

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**К ПРОБЛЕМЕ ПОИСКА ПРЕДИКТОРОВ УСТОЙЧИВОСТИ
К ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

**TO THE PROBLEM OF FINDING PREDICTORS OF THE RESISTANCE
TO ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C**

И.Г. Бакулин*, В.Г. Новоженев, М.А. Иванова
I.G. Bakulin*, V.G. Novozhenov, M.A. Ivanova

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва
State Defense Ministry Institute of Postgraduate Training, Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макроэлементы, микроэлементы, хронический гепатит С, нон-респондеры
KEY WORDS: macro elements, trace elements, chronic hepatitis C, non-responders

РЕЗЮМЕ: С помощью методов ИСП-АЭС и ИСП-МС проведен многоэлементный анализ плазмы крови в условиях «Центра биотической медицины» (Москва) у 73 больных хроническим гепатитом С (средний возраст — $39,3 \pm 2,0$ лет) после противовирусной терапии. Из них у 30 человек указанная терапия привела к устойчивому вирусологическому ответу, у 43 человек терапия была неэффективной (нон-респондеры). В качестве контроля использовались образцы плазмы у 20 практически здоровых лиц. Проведена оценка соотношений концентраций биоэлементов в плазме крови у нон-респондеров как по сравнению с группой при устойчивом вирусологическом ответе, так и с группой контроля.

ABSTRACT: ISP-OES and ICP-MS multi-element analysis (Centre for Biotic Medicine (Moscow)) was applied to blood plasma of 73 patients with chronic hepatitis C (mean age 39.3 ± 2.0 years) after antiviral therapy. Among these patients, in 30 people the therapy resulted in sustained virologic response, while in 43 people the therapy was ineffective (non-responders). Plasma samples from 20 healthy volunteers have been used as control. There were investigated relationships between some trace element plasma level in non-responders and patients with chronic hepatitis C.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования ряда авторов по изучению элементного статуса у больных с хроническими за-

болеваниями печени показали перспективность развития этого направления для повышения эффективности диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у больных с указанной патологией (Карлинский, 1975; Kosch et al., 1999; Скальный, Кудрин, 2000; Бакулин, 2004). Хронический гепатит С (ХГС) представляет серьезную проблему для здравоохранения. Несмотря на имеющиеся успехи, подходы к лечению пациентов, резистентных к противовирусной терапии, диагностическая значимость определения макро- и микроэлементов, вопросы коррекции нарушений элементного статуса у больных данной категории недостаточно обработаны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 74 больных ХГС. В качестве основной группы ($n = 43$) были выделены нон-респондеры (НР) — больные, у которых противовирусная терапия оказалась неэффективной, среди них — 29 мужчин и 14 женщин (средний возраст — $43,3 \pm 8,1$ года). Все пациенты получали комбинированную терапию интерфероном α -2a (по 3 млн. Ед 3 раза в неделю) и рибавирином (при 2-м и 3-м генотипе — 800 мг/сут.; при 1-м генотипе HCV — 1000–1200 мг/сут. в зависимости от массы тела больного). При этом лечение считалось неэффективным в случае снижения концентрации вируса за 3 месяца лечения менее чем на 2 лог. Среди обследованных пациентов у 37 больных был выявлен 1-й генотип HCV; у 6 человек — 2-й и 3-й генотип HCV.

* Адрес для переписки: Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н.; Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Госпитальная пл., 2/10, Москва, 105229, Россия; e-mail: ibakulin@mtu-net.ru

Группу сравнения ($n = 31$) составили больные ХГС, у которых указанная противовирусная терапия имела успех (средний возраст — $35,5 \pm 4,6$ года). Среди них было 22 мужчины и 9 женщин; у 10 больных был выявлен 1-й генотип HCV, у 21 человека — 2-й и 3-й генотип HCV.

Контрольную группу составили практически здоровые лица из числа медицинских работников ($n = 20$), средний возраст — $32,3 \pm 2,3$ года.

Диагноз устанавливали на основании результатов клинических и общепринятых лабораторно-инструментальных методов исследований. Серологические маркеры HCV-инфекции в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. У всех больных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) исследовали HCV РНК, генотип HCV, уровень виремии в крови. Морфологическое исследование биоптатов печени проведено у 39 больных основной группы. В биоптатах, окрашенных гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону, определяли активность некротизационных изменений с оценкой индекса гистологической активности по R.G. Knodell и степени фиброза по V.J. Desmet.

Элементный статус оценивали по концентрации 15 элементов в плазме крови с помощью масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС; Elan 9000, PerkinElmer, США) и атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС; Optima 2000 DV, PerkinElmer, США). Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов вариационной статистики (пакет прикладных программ Microsoft Excel для Windows 97, SPSS 9.0). Для поиска предикторов резистентности к противовирусной терапии нами проведен анализ соотношений (коэффициентов К) концентраций некоторых элементов, исходя из принципа функционального синергизма и антагонизма изучаемых пар химических элементов (Ca/P, Ca/Mg, P/Mg, Na/K, Zn/Cu, Zn/Fe, Se/As, Se/Pb, Fe/Pb, Mn/Pb).

В таблице 1 представлены данные по соотношениям (коэффициентам) концентраций некоторых элементов. Для обеих групп больных были выявлены достоверные отличия по сравнению с группой контроля таких коэффициентов, как Ca/Mg, P/Mg, Se/Pb, Fe/Pb, Ca/Pb.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Кроме того, проведенный анализ выявил существенные различия в соотношениях некоторых элементов у НР как по сравнению с контрольной группой, так и с больными ХГС. Так, для НР коэффициент Ca/P был достоверно выше ($p < 0,05$), как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с больными, ответившими на противовирусную терапию. Данный

Таблица 1. Отношения концентраций элементов в плазме крови у больных хроническим гепатитом С ($M \pm m$)

Коэффициенты	Контрольная группа ($n = 20$)	Хронический гепатит С ($n = 30$)	Нон-респондеры ($n = 43$)
Ca/P	$0,96 \pm 0,03$	$1,05 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,04^{**}$
Ca/Mg	$6,09 \pm 0,12$	$5,37 \pm 0,08^*$	$5,58 \pm 0,09^*$
P/ Mg	$6,41 \pm 0,24$	$5,38 \pm 0,24^*$	$4,96 \pm 0,15^*$
Na/K	$4,50 \pm 0,37$	$9,98 \pm 1,78^*$	$8,01 \pm 2,19$
Zn/Cu	$1,07 \pm 0,07$	$1,00 \pm 0,06$	$1,16 \pm 0,14$
Se/Pb	$226,4 \pm 36,7$	$83,7 \pm 10,8^*$	$65,6 \pm 7,4^*$
Se/As	$6,14 \pm 0,48$	$4,92 \pm 0,44$	$6,27 \pm 0,55$
Fe/Pb	$2446,4 \pm 444,1$	$1197,4 \pm 252,4^*$	$719,3 \pm 95,4^{**}$
Zn/Fe	$0,59 \pm 0,05$	$0,55 \pm 0,06$	$0,72 \pm 0,11$
Mn/Cu	$0,0026 \pm 0,0007$	$0,0029 \pm 0,0004$	$0,0029 \pm 0,0003$
Ca/Pb	$163\ 337,8 \pm 28\ 350,9$	$69\ 348,4 \pm 7412,8^*$	$53\ 475,3 \pm 5416,6^*$

* Различия достоверны при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе ($p < 0,05$).

** Различия достоверны при сравнении показателей в группах у больных ХГС и нон-респондеров ($p < 0,05$).

факт указывает на некоторый дисбаланс указанных элементов и преобладание в группе НР метаболической активности Са над Р в кальций-фосфорном обмене, что косвенно подтверждается снижением у больных данной группы коэффициента Р/Мg, по-видимому, как за счет повышения концентрации Мg, так и за счет снижения концентрации Р. Ранее приводились данные о возможности использования повышенной концентрации Са и Мg в качестве прогностического критерия эффективности антибактериальной терапии. Учитывая полученные нами данные о повышении указанных элементов у НР, представляется перспективным рассматривать коэффициенты Са/Р, Са/Мg, Р/Мg для прогностической оценки эффективности и противовирусной терапии у больных ХГС.

Обращает внимание достоверное ($p < 0,05$) снижение коэффициента Fe/Pb у НР по сравнению с группой «ответчиков», что свидетельствует об ухудшении процессов детоксикации токсичных элементов (Pb) в печени и указывает, на наш взгляд, на необходимость улучшения процессов их элиминации для повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий, в том числе и противовирусной терапии. Аналогичную тенденцию удалось выявить при оценке коэффициентов Se/Pb и Са/Pb у НР, что указывает на имеющуюся тенденцию у НР по угнетению антиоксидантного статуса (Se/Pb) и ухудшению процессов детоксикации Pb в печени. Кроме того, снижение указанных коэффициентов, по-видимому, может рассматриваться как один из дополнительных предикторов снижения элиминационных процессов в печени, а значит, эффективности противовирусной терапии по элиминации вируса.

Следует указать, что в группе НР отмечалась тенденция к повышению коэффициента Zn/Cu в основном за счет снижения Cu. Данный факт может свидетельствовать о сниженной активности Zn/Cu-зависимой супероксиддисмутазы (СОД), участвующей в антиоксидантной защите органелл

клетки (в первую очередь ядра), а также об активации процессов свободнорадикального повреждения структурных элементов клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ соотношений (коэффициентов) концентраций некоторых элементов позволил выявить ряд особенностей, характерных для больных ХГС, у которых противовирусная терапия оказалась неэффективной (НР). Для НР оказались характерными достоверно повышенные значения коэффициента Са/Р и достоверно сниженные значения Fe/Pb, что позволяет рассматривать указанные коэффициенты в качестве предикторов эффективности противовирусной терапии. Кроме того, в группе НР выявлены отчетливо сниженные значения коэффициентов Р/Мg, Se/Pb и Са/Pb, которые, на наш взгляд, могут служить дополнительными прогностическими критериями резистентности к противовирусной терапии у больных ХГС.

ЛИТЕРАТУРА

Бакулин И.Г. Клинико-патогенетическое обоснование коррекции недостаточности питания у раненых и больных с различными заболеваниями внутренних органов: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004. 37 с.

Карлинский В.М. Состояние обмена цинка при алкогольных и других этиологических типах циррозов печени // Алкоголь и печень: Матер. всесоюзн. симп. — Душанбе: Дониш, 1975. С. 147—150.

Скальный А.В., Кудрин А.В. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет (микроэлементы и антиоксиданты в восстановлении здоровья ликвидаторов аварии на ЧАЭС). М.: Лир Макет, 2000. 421 с.

Kosch M.A., Nguyen S.Q., Tokmak F. et al. Zinc and magnesium deficiency in cirrhosis of the liver due to chronic alcoholism // Proceedings of the «2nd. International Symposium on Trace Elements in Human: New Perspectives». Athens, Greece, 1999. P. 779—787.