

ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

В.М. Козько, С.М. Граматюк

Резюме. *Ендогенна інтоксикація є типовим системним динамічним патологічним процесом. Найбільш перспективним є визначення вмісту в крові й інших біологічних рідинах універсального біохімічного маркера ендогенної інтоксикації. У роботі вивчено біохімічні показники ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гепатит С в залежності від рівня трансаміназ. Обстежено 119 хворих на хронічний вірусний гепатит С. В роботі було визначено біохімічні показники, які характеризували оцінку ступеня ендогенної інтоксикації встановлено достовірне ($p < 0,001$) підвищення показників білків гострої фази, церулоплазміну та С-реактивного. Активність СОД була при латентній та маніфестній формі хронічного гепатиту С вірогідно ($p < 0,05$) вища за норму ($47,28 \pm 3,75$ од.), що відображало значну ендогенну інтоксикацію, та може бути наслідком виснаження захисних механізмів.*

Ключові слова: *ендогенна інтоксикація, хронічний гепатит С, білки гострої фази*

Незважаючи на значну кількість досліджень, що присвячені ХГС, багато важливих аспектів залишаються недостатньо вивченими. Особливе місце серед них займає діагностика активності патологічного процесу у хворих на хронічний гепатит С [1–3].

Основою патогенезу багатьох інфекційних та неінфекційних хвороб є ендогенна інтоксикація організму, тобто накопичення в організмі кінцевих та проміжних продуктів метаболізму при порушеному обміні. Враховуючи, що провідною функцією печінки є детоксикаційна, можна припустити, що розвиток патології цього органа призводить до накопичення в організмі ендогенних токсичних продуктів, сприяючи запуску механізмів ендотоксичної агресії [5–7].

Актуальною залишається задача пошуку принципово нової системи оцінки ендогенної інтоксикації, що враховує причинно-наслідкові зв'язки в організмі, це сприяє ефективному застосуванню сучасних способів лабораторної діагностики. У цьому контексті важливого значення набувають біохімічні показники, що відображають як реальний рівень ендогенної інтоксикації, так і характеризують резервні механізми детоксикації [8–11].

Відкритими залишаються питання діагностики синдрому ендогенної інтоксикації при хронічному гепатиті С, значення його різних лабораторних маркерів в комплексній оцінці стану хворого і прогнозуванні характеру перебігу захворювання.

Мета дослідження: удосконалення діагностики активності патологічного процесу при хронічному вірусному гепатиті С на основі визначення ступеню ендогенної інтоксикації.

Обстежено 119 хворих на хронічний вірусний гепатит С, яким не проводилась противірусна терапія у віці 18–65 років, при відсутності важких супутніх захворювань внутрішніх органів. Пацієнтів було розділено на 2 групи залежно від форми захворювання: у першу групу увійшли пацієнти з латентною формою хронічного гепатиту С (ЛФ ХГС) – 62 хворих, яких додатково було розділено на підгрупи по ступеню активності патологічного процесу за рівнем трансаміназ – з мінімальним підвищенням АлАТ 25, з помірним – 28 і вираженим підвищенням АлАТ – 9.

Другу групу склали хворі на маніфестну форму хронічного гепатиту С (МФ ХГС) – 57 пацієнтів з них мінімальне підвищення АлАТ – 17, помірне – 21 і виражене підвищення АлАТ – 19. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, без захворювань печінки в анамнезі.

Етіологію захворювання встановлювали у всіх пацієнтів (119 хворих) на підставі виявлення специфічних серологічних маркерів HCV (anti-HCV IgM, anti-HCV IgG, anti-HCVcore/NS-3, -4, -5) методом ІФА з використанням тест-систем виробництва НВО «Диагностические системы» (Нижній Новгород, Росія).

З метою оцінки стану ендогенної інтоксикації визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) в плазмі крові скринінг-методом за Габриелян Н.Н [12–13]. Рівень речовин низької та середньої молекулярної маси у плазмі, сечі та на еритроцитах визначали за методикою С.В. Оболенського і співавт., 1996, катаболічний пул ВНСММ плазми і сечі розраховувався за формулою [14]

Визначенням активності супероксиддисмутази (СОД), як показника АОС визначали за методом Чеварі С., 1991 [15]. Білки гострої фази – трансферин, церулоплазмін, гаптоглобін та С-реактивний білок, які визначали спектрофотометричним методом з набором реактивів фірми «Beckman» (США), відповідно до інструкції виробника.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень здійснювалася по стандартній програмі на ПК за допомогою пакета програм MS Excel 1997 і додатковим набором програм за С.Н. Лапач та співавт. з застосуванням прикладної програми STATISTICA 6 [16].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз сумарної кількості МСМ по відношенню до загального білку плазми виявив, що у хворих з помірним та вираженим підвищенням АлАТ кількість МСМ в плазмі крові хворих вірогідно підвищувалася у 1,9 раза при порівнянні з показниками контрольної групи, в групі з мінімальним підвищенням АлАТ сумарна кількість МСМ знижувалася, але залишалася підвищеною перевищувала контроль у 1,5 раза. Вивчення кількості МСМ в

залежності від стану важкості встановило, що сумарна кількість МСМ по відношенню до загального білку плазми була прямо пропорційна ступеню важкості захворювання (рис. 1).

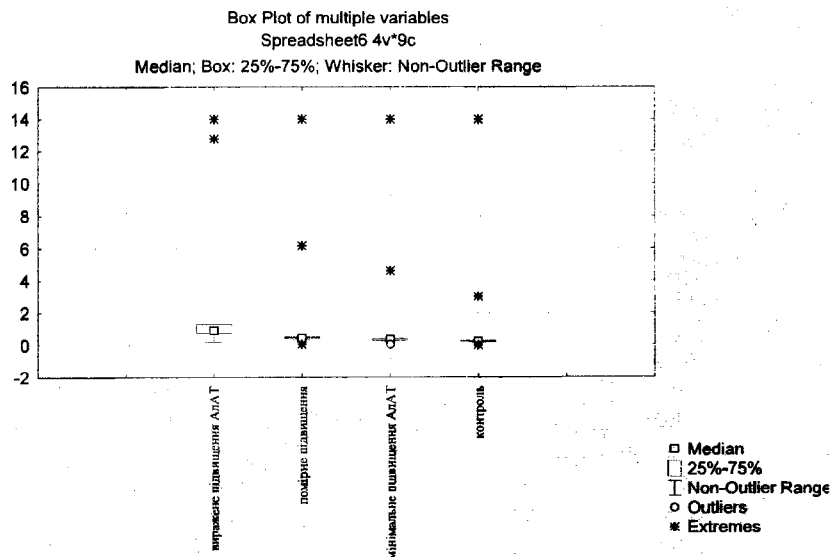


Рис. 1. Аналіз сумарної кількості МСМ залежно від рівня підвищення АлАТ

Наступним етапом було вивчено, динаміку індикатора циклу Кребса сукцинатдегідрогенази (СДГ), вона є Н⁺-утримуючим ферментом, що міцно зв'язаний з мітохондріями і слугує мітохондріальним «маркером».

При ЛФ ХГС активність СОД була збільшена в середньому в 1,4 раза ($64,32 \pm 18,79$ од.), у хворих на МФ ХГС її рівні становили $86,12 \pm 15,43$ од., що вірогідно перевищувало норму ($47,28 \pm 3,75$ од.). У період ремісії при всіх формах ХГС активність СОД при ЛФ ХГС перевищувала норму в 2,3 раза ($90,3 \pm 7,64$ од.), при МФ ХГС – у 2,1 рази ($85,27 \pm 8,7$ од.), що відображало значну ендогенну інтоксикацію, це може бути наслідком виснаження захисних механізмів. Проте ми не спостерігали впливу рівня АлАТ на показники активності СОД.

До групи біохімічних показників ЕІ також входять метаболіти, що характеризують різні види обміну та функцію печінки, значну частку яких складають білки гострої фази – церулоплазмін, трансферин, гаптоглобін та с-реактивний білок. При вивченні показників вмісту церулоплазміну визначено, що вони перевищують контрольні значення у 2,5 рази у всіх гру-

пах хворих. Однак спостерігається низький рівень трансферину та гаптоглобіну на висоті інтоксикації. Низькі значення трансферину на висоті інтоксикації підвищується у період ремісії й але вірогідно відрізняється від контрольних значень (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка вмісту білків гострої фази – гаптоглобіну, трансферину і церулоплазміну у хворих на вірусний гепатит С

Групи хворих на гепатит С	Церулоплазмін ммоль/л	Гаптоглобін г/л	Трансферин мг/л
ЛФ ХГС (n=63)	3,112±0,44	*0,211±0,026↓	*2,11±0,26 ↓
МФ ХГС (n=57)	3,687±0,36	*0,202±0,023↓	*2,78 ± 0,46 ↓
Контрольна група (n=25)	2,335±0,65	0,335±0,065	3,5±0,5

Примітка: * – достовірна відмінність від норми

Практично не встановлено змін в динаміці досліджуваних показників в залежності від форми захворювання.

Аналіз вмісту білків гострої фази – гаптоглобіну, трансферину і церулоплазміну, виявив значні їх відмінності залежно від рівня АлАТ. Так найбільші зміни спостерігались, у хворих МФ ХГС з вираженим підвищенням АлАТ, гаптоглобін в сироватці крові зменшувався на 26%, у хворих з помірним підвищенням АлАТ на 14%, від значень контрольної групи. Зменшення в сироватці крові гаптоглобіну у хворих з вираженим та помірним підвищенням АлАТ у хворих на ЛФ ХГС, можна розглядати як напруження адаптаційних механізмів забезпечення гомеостазу організму. Церулоплазмін підвищувався на 23,6%; 48%; відповідно у хворих з вираженим та помірним підвищенням АлАТ. Зниження рівня гаптоглобіну у хворих з вираженим та помірним підвищенням АлАТ, може вказувати на мембранну патологію у хворих обох груп.

Дослідження СРБ у крові хворих на ХГС на тлі підвищення загального білірубину – (164,3+71,5) мкмоль/л і АлАТ – (5,1+1,8) рівень СРБ у крові значно знижувався, але залишався помітно вище норми. Слід зазначити, що більшість хворих у всіх групах виписувалася зі стаціонару в період ранньої реконвалесценції, коли наставало клінічне видужання і зниження ряду біохімічних показників: білірубін – до (19,5+4,2) мкмоль/л, АлАТ – до (0,9±0,3) мккат/л.

Висновки

1. При визначенні біохімічних показників, які характеризували оцінки ступеня ендогенної інтоксикації встановлено достовірне ($p < 0,001$)

підвищення показників білків гострої фази, церулоплазміну (3,54±0,32) мкмоль/л та С-реактивного білка в 3,2 рази.

2. Активність СОД була при ЛФ ХГС та МФ ХГС що вірогідно ($p < 0,05$) перевищувала норму (47,28±3,75 од.), що відображало значну ендogenous інтоксикацію, та може бути наслідком виснаження захисних механізмів.

Література

1. Сафонов А.Д. Метаболические и иммунные взаимосвязи в патогенезе острого вирусного гепатита В, HCV – инфекции и их сочетанной формы: автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук / Сафонов А.Д. – СПб., 1998. – 98 с.
2. Минак О.М. Вплив екстракту ехінацеї пурпурової на показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи за експериментального ураження печінки / О.М. Минак // Лаб. діагностика. – 2002. – № 2. – С. 61–64.
3. Чиркин А.А. Молекулярные механизмы повреждения печени / Чиркин А.А. – М. : Фитос, 2005. – 123 с.
4. Герасун Б.А. HCV-RNA та показники імунної в відповіді на антигени HCV у комплексній діагностиці гепатиту С / Б.А. Герасун, Д.Є. Телегін // «Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб». Матеріали науково-прак-тичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Львів, 2000. – С. 20–22.
5. Ворожбит О.Б. Виявлення позапечінкових уражень при хронічному гепатиті С / О.Б. Ворожбит // Практична медицина. – 2003. – № 2. – С. 33–35.
6. Возіанова Ж.І. Хронічні вірусні гепатити / Ж.І.Возіанова // Журнал практичного лікаря. – 2002. – № 6. – С. 7–14.
7. Громашевская Л.Л. Нарушение метаболических процессов во внеклеточном матриксе, их регуляции при развитии фиброза печени: маркеры его в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С / Л.Л. Громашевская, Л.Л. Пинский // Лабораторная диагностика. – 2004. – № 4. – С. 3–11.
8. Громашевська Л.Л. Біохімічні дослідження при гепатиті С: вирішені і невирішені питання / Л.Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 1998. – № 3. – С. 3–9.
9. Громашевська Л.Л. Діагностика хронічного гепатиту С: біохімічні дослідження / Л.Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 2003. – № 4. – С. 9–13.
10. Малый В.П. HCV-инфекция (острая и хроническая). Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты / В.П. Малый. – К., 2005. – 291 с.
11. Saiki R.K. Primerdirected enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase / R.K. Saiki, D.H. Gelfand, S. Stoffel [et al.] // Science. – 1988. – Vol. 239, N 8580. – P. 487–491.
12. Wehnert M. Erste ergebnisse bei der genomischen carrier diagnostik in Risikosippen mit haemophilie A und B in der DDR / M. Wehnert, F.H. Herrmann, H. Metzke // Z. Gesamte Inn. Med. – 1988. – Bd. 43, N16. – P. 441–444.
13. Мороз Л.В. Клініко-лабораторні та епідеміологічні особливості хронічного гепатиту С при різних генотипах вірусу / Л.В. Мороз, О.Ф. Шкондіна, В.М. Дудник // Сучасні інфекції. – 2007. – № 3. – С. 4–10.
14. Мороз Л.В. Морфологічні особливості хронічного гепатиту С при різних генотипах вірусу / Л.В. Мороз, В.В. Біктіміров, О.Ф. Шкондіна, А.О. Гаврилюк // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 31–36.

15. Серов В.В. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С / В.В. Серов, Н.В. Бушуева, Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 4. – С. 12–23.

16. Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия хи-квадрат / П.Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 2 (40). – С. 138–144.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

В.М. Козько, С.М. Граматюк

Резюме. Эндogenous интоксикация является типичным системным динамическим патологическим процессом. Наиболее перспективным является определение содержания в крови и других биологических жидкостях универсального биохимического маркера эндогенной интоксикации. В работе изучены биохимические показатели эндогенной интоксикации у больных с хроническим гепатитом С в зависимости от уровня трансаминаз. Обследовано 119 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. В работе были определены биохимические показатели, которые характеризовали оценку степени эндогенной интоксикации. Установлено достоверное ($p < 0,001$) повышение показателей белков острой фазы, церулоплазмينا и С-реактивного белка. Активность СОД была при латентной форме и при манифестной форме достоверно ($p < 0,05$) выше нормы ($47,28 \pm 3,75$ ед.), что указывало на значительную эндогенную интоксикацию, и может быть следствием истощения защитных механизмов.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, хронический гепатит С, белки острой фазы

INDICATORS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

V.M. Kozko, S.M. Hramatyuk

Summary. Endogenous intoxication is a typical system dynamic pathological process. The most promising is the definition of blood and other biological fluids universal biochemical markers of endogenous intoxication. The paper studied biochemical indices of endogenous intoxication in patients with chronic hepatitis C, depending on the level of transaminases. The study involved 119 patients with chronic hepatitis C. The work was defined biochemical parameters that characterized the assessment of the degree of endogenous intoxication found significant ($p < 0.001$) increase of the acute phase proteins, ceruloplasmin and C-reactive. The activity of SOD was in latent form and manifestation form with chronic hepatitis C, significantly ($p < 0.05$) higher than normal. Reflecting a significant endogenous intoxication, and may be due to the depletion of the protective mechanisms.

Key words: endogenous intoxication, chronic hepatitis C, acute phase proteins