

Харьковский национальный медицинский университет

Кафедра внутренней медицины № 3

«УТВЕРЖДАЮ»



профессор по научно работе  
профессор Мясоедов В.В.

2009р.

## ОТЧЕТ

**Эффективность применения биологически активной добавки  
«водный раствор гидратированного фуллерена C60» в комплексной  
терапии больных хроническими гепатитами токсического генеза**

Харьков – 2009

## Список исполнителей

Научный руководитель,  
заслуженный деятель  
науки и техники Украины,  
доктор медицинский наук,  
профессор

В.Н. Хворостинка

## Исполнители:

И/о зав. кафедрой внутренней медицины №3,  
доктор медицинских наук,  
доцент

Л.В. Журавлева;

Кандидат медицинских наук,  
доцент

О.И. Цивенко;

Кандидат медицинских наук,  
ассистент

О.В. Лахно.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>РАЗДЕЛ 1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>7</b>
1.1. Клиническая характеристика обследованных больных.	7
1.2. Методы обследования больных	10
<b>РАЗДЕЛ 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ</b>	<b>13</b>
2.1. Сравнительная характеристика влияния традиционной и предложенной терапии на клинические проявления хронического гепатита у больных.....	...13
2.2. Показатели клинического анализа крови у больных хроническим гепатитом токсического генеза под влиянием традиционной и предложенной терапии фуллереном.....	....16
2.3. Состояние белкового, ферментного, пигментного обменов у больных хроническим гепатитом при сочетании традиционной терапии с фуллереном	18
2.4. Состояние перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у больных хроническим гепатитом токсического генеза при сочетании традиционной терапии с фуллереном	..... 21
2.5. Состояние липидного обмена у больных хроническим гепатитом при сочетании традиционной терапии с фуллереном	24
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>27</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>29</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>	<b>30</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы.

Хронические гепатиты (ХГ) являются одной из актуальных проблем современной гепатологии. ХГ имеют большое социальное значение, связанное с высоким уровнем заболеваемости, преимущественно лиц трудоспособного возраста, со значительным процентом осложнений и летальных исходов [9, 13, 26, 33]. Далеко не всегда традиционные методы лечения оказываются эффективными и предупреждают неблагоприятные исходы. Вместе с тем, потенциал мировой медицинской науки позволяет определить ведущие звенья патогенеза хронических гепатитов и циррозов печени, что способствует разработке новых методов диагностики и лечения.

Современные теории патогенеза формирования хронических гепатитов и циррозов печени, основываются на таких аспектах, как воздействие внешних факторов, ответственных за начало болезни, и механизмах ответа индивидуума, которые детерминируют реакцию организма. При этом существенная роль отводится иммунологическим механизмам [2, 14, 17]. Развитие иммунологических реакций связывают с основными этиологическими факторами, такими как вирусы, алкоголь, гепатотоксины, которые способствуют нарушению структуры и функции паренхимы печени, процессам регенерации компонентов соединительной ткани [19, 20, 29].

В настоящее время в литературе имеется много работ, посвященных результатам применения биологически активных добавок (БАД) у здоровых людей. Однако остается мало изученным вопрос о влиянии БАД на функциональное состояние печени у больных хроническими гепатитами.

Доклиническое исследование биологически активной добавки «водный раствор гидратированного фуллерена С<sub>60</sub>» показало отсутствие острой и субхронической токсичности при ее применении. Также были выявлен ряд специфических активностей фуллерена в экспериментах на животных, в том

числе противовоспалительная, регенеративная, мембраностабилизирующая, адаптогенная, что может послужить основой для выработки новой терапевтической стратегии при применении традиционной терапии хронического гепатита токсического генеза в сочетании с фуллереном [5]. Возможно, указанное направление лечения больных ХГ может улучшить эффективность терапии данной категории больных.

В связи с этим целесообразным является изучение комплексной терапии хронических гепатитов с применением биологически активных добавок.

### **Цель и задачи исследования:**

Целью данной работы является – повышение эффективности лечения больных хроническим гепатитом с использованием биологически активной добавки «водный раствор гидратированного фуллерена C<sub>60</sub>» в комплексной терапии.

Для достижения поставленной цели предполагается решить следующие задачи:

1. Установить влияние сочетанного лечения с БАД «водным раствором гидратированного фуллерена C<sub>60</sub>» на клинические проявления ХГ.
2. Изучить показатели клинического анализа крови у обследованных больных ХГ под влиянием предложенной терапии с БАД «водным раствором гидратированного фуллерена C<sub>60</sub>» в сравнении с традиционной терапией.
3. Изучить влияние сочетанного лечения с БАД «водным раствором гидратированного фуллерена C<sub>60</sub>» на ферментный обмен у больных хроническими гепатитами токсического генеза.
4. Изучить влияние сочетанного лечения с БАД «водным раствором гидратированного фуллерена C<sub>60</sub>» на пигментный обмен у больных хроническими гепатитами токсического генеза.

5. Изучить влияние сочетанного лечения с БАД «водным раствором гидратированного фуллерена C60» на липидный обмен у больных хроническими гепатитами токсического генеза.
6. Изучить влияние сочетанного лечения с БАД «водным раствором гидратированного фуллерена C60» на состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных хроническими гепатитами токсического генеза.

#### **Объект исследования.**

Больные хроническими гепатитами умеренной степени активности токсического генеза.

#### **Предмет исследования.**

Эффективность БАД «водный раствор гидратированного фуллерена C60» в комплексной терапии больных хроническими гепатитами токсического генеза.

#### **Методы исследования.**

Для верификации диагноза хронических гепатитов проводили клинические, биохимические и ультразвуковые методы исследования. Функциональное состояние печени оценивали при помощи определения общего белка и его фракций, общего билирубина и его фракций, активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

## **Раздел 1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **1.1. Клиническая характеристика обследованных больных.**

В условиях гастроэнтерологического отделения Харьковской областной клинической больницы, являющегося базой кафедры внутренней медицины №3 ХНМУ, было обследовано 40 больных хроническими токсическими гепатитами. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей.

Распределение больных по полу и возрасту проводилось согласно Международной классификации возрастных периодов. Среди обследованных было 25 мужчин и 15 женщины с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет. Большинство больных составили лица в возрасте от 45 до 59 лет – 62 человека.

Диагноз ХГ формулировался согласно классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994). Диагноз верифицировали на основании жалоб, анамнеза заболевания, клинической картины, данных биохимического, иммунологического, рентгенологического, морфологического и ультразвукового исследований.

В определении клинического диагноза большое внимание уделялось жалобам, анамнезу, клинической картине заболевания, а также данным лабораторной и инструментальной диагностики.

Хронические гепатиты токсического генеза у обследованных больных считали при наличии таких признаков, как:

- длительный алкогольный анамнез, даже при отсутствии регистрации больных, как хронических алкоголиков;
- отсутствие в анамнезе перенесенного острого вирусного гепатита В (HBV), С (HCV) и D (HDV) (определения в сыворотке крови маркеров гепатита В, С, D,);
- отсутствие в анамнезе других перенесенных заболеваний: туберкулез, сифилис, желчнокаменная болезнь и др.;
- наличие контакта с гепатотропными ядами в быту и на производстве;

- длительный прием гепатотропных лекарственных препаратов.

Алкогольный анамнез собирался у больных, их родственников, участковых врачей и врачей-наркологов.

Алкогольная болезнь печени установлена у 29 больных, у 11 пациентов диагностировано лекарственное поражение печени. Отмечено, что алкогольные поражения печени в подавляющем большинстве случаев чаще встречались у мужчин, а лекарственные - у женщин.

При объективном обследовании больных хроническими гепатитами токсического генеза оценивалась частота встречаемости симптомов, характеризующих характер патологического процесса в печени.

В клинической картине обследованных больных ХГ чаще наблюдались астено-вегетативный (93,39 %), абдоминально-болевого (80,16 %), диспептический (80,16 %) на фоне гепатомегалии (87,60 %).

Лихорадочный, суставной, энцефалопатический синдромы были не ярко представлены и соответственно составляли 26,4 %, 24 % и 45 %.

Абдоминально-болевого синдром проявлялся чувством тяжести, давления в верхней половине живота.

Диспепсический синдром проявлялся постоянной тошнотой, усиливающейся после приема пищи или лекарственных препаратов, отрыжкой, потерей аппетита, сухостью и горечью во рту, рвотами, поносами и встречался во всех группах обследованных больных, как токсического, так и криптогенного генеза.

Астено-вегетативный синдром проявлялся недомоганием, слабостью, утомляемостью, снижением работоспособности, психоэмоциональной неустойчивостью, бессонницей, похуданием, головными болями, встречался с высокой частотой во всех группах больных.

Геморрагический синдром проявлялся кровотечениями из носа и десен, подкожными кровоизлияниями, меноррагиями

Холестатический синдром проявлялся стойкой или перемежающейся желтушностью кожных покровов, зудом.



Эндокринный синдром проявлялся, прежде всего, гинекомастией.

Лихорадочный синдром проявлялся длительной субфебрильной температурой тела.

Незначительная часть больных предъявляла жалобы на снижение памяти, сонливость, периоды дезориентации во времени и пространстве. Данный симптомокомплекс расценивался как энцефалопатический синдром.

Боли в правом подреберье отмечались у большинства больных.

Увеличение печени отмечалось у 40 больных ХГ, увеличение селезенки у 7 пациентов, страдающих ХГ.

С целью уточнения диагноза хронических гепатитов токсического генеза больным проводилось комплексное лабораторно-инструментальное исследование, позволяющее выработать способы комплексной терапии, направленной на восстановление функционального состояния печени.

## 2.2 . Методы обследования больных

Для достижения цели и решения поставленных задач нами было проведено клинико-лабораторное обследование, включающее биохимические, ультразвуковые методы исследования, позволяющие судить о функциональном состоянии печени у больных хроническими гепатитами токсического генеза.

Забор крови для исследования производили утром натощак, на следующий день после поступления больного в стационар.

### **Метод исследования общего белка в сыворотке крови.**

При выполнении работы был избран колориметрический биуретовый метод, который по праву считается самым специфичным, точным и практичным [1].

Содержание общего белка у здоровых людей составило в среднем  $68,7 \pm 0,2$  г/л.

### **Метод исследования белкового спектра сыворотки крови.**

Для исследования белковых фракций в сыворотке крови использовали метод электрофоретического разделения на бумаге, который является информативным [1]. Содержание белковых фракций у здоровых людей в среднем составило: альбумины –  $56,55 \pm 0,98$  %, альфа-1 глобулины –  $7,69 \pm 1,14$  %, альфа-2 глобулины –  $8,8 \pm 1,98$  %, бета-глобулины –  $11,09 \pm 0,48$  %, гамма-глобулины –  $14,61 \pm 0,44$  %.

### **Определение общего билирубина и его фракций в сыворотке крови.**

Метод Йендрашика, Клеггорна и Грофа дает возможность фракционного определения содержания билирубина.

Общий билирубин у здоровых людей составил  $11,76 \pm 0,64$  мкмоль/л, связанный –  $4,5 \pm 1,13$  мкмоль/л.

### **Метод исследования ферментативного обмена.**

Для определения активности аминотрансфераз в сыворотке крови существуют колориметрические и кинетические (спектрофотометрические)

методы. Колориметрический метод, предложенный Райтманом и Френкелем, будучи технически простым, вместе с тем, выявляет изменения активности ферментов и дает воспроизводимые результаты.

У здоровых лиц активность аминотрансфераз в среднем составила: АСТ –  $0,43 \pm 0,02$  ммоль/ч·л, АЛТ –  $0,38 \pm 0,001$  ммоль/ч·л.

#### **Метод определения активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови.**

Для определения ГГТП использовали широко распространенную в настоящее время, унифицированную методику, разработанную в Украинском НИИ Гастроэнтерологии (г. Днепропетровск, 1995) с помощью стандартного набора реактивов [1].

Содержание ГГТП у здоровых людей в среднем составило  $1,75 \pm 0,19$  мккат/л.

#### **Метод определения щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови.**

Наибольшее распространение в настоящее время получил метод Боданского, Кинга, Армстронга. Примененный метод является унифицированным.

В контрольной группе здоровых лиц активность ЩФ составила  $0,65 \pm 0,15$  ЕД.

**Определение тимоловой пробы.** Определение проводилось по методу Хуэрго и Поппера. У здоровых лиц показатели тимоловой пробы в сыворотке крови составили  $2,04 \pm 0,01$  ЕД.

#### **Определение содержания первичных продуктов ПОЛ.**

В исследованиях использовалась методика определения малонового диальдегида (МДА) в сыворотке и мембранах эритроцитов по методике Гончаренко М.С., Латиновой А.М. [7]

У здоровых лиц содержание МДА в плазме составило  $0,62 \pm 0,14$  мкмоль/л, в эритроцитах –  $7,48 \pm 0,63$  мкмоль/л.

**Состояние антиоксидантной защиты оценивали по показателям пероксидазы, каталазы, церулоплазмينا, супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови.**

Определение пероксидазной активности осуществлялось согласно методике Попова Т.П., Нейковой Л.П. [15]

Пероксидазная активность у здоровых лиц составила  $280,35 \pm 7,43$  ммоль/мин·х·л.

**Определение каталазы в крови проводилось по методике Баха.**

Каталазное число в крови у здоровых лиц в среднем составило –  $16,36 \pm 0,19$  мг.

**Определение церулоплазмينا в сыворотке крови** производилось модифицированным методом по Ревину. Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови у здоровых лиц составило  $1,86 \pm 0,13$  мкмоль/л.

С целью **определения сульфгидрильных групп(SH-группа) белка и небелковых соединений** использовался фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения по Фоломееву В.Ф. [1] У здоровых лиц содержание общих SH-групп составило  $2,24 \pm 0,1$  ммоль/л, небелковых SH-групп –  $0,75 \pm 0,11$  ммоль/л, белковых SH-групп –  $1,49 \pm 0,02$  ммоль/л.

При обследовании тематических больных применяли метод ультразвуковой эхоскопии с помощью ультразвуковой эхокамеры «Alloka – SSD - 630» (Япония). С помощью этого метода изучалась топография, форма, размеры, контуры и паренхима печени, что позволяло уточнить диагноз.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью компьютера РС AMDK6 2/400 с применением метода вариационной статистики, корреляционного, дисперсного и дискретно-динамического анализа. Использовался пакет программ, адаптированных для медико-биологических исследований [12].

## РАЗДЕЛ 2. АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБОБЩЕНИЕ

### 2.1. Сравнительная характеристика влияния традиционной и предложенной терапии на клинические проявления ХГ у больных

Для определения эффективности корректирующей терапии в динамике изучалось функциональное состояние печени путем исследования белкового, ферментного, пигментного обменов, состояния перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной защиты.

Исследования проводились на 2-3-й день после поступления больного в клинику, а также на 21-23-й день после начала курса лечения.

В зависимости от вида терапии больные ХГУА токсического генеза были разделены на две группы: первая подгруппа больных - леченных известным способом, вторая – леченных предложенным способом.

Больные 1-ой группы ХГУА токсического генеза наряду с диетотерапией (стол № 5 по Певзнеру) получали эссенциале-Н по 2 (600 мкг) капсулы 3 раза в день перед едой, а также спазмолитики и ферментные препараты по показаниям. Вторая группа больных получала диетотерапию, принимала эссенциале-Н по 2 капсулы 3 раза в день перед едой, в сочетании с БАД «водный раствор гидратированного фуллерена С60» по 50 мл 3 раза в день за 15-20 мин. до еды первые 3 дня, затем по 50 мл 2 раза в день за 15-20 мин. до еды в течение 3-х дней, и далее в течение 15 дней 1 раз в сутки за 15-20 мин. до еды.

Основанием для применения в предложенной терапии БАД «водный раствор гидратированного фуллерена С60» явились результаты доклинических исследований.

Молекула фуллерена С60 – это новая аллотропная форма углерода. Доклинические исследования позволили установить следующие свойства фуллерена: гепатопротекторное, противовоспалительное, регенеративное, мембраностабилизирующее и адаптогенное [5]. Следовательно,

дополнительное назначение биологически активной добавки «водный раствор гидратированного фуллерена С60» больным хроническими гепатитами было направлено на улучшение функционального состояния печени, иммунологической реактивности и нормализации клинических и биохимических показателей сыворотки крови.

Оценка эффективности проводилась в каждой группе по динамике субъективных ощущений (степень выраженности болевого, диспепсического, астеновегетативного синдромов), объективных данных (размеры печени, селезенки, масса тела, отеки, асцит), динамике лабораторных, биохимических, показателей, состояния ПОЛ и АОЗ.

При анализе клинических показателей у обследованных больных хроническим гепатитом умеренной степени активности ХГУА токсического генеза выявлены следующие результаты.

Отмечалось субъективное улучшение и тенденция к нормализации объективных данных с различной степенью выраженности лечебного эффекта в подгруппах.

В результате проведенного лечения у больных (ХГУА) отмечалась положительная динамика на 13-14 сутки. Улучшение характеризовалось снижением абдоминально-болевого, диспепсического и астено-вегетативного синдромов, тенденцией к нормализации лабораторных показателей, которая была более выражена в группе леченной предложенным способом.

Улучшение субъективной картины в виде уменьшения или исчезновения абдоминально-болевого синдрома (74%), уменьшения диспепсического (87%), астено-вегетативного (83%), желтушного (62%) синдромов отмечалось к 15-17. суткам заболевания, а улучшение объективных показателей наблюдалось не ранее, чем на 17-19 сутки от начала лечения.

Снижение гепатомегалии отмечено у 25 больных.

У больных второй группы ХГУА получавших терапию с использованием БАД «водный раствор гидратированного фуллерена С60»

наблюдалось более быстрое уменьшение астено-вегетативного, диспептического, абдоминально-болевого синдромов.

Положительную динамику клинических симптомов подтверждают данные клинических, биохимических показателей и состояния ПОЛ и АОС.

## 2.2. Показатели клинического анализа крови у больных хроническим гепатитом токсического генеза под влиянием традиционной и предложенной терапии фуллереном

У больных ХГУА наблюдалась склонность к лейкоцитозу, увеличению СОЭ, что отражало наличие воспалительных процессов в гепатоцитах (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Показателей клинического анализа крови у обследованных больных

Показатель	Контроль n=20	1-я группа		2-я группа	
		До лечения n=20	После лечения известным способом n=20	До лечения n=20	После лечения предложе нным способом n=20
Гемоглобин, г/л	129,7±5,3	119,5±4,2	127,6±3,3*	118,9±4,1	129,6±5,1 */**
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,1±0,1	3,95±0,2	4,0±0,1*	3,95±0,2	4,0±0,1*/ **
ЦП	0,91±0,02	0,85±0,04	0,89±0,02*	0,85±0,04	0,91±0,03 */**
СОЭ, мм/ч	6±2	20±2	17±2	21±2	10±2
Лейкоциты *10 <sup>9</sup> /л	4,7±0,8	10,2±0,8	11,1±0,9*	10,2±0,8	7,2±0,8**
Палочкоядерные, %	4,8±0,5	6,2±0,4	7,1±0,5*	6,2±0,4	5,1±0,4*/ **
Сегментоядерные, %	51,2±1,3	65,0±1,4	71,4±1,1*	65,0±1,4	55,4±1,3*/ **
Эозинофилы, %	0,6±0,2	0,8±0,2	0,8±0,1*	0,8±0,2	0,6±0,1**
Лимфоциты, %	21,4±1,1	31,2±1,1	38,1±1,9*	31,2±1,1	22,5±1,4*/ **
Моноциты, %	3,6±0,5	4,0±0,5	4,1±0,6*	4,0±0,5	3,7±0,5*/ **
Базофилы, %	0,2±0,1	0,4±0,2	0,4±0,1*	0,4±0,2	0,3±0,1*/ **

Примечание.  $p < 0,05$ ; \*достоверно в сравнении с контролем; \*\*при сравнении идентичных показателей у больных 1-й и 2-й групп.

Указанные изменения гемограммы могли быть проявлением иммуно-воспалительных процессов, а также служить маркерами эндогенной



интоксикации. Под влиянием проводимого лечения у больных 1-й группы наблюдалась тенденция к уменьшению признаков воспаления к 7-м суткам пребывания в стационаре. У пациентов 2-й группы, получавших традиционную терапию в сочетании с фуллереном, признаки воспалительного процесса в клиническом анализе крови отсутствовали уже к 5-м суткам лечения. Необходимо отметить, что позитивная динамика показателей гемограммы у пациентов 2-й группы была обусловлена выраженным иммуностропным эффектом фуллерена, а также демонстрировала отсутствие токсического влияния на систему кроветворения.

Таким образом, дополнительное назначение БАД «водный раствор гидратированного фуллерена С60» к традиционной терапии больных ХГУА токсического генеза, оказывало положительное влияние на показатели клинического анализа крови, что можно объяснить противовоспалительным и иммуностропным влиянием этого медикаментозного средства.

### **2.3. Состояние белкового, ферментного, пигментного обменов у больных хроническим гепатитом при сочетании традиционной терапии с фуллереном**

В группе больных ХГУА со стороны биохимических показателей также отмечалась положительная динамика в обеих подгруппах больных. Однако эти изменения были более выражены в подгруппе больных, леченных предложенным способом. Показатели белкового обмена у больных достоверно изменялись, что проявлялось снижением содержания альбуминов и повышением глобулинов в сыворотке крови до лечения.

Выявленные изменения могут свидетельствовать о наличии синдрома иммунного воспаления и печеночно-клеточной недостаточности.

Показатели тимоловой пробы, отражающие изменения коллоидного состава белков сыворотки крови и наблюдающиеся при мезинхимально-воспалительном синдроме, были достоверно повышены.

У больных ХГУА, при нормальном содержании общего билирубина в сыворотке крови, отмечалось достоверное повышение конъюгированной фракции и составляло 55,9% от общего билирубина. Полученные результаты свидетельствуют о наличии синдрома холестаза различной степени выраженности, который зависел от активности патологического процесса в печени.

При исследовании ферментного обмена изучалось содержание в сыворотке крови индикаторных ферментов: АСТ (цитоплазмомитохондриального), АЛТ (цитоплазматического); экскреторных ферментов: ГГТП и ЩФ.

При исследовании ферментного обмена у больных с ХГ установлено достоверное повышение активности органоспецифических индикаторных, а также экскреторных ферментов, что находилось в прямой зависимости от характера клинических проявлений синдромов цитолиза и холестаза.

Таким образом, у больных ХГ токсического генеза отмечены нарушения белкового, пигментного и ферментного видов обмена (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Состояние белкового, пигментного и ферментного обменов у больных ХГУА в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	Контроль- ная группа n=20	1-я группа		2-я группа	
		До лечения n=20	После лечения известным способом n=20	До лечения n=20	После лечения предложенны м способом n=20
Общий белок (г/л)	68,70±1,20	75,44± 1,62	84,54±1,44	75,78±1,42	83,07±1,87*/**
Альбумины (%)	56,55±0,98	52,25± 1,92	54,97±2,12 *	52,35±2,03	55,14±2,31*/**
Глобулины (%) Альфа 1	7,69±1,14	6,65±0,71	6,96±0,69	6,71±0,79	7,96±0,93*/**
Альфа 2	8,8±0,38	9,82±0,47	9,78±0,42	9,81±0,46	9,51±0,36
Бета	11,09±0,58	12,9± 0,51	11,43±0,36 *	12,54±0,49	11,40±0,35*
Гамма	14,61±0,44	18,32±0,32	16,83±0,52 *	18,52±0,54	16,45±0,41*
Тимоловая проба (ЕД.)	2,04±0,11	3,37±0,15	2,89±0,13	3,38±0,16	2,26±0,11*
Билирубин общий (мкмоль/л)	11,76±0,64	17,53±0,66	13,71±0,63 *	17,36±0,65	12,36±0,52*
Билирубин прямой (мкмоль/л)	4,5±0,19	9,72±0,27	7,87±0,14*	9,68±0,28	7,21±0,13*
АСТ (ммоль.ч./л)	0,43±0,02	0,75±0,21	0,62±0,10	0,78±0,13	0,43±0,09*
АЛТ (ммоль.ч./л)	0,38±0,07	0,56±0,11	0,43±0,08	0,59±0,13	0,39±0,06
ГГТП (ммоль.ч./л)	1,75±0,19	3,77±0,22	2,1±0,11*	3,63±0,21	2,05±0,09*
ЩФ (ЕД.)	0,65±0,15	2,25±0,43	1,55±0,38	2,17±0,41	1,58±0,39

Примечание: \*- достоверность между идентичными показателями в каждой группе, ( $p < 0,05$ ), \*\* - достоверно между идентичными показателями после лечения между группами, ( $p < 0,05$ )

При изучении белкового, пигментного, ферментативного обменов у больных ХГУА, получавших традиционную терапию, отмечалось достоверное повышение альбуминов, снижение гамма- и бета-глобулинов, общего билирубина и ГГТП.

В подгруппе больных ХГУА, получавших терапию предложенным способом, достоверно повышались альфа-1-глобулины и достоверно снижались общий белок, альбумины, бета-глобулины, показатель тимоловой пробы, общий билирубин, прямой билирубин, АСТ и ГГТП, что подтверждает потенцирующее действие фуллерена на восстановление функционального состояния гепатоцитов. Возрастание уровня общего белка и нормализация фракционного состава у пациентов 2-й группы была обусловлена также и защитой от протеолитической «атаки» на фоне воспалительного процесса.

#### **2.4. Состояние перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у больных хроническим гепатитом токсического генеза при сочетании традиционной терапии с фуллереном**

При исследовании перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной защиты у больных ХГ токсического генеза установлена активация процессов ПОЛ и уменьшение АОС (табл. 2.3).

При этом, у больных ХГУА отмечалось достоверное повышение содержания МДА в сыворотке и мембранах эритроцитов, в 2,1 и 1,7 раз соответственно. Уровни пероксидазы, церулоплазмينا, СОД и SH-групп были достоверно снижены.

Сопоставляя клинико-биохимические показатели с активностью ферментов антиокислительного действия можно предположить, что функциональное состояние энзимов антиоксидантной защиты адекватно отражает особенности развития патологического процесса у больных ХГ токсического генеза.

Вероятно, что у больных хроническими гепатитами токсического генеза снижена скорость ферментативной утилизации супероксидных радикалов в плазме крови. Одновременно у них увеличивается секреция из печени церулоплазмينا, что имеет, вероятно, компенсаторное значение, поскольку церулоплазмин защищает липидсодержащие макромолекулы и липопротеиды от окислительного воздействия радикалов кислорода, действуя как быстрый «циркулирующий» антиоксидант.

После проведенной терапии у больных обеих подгрупп ХГУА (таб. 3.2) отмечалось восстановление показателей перекисного окисления липидов. При этом у больных основной подгруппы, леченных предложенным способом, нормализация МДА в сыворотке крови и эритроцитах, пероксидазы и каталазы, СОД и SH-групп происходила быстрее и достовернее.

Таблица 2.3

Показатели ПОЛ и АОС у больных с ХГУА в динамике лечения  
(M±m)

Показатели	Контрольн ая группа n=20	1-я группа		2-я группа	
		До лечения n=20	После лечения известным способом n=20	До лечения n=20	После лечения предложенны м способом n=20
МДА в сыворотке (мкмоль/л)	0,62±0,11	1,28±0,14	1,11±0,09	1,25±0,13	0,58±0,05
МДА в эритроцита х (мкмоль/л)	7,48±0,63	12,53±0,76	10,52±0,54*	12,49±0,7 5	7,53±0,32*/**
Пероксида за (ммоль х мин/л)	280,35±2,4 3	210,57±2,2 1	225,66±2,36*	210,47±2, 22	275,44± 2,52*/**
Каталаза (мг)	16,36±0,19	14,74±0,14	15,88±0,26*	14,69±0,1 2	16,58±0,32*/**
Церулоплаз мин (мкмоль/л)	1,86±0,13	3,23±0,23	2,83±0,18	3,28±0,25	2,14±0,11*/**
СОД(ед/мл)	13,53±0,53	12,96±0,20	13,08±0,23	12,99±0,2 1	13,46±0,32
SH-группы (ммоль/л): - общие	2,24±0,18	1,73±0,14	2,03±0,19	1,75±0,15	2,86±0,23*
небелковые	0,75±0,13	0,65±0,08	0,68±0,09	0,66±0,08	0,86±0,12*/**
-белковые	1,49±0,17	1,08±0,07	1,38±0,12	1,06±0,06	1,65±0,23

Примечание: \*- достоверность между идентичными показателями в каждой группе, (p< 0,05),

\*\* - достоверно между идентичными показателями после лечения между группами, (p< 0,05).

У больных 1-ой группы отмечено достоверное снижение МДА в эритроцитах и повышение пероксидазы и каталазы, преимущественно за счет

белковых, чем у больных, пролеченных известным способом, что свидетельствует о более выраженном антиоксидантном действии предложенной схемы лечения по сравнению с традиционной терапией. Фуллерен проявлял долговременную антиоксидантную активность за счет регуляции уровня свободных радикалов в очаге воспаления. В этой особенности состоит отличие фуллерена от других известных антиоксидантов. Под влиянием БАД «водный раствор гидратированного фуллерена C<sub>60</sub>» у больных ХГ токсического генеза имелась тенденция к восстановлению вторичного продукта пероксидации клеточных мембран – МДА, активности эндогенной антиоксидантной системы, о чем свидетельствовала нормализация ее ключевого фермента – СОД.

Применение фуллерена в значительной степени определяет интенсивность перекисного окисления липидов клеточных мембран. Доказано, что он способен стабилизировать мембраны путем стимуляции активности глутатионпероксидазы цинк-медьзависимой супероксиддисмутазы. На клеточном уровне фуллерен активирует образование полисом, тормозит катализируемое железом свободно-радикальное окисление [5].

## 2.5. Состояние липидного обмена у больных хроническим гепатитом при сочетании традиционной терапии с фуллереном

Показатели липидного обмена у больных ХГУА токсического генеза имели тенденцию к снижению или нормализации у больных в обеих группах больных, леченных традиционной и предложенной терапией, однако во 2-ой группе эти улучшения наступали раньше и были более выражены (табл. 2.4).

Таблица 2.4.

Состояние липидного обмена у больных с ХГУА в динамике лечения (M± m)

Показатели	Контроль ная группа n=20	1-я группа		2-я Группа	
		До лечения n=20	После лечения известным способом n=20	До лечения n=20	После лечения предложенны м способом n=20
Общие липиды (г/л)	5,81±0,16	8,37±0,19	6,92±0,14*	8,41±0,18	5,86±0,17*/**
Общ. Фосфолипи ды (г/л)	3,06±0,06	5,13±0,15	3,76±0,21*	5,17±0,21	3,27±0,18*/**
Общий холестерин (ммоль/л)	4,77±0,09	7,83±0,21	5,31±0,19*	7,79±0,19	4,83±0,23*/**
Свободный холестерин	0,46±0,00 7	2,32±0,43	1,29±0,39	2,38±0,41	0,96±0,38*/**
Связанный холестерин (ммоль/л)	4,37±0,12	5,92±0,16	4,68±0,42	5,89±0,15	4,29±0,34
Триглицери ды (Ед)	11,3±0,7	15,91±0,87	12,75±0,38*	15,89±0,91	11,74±0,42*/**

Примечание: \*- достоверность между идентичными показателями в каждой группе, (p< 0,05),

\*\* - достоверно между идентичными показателями после лечения между группами, (p< 0,05).



Фуллерен также обладает антиоксидантными и дезинтоксикационными свойствами [5].

Хронические гепатиты являются следствием большого количества причин, что определяет полиморфизм клинических проявлений и различную выраженность активности процесса в печеночной ткани. За последние годы изучены новые патогенетические механизмы, приводящие к возникновению хронических гепатитов. Это послужило следствием для разработки новых методов лечения. Однако заболеваемость хроническими гепатитами остается на стабильно высоком уровне [3, 6]. Их частота в странах с переходной экономикой не имеет тенденции к снижению, что связывают с ростом хронических вирусных инфекций и интоксикаций, неблагоприятными экологическими и социальными условиями жизни. Это требует систематизации существующих знаний о патогенезе, а также разработки новых дифференцированных подходов к диагностике и лечению этой патологии [9, 13, 24].

Результаты исследования позволили сделать следующие выводы: клиника заболевания характерная для ХГ проявляется не только выраженной симптоматикой, но и наличием биохимических синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и печеночно-клеточной недостаточности с нарушением иммунной реактивности, активацией процессов ПОЛ и снижением уровня антиоксидантной защиты.

Можно заключить, что лечение больных хроническими гепатитами должно быть дифференцированным, с использованием корректирующей терапии, направленной на восстановление функционального состояния печени, метаболических процессов в организме.

Использование комплексной терапии у больных хроническими гепатитами токсического генеза с применением БАД «водный раствор гидратированного фуллерена С<sub>60</sub>» позволило добиться улучшения функциональной активности печени, нормализации клинических и

биохимических показателей сыворотки крови в сравнении с традиционной терапией, а также характеризовалось, лучшей переносимостью. Применение фуллерена в сочетании с эссенциале-Н положительно влияет на улучшение функции гепатоцитов, восстановление белкового, липидного, ферментного обменов и, в меньшей степени, на пигментный обмен, улучшает метаболические и окислительно-восстановительные процессы в организме, снижает воспалительные и фиброзирующие процессы в печени.

Следует отметить, что проводимые лечебные мероприятия стабилизируют патологический процесс в печени, но не приводят к полному излечению больного, в связи, с чем больным целесообразно в дальнейшем применять БАД «водный раствор гидратированного фуллерена C<sub>60</sub>» и находиться на диспансерном наблюдении.

## ВЫВОДЫ

1. Применение в комплексной терапии больных хроническими гепатитами БАД «водный раствор гидратированного фуллерена C<sub>60</sub>» оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, функциональное состояние гепатоцитов и восстановление клинических и биохимических показателей. Фуллерен определяет интенсивность перекисного окисления липидов клеточных мембран, стабилизирует мембраны, тормозит свободно радикальное окисление, регулирует обмен веществ, повышает интенсивность восстановительных процессов в печени.
2. Применение фуллерена в сочетании с комплексной терапией при хронических гепатитах токсического генеза способствует нормализации показателей клинического анализа крови у больных хроническим гепатитом, токсического генеза, что было связано с выраженным противовоспалительным эффектом лечения и отсутствием токсического влияния.
3. Нормализация показателей белкового обмена у больных хроническим гепатитом токсического генеза на фоне комплексной терапии в сочетании с БАД «водный раствор гидратированного фуллерена C<sub>60</sub>» была обусловлена улучшением функционального состояния гепатоцитов, торможением протеолитической «атаки».
4. Фуллерен в сочетании с традиционной терапией обладает значительными антиоксидантными способностями, связанными с уменьшением свободнорадикальных процессов.
5. Включение БАД «водный раствор гидратированного фуллерена C<sub>60</sub>» в комплексную терапию больных хроническими гепатитами токсического генеза способствует улучшению общего состояния больных, значительно уменьшает клинические проявления заболевания, частоту синдромов цитолиза, иммунного воспаления, печеночно-клеточной недостаточности.

6. Применение БАД «водный раствор гидратированного фуллерена С60» у больных хроническими гепатитами в комплексе с гепатопротекторами, в сравнении с традиционной терапией, позволяет добиться более выраженного улучшения функциональной активности гепатоцитов, восстановления адаптационно-приспособительных реакций организма, показателей метаболических процессов в организме.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Применение биологически активной добавки «водный раствор гидратированного фуллерена C<sub>60</sub>» может быть рекомендовано в комплексной терапии больных хроническим гепатитом токсического генеза по схеме: по 50 мл 3 раза в день за 15-20 мин. до еды первые 3 дня, затем по 50 мл 2 раза в день за 15-20 мин. до еды в течение 3-х дней, и далее в течение 15 дней 1 раз в сутки за 15-20 мин. до еды.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Базарнова М.А., Морозова В.Т. Руководство по клинической лабораторной диагностике.- К.: Вища шк., 1986.- 143 с.
2. Бойко Т.Й., Гранітовська Н.Г., Майкова Т.В. Клінічна гастроентерологія: Протоколи діагностики і лікування.- Дніпропетровськ: Журфонд, 2003.- 299 с.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей/ Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
4. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос.журнал гастроэнт., гепатол. и колопроктологии. – 2005. Т. 15, № 5. – С. 4–9.
5. Буренин И.С., Полянская Н.И., Валуева И.М., Андриевский Г.В. Изучение противоопухолевого действия коллоидных растворов фуллеренов в воде / Материалы конф. «Отечественные противоопухолевые препараты» Москва, 20-22 марта 2003г., Российский Биотерапевтический журнал. – 1. – 2003. – С. 16.
6. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение. – Донецк: ООО «Лебедь», 2002. – 321с.
7. Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Биохимический журнал.- 1992.- Т.64.- С. 3-15.
8. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М., 2001.- 234 с.
9. Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени //Фарматека. – 2005. – № 1. – С. 48–54.
10. Лабораторные методы диагностики в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова, Л.Н. Делекторской, Р.П. Золотницкой и др. – М.: Медицина, 1987.- 368 с.

11. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.И. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: Пособие для врачей. – М., 2001.- 112 с.
12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000.- 320 с.
13. Маркин П.Г., Де-Жорж И.Г., Маслова Т.Н. Состояние печени в очагах жировой дистрофии разной выраженности // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – № 5. – С. 86.
14. Покровский В.И. Иммунология инфекционного процесса. – М.: Медицина, 1994.- 305 с.
15. Попов Т.П., Нейкова Л.П. Метод определения пероксидазной активности крови // Гигиена и санитария.- 1991.- № 10.- С. 89-91.
16. Родонежская Е. Алкогольная болезнь печени // Ліки України. – 2004. – №4. – С. 23-26.
17. Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1 (27). – С. 8 – 14.
18. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения. М.: Бином, 1997.- 284 с.
19. Хухліна О.С. Особливості патоморфологічних та метаболічних параметрів фіброзу печінки у хворих на алкогольну та неалкогольну жирову хворобу печінки // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5 (25). – С. 34 – 40.
20. Степанов Ю.М., Филипова А.Ю. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на проблему // Мистецтво лікування. – 2005. – № 3 – С. 58–63.
21. Abrams G.A., Kunde S.S., Lazenby A.J., Clements R.H. (2004) Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: A spectrum of nonalcoholic fatty liver disease //Hepatology, 2007, 40(2), p. 475-483.

22. Adams P., Reboussin D., Barton J. et al. Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HERIS) Study Research Investigators // *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, p. 1769-1778.
23. Hepburn M.J., Vos J.A., Fillman E.P., Lawitz E.J. (2005) The accuracy of the report of hepatic steatosis on ultrasonography in patients infected with hepatitis C in a clinical setting: a retrospective observational study. *B.M.C. Gastroenterol.*, 5:14.
24. Khalili K., Lan F.P., Hanbidge A.E. et al. (2003) Hepatic subcapsular steatosis in response to intraperitoneal insulin delivery: CT findings and prevalence. *A.J.R. Am. J. Roentgenol.*, 180(6): 1601-1604.
25. Krenger W. Foreign and self — the challenge for the immune system // *Schweiz Rundsch Med. Prax.* — 2007 — Vol. 96. - 199-204.
26. Marujama T, Shi ma da A , Kanotsuka A et al // *Ann NY. Acad Sci.* - 2003 - Vol 1005 - P. 362-369.
27. Oguzkurt L., Yudirim T., Torun D. et al. Hepatic vein Doppler waveform in patients with diffuse fatty infiltration of the liver// *Eur. J. Radiol.*, (2005) 54(20): 253-257.
28. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease // *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 2383-2397.
29. Romics L Jr., Kodys K., Dolganiuc A. et al. Diverse regulation of NF-kappaB and peroxisome proliferator-activated receptors in murine nonalcoholic fatty liver // *Hepatology.*— 2004.— Vol. 40, N 2,— P. 376—385.
30. Rockey D.C., Shah V. Nitric oxide biology and the liver: report of an AASLD research workshop // *Hepatology.*— 2004.— Vol.39, N 1.-P. 250—257.
31. Fartoux L, Degos F, Trepo C et al. Effect of prolonged interferon therapy on the outcome of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized trial // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*- 2007.— Vol. 5.- P. 502—507.
32. Sherlock S., Doodley J. *Diseases of the Liver and Biliary system.*- 10th ed.- Blackwell, 1999.-864 p.
33. Vuppalanchi R., Cummings O.W., Saxena R. et al. (2007) Relationship



among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. *J. Clin. Gastroenterol.*, 41(2): 206-210.