

УДК 616.15-074:[616.36-002:578.89]-056.83

Фурик О.О., Рябоконь О.В., Онищенко Т.Є., Савельєв В.Г.

## ДИНАМІКА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТА ВМІСТУ НІТРИТІВ І L-АРГІНІНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В ІЗ СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ВЖИВАННЯМ АЛКОГОЛЮ В ГЕПАТОТОКСИЧНИХ ДОЗАХ

Запорізький державний медичний університет

Обстежено 133 хворих на гострий гепатит В віком від 18 до 60 років. Гострий гепатит В у хворих із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах характеризується тривалішим ( $p < 0,05$ ) продромальним періодом, у розпал захворювання виразнішою клінічною маніфестацією з появою холестатичних і геморагічних проявів, вищим рівнем гіпербілірубінемії, а в період реконвалесценції збереженням вищої активності аланінамінотрансферази, порівняно з пацієнтами без супутнього ураження печінки. Період реконвалесценції у цих хворих характеризується збереженням циркуляції HBsAg, меншою частотою сероконверсії HBeAg – anti-HBe, порівняно з хворими на гострий гепатит В без супутнього ураження печінки. Гострий гепатит В у хворих із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах характеризується вищим рівнем нітритів (на 59,9 %,  $p < 0,01$ ), що поєднується з низьким вмістом L-аргініну (на 38,8 %,  $p < 0,05$ ) у сироватці крові, а у період реконвалесценції вищим рівнем вмісту нітритів (у 2,6 разу,  $p < 0,01$ ), у поєднанні з триваючим зниженням вмісту L-аргініну (на 42,5 %,  $p < 0,05$ ) у сироватці крові, порівняно з хворими на гострий гепатит В без супутнього ураження печінки.

Ключові слова: гострий гепатит В, нітроти, L-аргінін, алкоголь.

### Вступ

Гепатит В є одним із найбільш поширених інфекційних захворювань та залишається важливою проблемою охорони здоров'я багатьох країн світу [1]. На перебіг гострого гепатиту В (ГГВ) та його наслідки може впливати низка факторів, зокрема наявність супутніх уражень печінки невірусного ґенезу. Серед комбінованих уражень печінки особлива увага приділяється вірусно-алкогольним [2]. У ряді досліджень доведено негативний вплив алкоголю на перебіг HBV-інфекції, що полягає в прогресуванні захворювання, розвитку цирозу [3] та гепатоцелюлярної карциноми [4] через синергізм пошкоджувальної дії алкоголю та HBV на печінку. Розвиток окисного стресу, обумовлений порушенням прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, призводить до генерації активних форм кисню, що ушкоджують клітинні мембрани та тісно пов'язані з безліччю патологічних змін в організмі [5].

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню гепатиту В, клініко-патогенетична роль змін показників прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на ГГВ із наявністю супутнього хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах залишається не визначеною.

### Мета роботи

Визначити зміни клініко-біохімічних показників та вмісту нітритів і L-аргініну у сироватці крові хворих на гострий гепатит В із супутнім хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах в динаміці захворювання.

### Матеріал та методи дослідження

Під спостереженням було 133 хворих на ГГВ віком від 18 до 60 років. Чоловіків було 92, жінок

– 41. Усі хворі введені до дослідження за випадковою ознакою та письмовою інформованою згодою. Всі пацієнти лікувалися базисними засобами й були обстежені двічі: при госпіталізації та на момент виписки зі стаціонару. Діагноз ГГВ встановлено за результатами клініко-епідеміологічних, біохімічних, інструментальних досліджень, підтверджено виділенням в крові відповідних маркерів.

При розподілі хворих на ГГВ на групи враховували наявність чи відсутність хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах з використанням класифікації вживання алкогольних напоїв з урахуванням періодичності і дози спожитого алкоголю [6]. I групу склали 52 хворих із наявністю супутнього хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, II групу склали 81 хворий без цього фактору.

Методом імуноферментного аналізу в сироватці крові визначали вміст anti-HBeAg IgG (Вектор Бест, Росія). Вміст нітритів у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом, вміст L-аргініну у сироватці крові - хроматографічним методом. Контрольна група 20 здорових осіб. Всі спеціальні лабораторні дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Обчислювали середні значення (M), середні помилки середньої арифметичної (m), вираховували відсоток відхилення від відповідних у групах порівняння. Для оцінки достовірності різниці ознак між двома незалежними вибірками застосовували непара-

метричні статистичні методи: критерій Манна-Уїтні – для кількісних ознак; метод  $\chi^2$  – для якісних ознак.

### Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі клініко-біохімічних даних виявлено, що продромальний період у хворих I групи склав в середньому ( $5,8 \pm 0,5$ ) доби й виявився тривалішим ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих II групи – ( $4,6 \pm 0,3$ ) доби. При цьому різні варіанти перебігу продромального періоду реєструвалися у хворих обох груп з однаковою частотою. Варіант перебігу продрому був змішаним – у 63,5 % хворих I групи і 59,2 % хворих II групи, переважали диспепсичні – у 71,2 % і 71,6 % й астеновегетативні – у 48,1 % і 43,2 % прояви, рідше реєструвалися артралгічний – у 26,9 % і 27,2 % й грипоподібний – у 23,1 % і 24,7 % варіанти відповідно. У 4 (7,7 %) хворих I групи і 6 (7,4 %) хворих II групи в продромі реєструвався уртикарний висип.

Проведений порівняльний аналіз клінічних проявів ГГВ в розпал захворювання показав, що частота реєстрації більшості клінічних ознак у пацієнтів обох груп статистично не відрізнялася ( $p > 0,05$ ). Так, на тлі жовтяниці у всіх пацієнтів загальна слабкість мала місце у 84,6 % хворих I групи та у 80,2 % пацієнтів II групи, зниження апетиту у 67,3 % і 75,3 %, нудота у 23,1 % і 25,9 %, блювання у 7,7 % і 7,4 %, тяжкість в епігастрії у 25,0 % і 18,5 %, тяжкість у правому підребер'ї у 15,4 % і 14,8 %, артралгії зберігалися у 7,7 % і 12,3 %, субфубрилітет у 9,6 % і 8,6 % пацієнтів відповідно. Проте лише у хворих I групи були

відзначені геморагічні прояви (5,8 %) та свербіж шкіри (7,7 %).

У результаті біохімічних досліджень крові в розпал ГГВ у хворих I групи середній показник вмісту загального білірубину у сироватці крові склав ( $203,8 \pm 11,5$ ) мкмоль/л і був вищим ( $p < 0,05$ ) від цього показника ( $170,3 \pm 6,6$ ) мкмоль/л пацієнтів II групи. При порівнянні виразності цитолітичного синдрому в розпал ГГВ виявлено відсутність статистично значущої різниці між I та II групами ( $p > 0,05$ ). Так, активність АлАТ у сироватці крові хворих I групи складала ( $9,6 \pm 0,4$ ) ммоль/год•л та ( $9,2 \pm 0,3$ ) ммоль/год•л відповідно ( $p > 0,05$ ).

Порівняння показників маркерного профілю при надходженні хворих встановило, що у всіх пацієнтів обох груп позитивними були HBsAg, anti-HBcor IgM, а частота виявлення позитивного HBeAg не відрізнялася ( $\chi^2 = 1,42$ ,  $p > 0,05$ ) в досліджуваних групах.

У результаті проведених досліджень виявлено, що в період розпаду у хворих I групи вміст нітритів в сироватці крові майже у 3 рази перевищував ( $p < 0,001$ ) відповідний показник здорових осіб. У пацієнтів II групи вміст нітритів в сироватці крові також достовірно відрізнявся від аналогічного параметру здорових осіб і перевищував ( $p < 0,05$ ) цей показник у 1,9 разу. При порівняльному аналізі кількісного вмісту нітритів в сироватці крові встановлено, що вміст цього показника у хворих I групи був вищим на 59,9 % ( $p < 0,01$ ), ніж у пацієнтів II групи (табл. 1).

Таблиця 1  
Вміст нітритів та L-аргініну у сироватці крові хворих на ГГВ залежно від хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах в динаміці захворювання (M $\pm$ m)

Показник	Здорові особи (n=20)	Хворі (n=133)			
		I група (n=52)		II група (n=81)	
		при госпіталізації	при виписці	при госпіталізації	при виписці
Нітрити (мкмоль/л)	20,90 $\pm$ 3,17	62,36 $\pm$ 6,19 <sup>*</sup> ..	62,00 $\pm$ 5,16 <sup>*</sup> ..	39,00 $\pm$ 2,42 <sup>†</sup>	23,54 $\pm$ 3,23 <sup>***</sup>
L-аргінін (мкмоль/л)	26,7 $\pm$ 2,5	20,50 $\pm$ 1,37 <sup>*</sup> ..	17,10 $\pm$ 1,16 <sup>*</sup> ..	33,50 $\pm$ 2,09 <sup>†</sup>	29,75 $\pm$ 2,48

Примітки: 1. \* – різниця достовірна порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05-0,001$ ), обчислена за критерієм Манна-Уїтні;  
2. .. – порівняно з хворими II групи ( $p < 0,01-0,001$ ), обчислена за критерієм Манна-Уїтні;  
3. \*\*\* – порівняно з показниками при госпіталізації ( $p < 0,01$ ).

У період реконвалесценції виявлено, що у хворих I групи вміст нітритів в сироватці крові залишався незмінним ( $p > 0,05$ ). Проте у пацієнтів II групи вміст нітритів у сироватці крові був нижчим ( $p < 0,01$ ), порівняно з показником при госпіталізації, та не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) від аналогічного у здорових осіб. Порівняльний аналіз показав, що на момент виписки зі стаціонару у хворих I групи вміст нітритів був вище (у 2,6 разу,  $p < 0,001$ ), ніж у пацієнтів II групи (табл. 1).

Зазначені зміни показника прооксидантно-антиоксидантної регуляції поєднувалися зі змінами вмісту L-аргініну в сироватці крові, які мали різноспрямований характер у пацієнтів різних груп. Вміст L-аргініну у сироватці крові хворих I

групи виявився нижчим (на 23,2 %,  $p < 0,05$ ) за аналогічний показник здорових людей. У пацієнтів II групи вміст L-аргініну в сироватці крові також відрізнявся від аналогічного параметра ( $p < 0,05$ ) здорових осіб і, навпаки, був вищим на 20,3 %. Порівняльний аналіз кількісного вмісту L-аргініну в сироватці крові у хворих на ГГВ залежно від наявності хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах показав, що вміст цього показника у хворих I групи був нижчим ( $p < 0,001$ ) на 38,8 %, ніж у пацієнтів II групи (табл. 1).

Період реконвалесценції у хворих обох груп незалежно від наявності хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах поєднувався з триваючим зниженням вмісту L-аргініну в сироватці крові в динаміці захворювання. Так, у

хворих I групи цей показник мав тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ), порівняно з періодом розпаду, та залишався нижчим ( $p < 0,01$ ) за аналогічний показник здорових людей. У пацієнтів II групи вміст L-аргініну в сироватці крові не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) від відповідного показника в період розпаду та здорових осіб. Порівняльний аналіз показав, що на момент виписки зі стаціонару у хворих I групи вміст L-аргініну був нижче (на 42,5 %,  $p < 0,05$ ) ніж у пацієнтів II групи (табл. 1).

В реконвалесценцію на тлі нормалізації рівня загального білірубину у більшості пацієнтів обох груп, зниження активності АлАТ у сироватці крові хворих I групи відбувалося повільніше, ніж у пацієнтів II групи. Активність цього ферменту при виписці залишалася вищою ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів I групи і склала ( $2,33 \pm 0,17$ ) проти ( $1,82 \pm 0,07$ ) ммоль/год·л хворих II групи. Про затримку одужання хворих на ГГВ, що перебігає на тлі хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, порівняно з пацієнтами II групи, свідчать також результати динаміки маркерного профілю пацієнтів. Так, у хворих I групи частіше ( $\chi^2 = 14,21$ ,  $p < 0,01$ ) зберігалася циркуляція в крові HBsAg (100 % проти 64,2 %) та рідше ( $\chi^2 = 9,67$ ,  $p < 0,05$ ) реєструвалася сероконверсія HBeAg – anti-HBe в сироватці крові (45 % проти 76,5 %), ніж у хворих без супутнього ураження печінки. Проведений порівняльний аналіз кількісного вмісту anti-HBe в сироватці крові у хворих на ГГВ залежно від наявності хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах після проведеного базисного лікування показав нижчий вміст цих антитіл у хворих I групи ( $p < 0,01$ ) за відповідний показник хворих II групи, що склав ( $0,38 \pm 0,07$ ) од. проти ( $0,73 \pm 0,08$ ) од. відповідно до груп.

Дані сучасної літератури свідчать про те, що вживання алкоголю збільшує продукцію активних форм кисню, знижує рівень антиоксидантів та підвищує окисний стрес, збільшуючи токсичні впливи вільних радикалів [7]. До того ж, у хворих на ГГВ індукуються гостро фазові показники, зокрема оксид азоту, що є захисною реакцією, оскільки він здатний інгібувати реплікацію ряду вірусів. Система оксиду азоту бере участь у механізмі ураження печінки при гострій вірусній інфекції та тривалій персистенції гепатотропних вірусів. При цьому єдиним субстратом для синтезу оксиду азоту є L-аргінін - відносно незамінна амінокислота, особливо в умовах патології [8]. Шлях L-аргінін – оксид азоту відіграє головну роль в підтримці запальної відповіді, апоптозу та захисті від вільно-радикального ураження. При запальних процесах, зокрема при інфекціях, ендогенний синтез L-аргініну не забезпечує фізіологічні потреби. Недостатність субстрату L-аргініну викликає зниження синтезу оксиду азоту з посиленням утворення пероксинітриту, який володіє цитотоксичною дією та ушкоджує гепатоцити [8].

Виявлений у нашому дослідженні у хворих на ГГВ із супутнім хронічним вживанням алкоголю в

гепатотоксичних дозах більш виражений дисбаланс вмісту нітритів і L-аргініну, на нашу думку, обумовлює затримку періоду реконвалесценції та необхідність удосконалення патогенетичного лікування цієї категорії хворих.

## Висновки

1. Гострий гепатит В у хворих із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах характеризується тривалішим ( $p < 0,05$ ) продромальним періодом, у розпал захворювання виразнішою клінічною маніфестацією з появою холестатичних (7,7 %) і геморагічних проявів (5,8 %), вищим рівнем гіпербілірубінемії ( $p < 0,05$ ), а в період реконвалесценції збереженням вищої ( $p < 0,05$ ) активності аланінамінотрансферази, порівняно з пацієнтами без супутнього ураження печінки.

2. За наявності хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах у хворих період реконвалесценції гострого гепатиту В після базисного лікування характеризується збереженням циркуляції HBsAg (100 % проти 64,2 %,  $\chi^2 = 14,21$ ,  $p < 0,01$ ), меншою частотою сероконверсії HBeAg – anti-HBe (45,0 % проти 76,5 %,  $\chi^2 = 9,67$ ,  $p < 0,05$ ), нижчим ( $p < 0,01$ ) кількісним вмістом anti-HBe у сироватці крові, порівняно з хворими на гострий гепатит В без супутнього ураження печінки.

3. Гострий гепатит В у хворих із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах характеризується у період розпаду вищим рівнем нітритів (на 59,9 %,  $p < 0,01$ ), що поєднується з низьким вмістом L-аргініну (на 38,8 %,  $p < 0,05$ ) у сироватці крові, а у період реконвалесценції вищим рівнем вмісту нітритів (у 2,6 рази,  $p < 0,01$ ), у поєднанні з триваючим зниженням вмісту L-аргініну (на 42,5 %,  $p < 0,05$ ) у сироватці крові, порівняно з хворими на гострий гепатит В без супутнього ураження печінки.

## Література

1. Марієвський В.Ф. Епідеміологія гепатиту В у м. Києві: сучасний стан проблеми / В.Ф. Марієвський, О.М. Рубан // Профілактична медицина. – 2008. – № 4. – С. 6-12.
2. Зайцев І.А. Естественное течение вирусного гепатита В / И.А. Зайцев, Л.С. Бондарев, В.А. Мирошниченко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 1. – С. 81-86.
3. Назар П.С. Особливості змін показників клітинного імунітету у хворих на алкогольне ураження печінки / П.С. Назар, О.І. Осадча, М.М. Левон // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – № 1. – С. 119-121.
4. Bagnardi V. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis / V. Bagnardi, M. Rota, E. Botteri [et al.] // Oncol. – 2013. – Vol. 24. – P. 301-308.
5. Min B.Y. Ethanol potentiates hepatitis B virus replication through oxidative stress-dependent and -independent transcriptional activation / B.Y. Min, N.Y. Kim, E.S. Jang [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2013. – Vol. 431. – P. 92-97.
6. Вороненка Ю.В. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / під ред. Вороненка Ю.В., Москаленка В.Ф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. – 680 с.
7. Waszkiewicz N. The effect of chronic alcohol intoxication and smoking on the activity of oral peroxidase / N. Waszkiewicz, A. Zalewska, S. D. Szajda [et al.] // Folia Histochem. Cytobiol. – 2012. – Vol. 50. – P. 450-455.
8. Олещук О.М. Протективна роль оксиду азоту при ішемії - реперфузії печінки / О.М. Олещук // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 6. – С. 41-45

### Реферат

ДИНАМИКА КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И СОДЕРЖАНИЕ НИТРИТОВ И L-АРГИНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ В С СОПУТСТВУЮЩИМ УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ В ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ

Фурик Е.А., Рябоконе Е.В., Онищенко Т.Е., Савельев В.Г.

Ключевые слова: острый гепатит В, нитриты, L-аргинин, алкоголь.

Обследовано 133 больных острым гепатитом В в возрасте от 18 до 60 лет. Острый гепатит В у больных с хроническим употреблением алкоголя в гепатотоксических дозах характеризуется длительным ( $p < 0,05$ ) продромальным периодом, в разгар заболевания выраженной клинической манифестацией с появлением холестатических и геморрагических проявлений, уровнем гипербилирубинемии, а в период реконвалесценции сохранением высокой активности аланинаминотрансферазы, по сравнению с пациентами без сопутствующего поражения печени. Период реконвалесценции у этих больных характеризуется сохранением циркуляции HBsAg, меньшей частотой сероконверсии HBeAg - anti-HBe, по сравнению с больными острым гепатитом В без сопутствующего поражения печени. Острый гепатит В у больных с хроническим употреблением алкоголя в гепатотоксических дозах характеризуется высоким уровнем нитритов (на 59,9%,  $p < 0,01$ ), который сочетается с низким содержанием L-аргинина (на 38,8%,  $p < 0,05$ ) в сыворотке крови, а в период реконвалесценции высоким уровнем содержания нитритов (в 2,6 раза,  $p < 0,01$ ), в сочетании с продолжающимся снижением содержания L-аргинина (на 42,5%,  $p < 0,05$ ) в сыворотке крови по сравнению с больными острым гепатитом В без сопутствующего поражения печени.

### Summary

DYNAMICS OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS AND NITRITE AND L-ARGININE CONTENTS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B AND CONCOMITANT USE OF ALCOHOL HEPATOTOXIC DOSES

Furyk Ye. A., Riabokon Ye.V., Onishchenko T.Ye., Saveliev V.G.

Key words: acute hepatitis B, nitrite, L-arginine, alcohol.

The trial involved 133 patients with acute hepatitis B aged from 18 to 60. Acute hepatitis B in patients with chronic alcohol consumption in hepatotoxic doses is characterized by prolonged ( $p < 0.05$ ) prodromal period, and at the height of the disease by marked clinical manifestation with the appearance of cholestatic and hemorrhagic manifestations. During convalescence hepatitis B is characterized by maintaining high alanine aminotransferase activity compared with the patients who have no concomitant liver impairment. The period of convalescence in these patients is characterized by the preservation of HBsAg circulation, less HBeAg - anti-HBe seroconversion rate compared with patients with acute hepatitis B without concomitant liver disease. Acute hepatitis B in patients who drink alcohol in hepatotoxic doses is characterized by high nitrite levels (59.9%,  $p < 0.01$ ), which is combined with low L-arginine content (38.8%,  $p < 0.05$ ) in the blood serum, and in the period of convalescence by high nitrite levels (2.6-fold,  $p < 0.01$ ), together with the continued decrease in the L-arginine content (42.5%,  $p < 0.05$ ) in the blood serum compared with the patients with acute hepatitis B without concomitant liver disease.