показники донорів на 56,3 %. У цей же час вміст АДФ в еритроцитах хворих жінок був нижчим на 47,3 %. Після 10-денного перебування в стаціонарі та відповідного лікування рівень АДФ у хворих чоловіків достовірно підвищувався порівняно з попередні-

ми показниками і стосовно до контролю дорівнював 54,5 %. У 50-59-річних хворих жінок на даний момент вміст АДФ також зростав порівняно з показниками першого дня і при цьому досягав 62,6% від одновікового контролю. Після завершення стаціонарного лікування, під час виписки вміст АДФ в еритроцитах хворих чоловіків збільшувався на 8,7% порівняно з показниками 10 дня, та, незважаючи на це, залишався нижчим за контроль на 36,8%. У хворих жінок цієї вікової групи також спостерігалось збільшення вмісту нуклеотиду в крові, який достовірно перевищував попередні показники, але рівня контролю не досягав і складав відносно останнього 73,2%. Отже, і в даній віковій групі ефективність загальноновизнаної базисної терапії була вища у хворих жінок.

При обстеженні чоловіків хворих на ГГВ важкого перебігу віком 60 років і старших встановлено, що вміст АДФ в еритроцитах крові достовірно знижувався як стосовно аналогічних значень в перших трьох групах обстежених, так і одновікових здорових осіб, і при цьому стосовно останніх становив 31,4%. Дещо вищими у цей час були показники вмісту АДФ в еритроцитах хворих жінок, кількість якого складала 45,2% стосовно контролю. На 10 день перебування в стаціонарі було виявлене деяке збільшення вмісту АДФ в еритроцитах крові хворих чоловіків порівняно з попередніми показниками, і при цьому його значення стосовно до контролю дорівнювало 43,3%. У жінок цієї вікової групи на даний момент вміст АДФ в еритро-

цитах крові також достовірно збільшувався і складав відносно контролю 56,4%. Проведені терапевтичні заходи на момент виписки сприяли подальшому підвищенню вмісту АДФ в еритроцитах хворих на ГГВ важкого перебігу чоловіків і жінок; і при цьому він складав – відповідно 51,7% та 63,7% стосовно одновікового контролю. Таким чином, наведені факти свідчать про те, що ГГВ важкого перебігу призводить до значного зниження вмісту АДФ в еритроцитах крові усіх вікових груп. Вираженість виявлених змін в повній мірі залежала від віку та статі хворих. При цьому необхідно підкреслити, що найбільш істотних змін вміст АДФ зазнавав у хворих 4 вікової групи. Важливим є також факт, що у хворих чоловіків були виявлені більш істотні зміни вмісту АДФ незалежно від віку.

Використання гепа-мерцу протягом 10-12 днів сприяло збільшенню вмісту АДФ в еритроцитах хворих чоловіків віком 20-39 років на 26,2% порівняно з показниками на початку лікування. Водночас вміст АДФ залишався вищим за аналогічні значення в пацієнтів, яким не призначали вказаний препарат, на 19,5%, що по відношенню до контролю становило 87,7% (табл. 2). При цьому використання гепа-мерцу протягом 10–12 днів у хворих жінок на ГГВ тяжкого ступеня віком 20–39 років сприяло збільшенню вмісту АДФ порівняно з показниками під час госпіталізації на 18,9%. Щодо одновікових донорів, то рівень нуклеотиду відновлювався майже до рівня останніх, а деякі виявлені відхилення знаходились

Таблиця 2.

**Вміст АДФ в еритроцитах крові хворих на ГГВ тяжкого перебігу
при використанні гепа-мерцу ($M \pm m$; $n=10$, нмоль/мл)**

Вік обсте- жених	Донори		Хворі					
			чоловіки			жінки		
	чоло- віки	жінки	початок лікування	10-12 день лікування	випису- вання	початок лікування	10-12 день лікування	випису- вання
20-39 р.	45,6± 0,88	51,20± 0,87	31,71±0,58	40,02±0,08	44,08±0,78	38,4±0,58	48,08±0,78	49,5*± 0,76
40-49 р.	26,68± 0,53	32,62± 0,59	15,63±0,43	21,74±0,59	25,13±0,67	20,84±0,49	29,20±0,64	33,40± 0,86
50-59 р.	18,85± 0,46	25,34± 0,64	8,24±0,27	14,08±0,59	16,20±0,37	13,35±0,41	21,33±0,51	23,26*± 0,65
60 р. і >	15,33± 0,42	17,59± 0,45	4,81±0,25	10,39±0,36	11,71±0,44	7,95±0,28	12,56±0,52	15,34± 0,43

Примітка: * - різниця статистично недостовірна в порівнянні зі здоровими одновіковими особами ($p > 0,05$).

в допустимих межах і були недостовірними. Після завершення лікування чоловіків віком 20-39 років хворих на ГГВ тяжкого ступеня з використанням гепа-мерцу вміст АДФ в еритроцитах крові продовжував збільшуватись, як по відношенню до всіх попередніх показників, так і стосовно його значень у пацієнтів, яким не призначали зазначений препарат, і водночас практично не відрізнявся від контрольних значень. По завершенню лікування хворих жінок на ГГВ тяжкого ступеня цієї вікової групи вміст АДФ в еритроцитах також нормалізувався.

Лікування чоловіків 40-49 років хворих на ГГВ тяжкого ступеня протягом 10-12 днів із використанням гепа-мерцу призводило до збільшення вмісту АДФ в еритроцитах порівняно з показниками на момент госпіталізації та відносно значень у хворих, яким не використовували зазначений пре-

парат і стосовно до контролю він дорівнював 81,5%. Додавання гепа-мерцу до комплексної терапії впродовж 10-12 днів у хворих жінок 40-49 років також значно збільшувало вміст АДФ в еритроцитах крові. Так, наприклад, порівняно з аналогічними показниками при надходженні до стаціонару рівень АДФ зростав на 40,1%, та порівняно з його значеннями в групі порівняння – на 23,2%, що стосується контролю рівень АДФ на цей час дорівнював 89,5%. Після проведеного курсу лікування з використанням гепа-мерцу та розторопші плямистої, під час виписки було встановлено, що рівень цього нуклеотиду в еритроцитах крові пацієнтів обох статей практично відновлювався до фізіологічного рівня, а виявлені відхилення не мали достовірних відмінностей.

В результаті обстеження хворих на гострий гепатит В тяжкого ступе-

ня чоловіків віком 50-59 років встановлено, що проведене протягом 10-12 днів лікування з додаванням до комплексної терапії гепа-мерцу збільшувало вміст АДФ в еритроцитах крові порівняно з показниками на початку лікування на 70,9 %, що було вищим за аналогічні в пацієнтів, яким не вводили зазначений препарат, на 37,2% і стосовно до однорічного контролю його кількість складала 74,5%. Призначення гепа-мерцу протягом 10-12 днів у комплексному лікуванні хворих жінок цієї вікової групи також сприяло збільшенню вмісту АДФ в еритроцитах порівняно з попереднім терміном обстеження, що достовірно перевищувало при цьому аналогічні значення в пацієнток групи порівняння, і стосовно до контролю він дорівнював 84,2%. Під час виписки хворих чоловіків після завершення курсу терапії з використанням гепа-мерцу вміст АДФ в еритроцитах достовірно перевищував показники всіх попередніх етапів дослідження і складав відносно до контролю 86,4%. У хворих жінок цієї вікової групи напередодні виписки рівень досліджуваного нуклеотиду відновлювався до показників однорічних донорів і достовірно не відрізнявся від останніх.

Внаслідок проведених обстежень було встановлено, що у хворих на ГГВ тяжкого ступеня чоловіків віком 60 років і старших, які одержували гепа-мерц протягом 10-12 днів лікування сприяло збільшенню вмісту АДФ в еритроцитах більш як вдвічі порівняно з показниками на час гос-

піталізації, і при цьому він переважав аналогічні значення у пацієнтів, які одержували загальноприйнятту терапію і плацебо, на 56,5%. У хворих жінок, які приймали гепа-мерц протягом 10-12 днів і в даному випадку призводило до збільшення вмісту АДФ в еритроцитах крові на 26,6% відносно показників на початку терапії, що також було достовірно вищим за дані у пацієнток групи порівняння. Але, не дивлячись на таку позитивну динаміку змін зазначеного нуклеотиду, його вміст ще залишався нижчим за контроль на 28,6%. Встановлено, що у періоді реконвалесценції вміст АДФ в еритроцитах хворих на гострий гепатит В тяжкого перебігу чоловіків і жінок по завершенню лікування з використанням гепа-мерцу достовірно перевищував всі попередні значення та аналогічні показники у хворих, яким до загальноприйнятої схеми не додавали зазначений препарат, але стосовно до контролю ще залишався на низькому рівні та дорівнював – відповідно 76,7% та 87,2%.

Отже, проведені дослідження показали, що використання гепа-мерцу в комплексному лікуванні хворих на ГГВ тяжкого ступеня позитивно впливало на динаміку рівня АДФ в еритроцитах крові. Про це свідчить нормалізація вмісту цього нуклеотиду в еритроцитах пацієнтів, які лікувалися зазначеними препаратами. Більш виразне відновлення спостерігалось у хворих жінок особливо перших двох вікових груп, у яких рівень вказаного нуклеотиду практично не відрізнявся від фізіологічних значень.

Висновки:

1. Гострий гепатит В важкого перебігу викликає стійке та глибоке зниження вмісту АДФ в еритроцитах крові.
2. Глибина виявлених змін залежить від віку та статі: більш важкі зміни вмісту АДФ спостерігаються у чоловіків ніж у жінок всіх вікових груп.
3. Лікування хворих з використанням загальноновизнаної схеми не ви-

кликає позитивних змін активності ферменту.

4. Використання в комплексному лікуванні гепа-мерцу, згідно запропонованої схеми, сприяє відновленню вмісту АДФ у всіх вікових групах хворих. Ефективність препаратів найбільш висока в 1 та 2 вікових групах.

Літератури

1. Абдурахманов Д.Т. Вирус гепатита В в патологии человека // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, 3 1. – С. 48-56.
2. Андрейчин М.А., Дрижак В.І., Рябокони О.В., Копча В.С. // Вірусні гепатити і рак печінки. – ТДМУ Укрмедкнига, 2010. – 187 с.
3. Бабак О.Я. Фиброз печени: Современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Кравченко Н.А. // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2. – С. 5–16.
4. Березенко В.А. Клініко-патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи його медикаментозної корекції. Автореф. дис...д.мед.н: К.: 2007. – 39 с.
5. Будько В.С. Практические аспекты диагностики и терапии вирусного гепатита С / В. С. Будько // Теґаріа. Український медичний вісник. – К., 2011. – № 6. – С. 67–73.
6. Ворожбит О.Б., Пчела О.Ф. Діагностика та лікування гепатиту С. Практичне керівництво AASLD // Гепатологія. – 2009. – № 2. – С. 4–15.
7. Абрагамович У.О. Особливості активності ліпопероксидації та антиоксидантної системи крові оперованих середнього віку у віддалені терміни після резекції шлунка з приводу виразкової хвороби / У.О. Абрагамович // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 5 (43). – С. 17- 23.
8. Аكوпова О.В., Колчинская Л.И., Носарь В.И., Бурый В.А., Маньковская И.Н., Сагач В. Ф. Влияние активатора АТФ-зависимого К⁺-канала на трансмембранный обмен калия и образование активных форм кислорода в условиях открывания митохондриальной поры // Український біохімічний журнал. – 2014. – Т. 86, № 2. – С. 1500-1518.
9. М.М. Марченко, Г.П. Копыльчук, И.А. Шмарак, И.М. Бучковская. Активность энзиматических систем детоксикации в печени мышей при различной обеспеченности ретиноидами // Український біохімічний журнал. – 2012. – Т. 4, № 2 – С. 1508-1616.