

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, УСТОЙЧИВЫХ К ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

RESEARCH OF PREDICTORS OF ANTIVIRAL THERAPY EFFICACY IN NONRESPONDERS 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: макро- и микроэлементы, хронический гепатит С, нон-респондеры
KEYWORDS: macro and trace elements, chronic hepatitis C, non-responders

РЕЗЮМЕ: С помощью методов ИСП-АЭС и ИСП-МС в лаборатории АНО "Центр биотической медицины" проведен многоэлементный анализ плазмы крови у 73 больных хроническим гепатитом С (средний возраст – 39,3 ± 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. Выявлены существенные различия в концентрациях биоэлементов в плазме крови у нон-респондеров как по сравнению с группой при устойчивом вирусологическом ответе, так и с группой контроля.

ABSTRACT: There were investigated 73 patients, aged 39.3 ± 2.0 years with chronic hepatitis C after therapy by combination of interferon alfa-2a and ribavirin. There were 2 groups of patients: 30 patients with marked efficacy of the therapy and 43 patients without virological response (non-responders). Multielement blood plasma analyses by ICP-MS and ICP-OES in ANO "Centre for Biotic Medicine" (Moscow) have been provided. Plasma samples from 20 practically healthy volunteers have been used as control. The results revealed significant changes in trace element plasma level in non-responders.

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) представляет серьезную проблему для здравоохранения. Несмотря на

имеющиеся успехи, подходы к лечению пациентов, резистентных к противовирусной терапии, недостаточно обработаны.

Исследования ряда авторов по изучению элементного статуса у больных с хроническими заболеваниями 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; Бакулин, 2004). Однако диагностическая значимость определения макро- и микроэлементов в различных средах, вопросы коррекции нарушений элементного статуса у больных ХГС остаются недостаточно изученными.

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 ± 8,1 года). Все пациенты получали комбинированную терапию интерфероном альфа-2а (по 3 млн ЕД три раза в неделю) и рибавирином (при 2 и 3 генотипе – 800 мг/сут; при 1 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 log. Среди обследованных пациентов у 37 больных был выявлен 1 генотип HCV; у 6 человек – 2 и 3 генотип HCV.

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

* Адрес для переписки:

Бакулин Игорь Геннадьевич

105229, Москва, Госпитальная пл., 2/10

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ;
e-mail: ibakulin@mtu-net.ru

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 вирусемии в крови. Морфологическое исследование биоптатов печени проведено у 39 больных основной группы. В биоптатах, окрашенных гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону, определяли активность некрвоспалительных 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 (ICP-MS; Elan 9000, PerkinElmer, США) и атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-OES; 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).

Результаты и обсуждение

Данные, полученные при изучении содержания элементов в плазме крови, представлены в таблице 1. Следует отметить, что данные по концентрации элементов в контрольной группе в основном сопоставимы с нормальными величинами, представленными в доступной литературе (Человек..., 1977; Iyengar, Woittiez, 1988; Matusiewicz, 1988). Однако нами выявлены повышенные значения концентрации Fe, Mn, As, Pb в контрольной группе.

Представленные результаты свидетельствуют об имеющихся различиях в элементном статусе у больных ХГС и НР по сравнению с группой контроля. Для обеих групп характерна достоверно ($p < 0,05$) сниженная концентрация Ca, P, повышенная концентрация ($p < 0,05$) таких элементов, как Li, Co, а также Sn.

Таблица 1. Концентрация элементов (мг/л) в плазме крови у больных ХГС ($M \pm m$)

Элементы	Контрольная группа (n = 20)	Хронический гепатит С (n = 30)	Нон-респондеры (n = 43)	Литературные данные ¹
Макроэлементы				
Ca	$133,8 \pm 5,7$	$111,8 \pm 1,8^*$	$116,1 \pm 2,6^*$	90-108
Mg	$22,04 \pm 0,89$	$20,97 \pm 0,39$	$20,87 \pm 0,44$	11-29
P	$140,1 \pm 6,4$	$112,6 \pm 5,9^*$	$103,2 \pm 3,5^*$	112-130
K	353 ± 50	289 ± 23 ($p < 0,001$)	$207 \pm 14^{*/**}$ ($p < 0,001$)	190
Na	1460 ± 146	$3543 \pm 237^*$ ($p < 0,001$)	$1526 \pm 245^{**}$ ($p < 0,001$)	3157-3167
Микроэлементы				
Fe	$2,17 \pm 0,36$	$1,83 \pm 0,28$	$1,89 \pm 0,14$	0,75-1,50
Zn	$1,003 \pm 0,063$	$0,96 \pm 0,043$	$0,916 \pm 0,031$	0,7-1,2
Cu	$0,963 \pm 0,04$	$0,986 \pm 0,027$	$0,974 \pm 0,029$	0,8-1,75
Mn	$0,00256 \pm 0,00071$	$0,00287 \pm 0,00044$	$0,00273 \pm 0,0003$	0,00054-0,0018
Se	$0,1882 \pm 0,013$	$0,1484 \pm 0,022$	$0,1435 \pm 0,006^*$	0,0046-0,143
Co	$0,000368 \pm 0,000072$	$0,000592 \pm 0,000036^*$	$0,000549 \pm 0,000025^*$	0,0002-0,0004
Li	$0,0013 \pm 0,00015$	$0,00414 \pm 0,00057^*$	$0,00431 \pm 0,00056^*$	0,0004
Токсичные элементы				
As	$0,0385 \pm 0,0056$	$0,0303 \pm 0,0034$	$0,029 \pm 0,0025$	0,0017-0,015
Pb	$0,002358 \pm 0,000991$	$0,002513 \pm 0,000425$	$0,004176 \pm 0,000808$	$< 0,001$
Sn	$0,00075 \pm 0,00017$	$0,00271 \pm 0,00068^*$	$0,00188 \pm 0,00027^*$	0,001

* – различие достоверно при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе ($p < 0,05$);

** – различие достоверно при сравнении 2-х групп больных ХГС между собой ($p < 0,05$).

¹ Человек..., 1977; Iyengar, Woittiez, 1988; Matusiewicz, 1988.

Вместе с тем, выявлены особенности элементного статуса, которые характерны для НР. Так, у НР по сравнению с контрольной группой выявлена достоверно сниженная концентрация Se в плазме крови, что может свидетельствовать о нарушении антиоксидантной защиты, так как Se принимает участие в построении и функционировании глутатионпероксидазы, глицинредуктазы и цитохрома С. Кроме того, была отмечена достоверно ($p < 0,001$) сниженная концентрация Na и K, что указывает на ухудшение обеспеченности указанными элементами у больных данной категории. Обращает внимание отчетливая тенденция к повышению концентрации Pb в группе НР, что указывает на снижение его элиминации, что, безусловно, может утяжелять течение основного заболевания и приводить к снижению эффективности проводимой терапии.

Заключение

Многоэлементный анализ плазмы крови у больных ХГС, устойчивых к противовирусной терапии, показал наличие некоторых особенностей элементного статуса, характерных для данной группы пациентов. Выявлена достоверно сниженная концентрация в плазме крови таких элементов, как K, Na ($p < 0,05$), более выраженное снижение концентрации Zn, Se, P. Следует особо отметить отчетливое повышение концентрации в плазме крови у НР токсичного элемента Pb и Co, что может свидетельствовать о несостоятельности процессов их элиминации, в том числе за счет нарушения дезинтоксикационной функции печени.

Однако отсутствие существенных различий у НР по сравнению с больными ХГС требует продолжения исследований по изучению элементного статуса у пациентов данной категории.

Литература

- Бакулин И.Г. 2004. Клинико-патогенетическое обоснование коррекции недостаточности питания у раненых и больных с различными заболеваниями внутренних органов. Дисс. ... докт. мед. наук. М. 37 с.
- Карлинский В.М. 1975. Состояние обмена цинка при алкогольных и других этиологических типах циррозов печени // Алкоголь и печень: Матер. всесоюзн. симп. Душанбе: Дониш. С.147-150.
- Человек. Медико-биологические данные. Публ.23. МКРЗ. М.: Медицина, 1977. 496 с.
- Iyengar V., Woittiez J. 1988. Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values // Clin. Chem. Vol.34. P.474-481.
- Kosch M.A., Nguyen S.Q., Tokmak F. et al. 1999. 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 7-9/10/1999. P.779-787.
- Matusiewicz H. 1988. Direct determination of normal physiological concentrations of major, minor and trace elements in undiluted microlitre volumes of human body fluids by discrete nebulization and atomic emission spectrometry with a nitrous oxide/acetylene flame // Analytica Chimica Acta. Vol.207. P.349-354.

