

О.П. Машко, О.В. Рябоконт

Динаміка показників прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією на фоні різних схем патогенетичного лікування

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: хронічний гепатит С, змішана кріоглобулінемія, оксидативний стрес, лікування.

Показано, що включення імуномодуючого засобу з антиоксидантними властивостями (ербісол) до базисної терапії хворих на хронічний гепатит С з наявністю змішаної кріоглобулінемії дозволяє підвищити ефективність патогенетичного лікування. На фоні лікування ербісолом у цих хворих визначено відновлення прооксидантно-антиоксидантного балансу та зменшення виразності цитолітичного синдрому.

Динамика показателей прооксидантно-антиоксидантной системы у больных хроническим гепатитом С со смешанной криоглобулинемией на фоне различных схем патогенетического лечения

О.П. Машко, Е.В. Рябоконт

Показано, что включение иммуномодулирующего средства с антиоксидантными свойствами (эрбисол) в базисную терапию больных хроническим гепатитом С с наличием смешанной криоглобулинемии позволяет повысить эффективность патогенетического лечения. На фоне лечения эрбисолом в этих больных отмечено восстановление прооксидантно-антиоксидантного баланса и уменьшение выраженности цитолитического синдрома.

Ключевые слова: хронический гепатит С, смешанная криоглобулинемия, оксидативный стресс, лечение.**Патология.** – 2012. – №3 (26). – С. 65–67

Dynamics of prooxidant-antioxidant system in patients with chronic hepatitis C with mixed cryoglobulinemia on a background of various schemes of pathogenetic treatment

O.P. Mashko, E.V. Ryabokon

It is shown that inclusion of immunomodulating remedy with antioxidant properties (erbisol) into the basic treatment in patients with chronic hepatitis C with mixed cryoglobulinemia can increase the effectiveness of pathogenetic treatment. Against the background of treatment by erbisol in these patients recovery of prooxidant-antioxidant balance and reduce of cytolytic syndrome severity are observed.

Key words: chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, oxidative stress, treatment.**Pathologia.** 2012; №3 (26): 65–67

Актуальність хронічного гепатиту С (ХГС) зумовлена не лише високою частотою формування цирозу печінки, але й значною частотою розвитку позапечінкових ускладнень, насамперед змішаної кріоглобулінемії (КГЕ) [1–3]. Змішані кріоглобуліни проявляють себе як імунні комплекси, що зумовлюють розвиток васкуліту дрібних і середніх судин, клінічними еквівалентами якого є пурпура, артралгії, синдром Рейно, гломеруло-нефрит, периферична полінейропатія тощо. Системність уражень при ХГС відображає генералізований характер інфекції з залученням у патологічний процес багатьох органів і тканин [4,5].

Інфекційні захворювання, в тому числі й HCV-інфекція, є неспецифічним біологічним стресором, що викликає зміни в організмі, подібні загальному адаптаційному синдрому [6]. Відомо, що будь-який адаптивний або патологічний процес перебігає на фоні утворення активних форм кисню (АФК) [7], що передусім впливають на білки плазматичних мембран і мають сильну гістодеструктивну дію [8,9]. Роль підтримки концентрації АФК на відносно стабільно низькому рівні належить багатокомпонентній антиоксидантній системі. Окисний стрес є результатом прооксидантно-антиоксидантного

дисбалансу і призводить до розвитку печінкових (стеатозу, фіброзу, цирозу, печінкової енцефалопатії тощо) і позапечінкових ускладнень гепатиту С [10,11]. Механізм стресу при ХГС пов'язаний з імунною відповіддю на наявність вірусу імунокомпетентних клітин, що розпізнають вірусні антигени та продукують АФК [12]. У зв'язку з цим, становить інтерес вивчення впливу імуно-тропних препаратів з антиоксидантними властивостями на показники прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ.

Мета роботи

Вивчити динаміку показників окисної модифікації білків та активності каталази в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією на фоні лікування ербісолом.

Пацієнти і методи дослідження

У дослідження залучені 42 особи віком від 20 до 57 років, хворих на ХГС з наявністю змішаної КГЕ (чоловіків – 25, жінок – 17). Усі пацієнти залучені в дослідження за інформованою згодою.

Спектрофотометричним методом визначали вміст у сироватці крові кріоглобулінів, продуктів спонтанної та

індукованої окисної модифікації білків (ОМБ) – альдегідфенілгідрозону (АФГ) та кетонфенілгідрозону (КФГ), активність каталази. Спеціальні методи дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії ЗДМУ (зав. – д. мед. н., проф. А.В. Абрамов).

Залежно від проведеного патогенетичного лікування пацієнтів розподілили на групи: I група – 20 хворих, які додатково до базисного лікування отримали терапію ербісолом (небілковий низькомолекулярний комплекс природних органічних сполук негормональної природи, виділених з ембріональної тканини тварин), що призначали внутрішньом'язово по 2,0 мл щоденно протягом 20 діб; II група – 22 пацієнти, ліковані лише базисними засобами (ентеросорбенти, ферментні препарати, гепатопротектори). Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням стандартного пакету програм «Excel» та «Statistica 6,0 for Windows».

Результати та їх обговорення

Аналіз здійснених досліджень показав, що до початку лікування у всіх пацієнтів обох груп відзначено наявність біохімічних ознак змішаної КГЕ, а також клінічних проявів КГЕ-синдрому у більшості хворих, при цьому частота виявлення окремих клінічних ознак серед пацієнтів досліджуваних груп не відрізнялась ($p > 0,05$). Так, у хворих на ХГС відзначено наявність клінічних проявів, асоційованих зі змішаною КГЕ: загальна слабкість – у 15 (75%) та 16 (72,7%), артралгії – у 7 (35%) та 8 (36,3%), ознаки сенсорної периферичної поліневропатії – у 4 (25%) та 4 (18,2%), шкірна пурпура – у 6 (30%) та 7 (31,8%) хворих I та II групи відповідно. Активність запального процесу в печінці за результатами дослідження активності аланінамінотрансферази (АлАТ) у хворих обох груп до призначення лікування також не відрізнялась ($p > 0,05$) і склала $3,1 \pm 0,6$ та $2,8 \pm 0,8$ ммоль/год. л у пацієнтів I та II групи відповідно.

При дослідженні спонтанної ОМБ, що характеризує ступінь деструкції білкових молекул, у пацієнтів I та II груп до початку лікування виявлено достовірно ($p < 0,01$) вищі показники як раннього АФГсп, так і пізнього

КФГсп її маркерів, порівняно з показниками здорових осіб. Рівень продуктів індукованої ОМБ (АФГінд та КФГінд), що відображає стан компенсаторних адаптивних механізмів організму, також значно вищий ($p < 0,01$) у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ обох груп, порівняно зі здоровими особами. Вивчення активності каталази в сироватці крові до початку лікування виявило достовірне ($p < 0,05$) підвищення цього показника до $4,78 \pm 0,24$ мкат/г білка у пацієнтів I групи та $4,78 \pm 0,32$ мкат/г білка у пацієнтів II групи, порівняно зі здоровими $4,27 \pm 0,16$ мкат/г білка (табл. 1).

Аналіз динаміки вмісту продуктів ОМБ у сироватці крові пацієнтів, які отримували терапію ербісолом, показав достовірне ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками до початку лікування зниження показників як спонтанної, так і індукованої ОМБ. До того ж, два показники спонтанної ОМБ (АФГсп та КФГсп) у пацієнтів I групи на момент завершення лікування не відрізнялись від аналогічних у здорових осіб. На фоні базисної терапії показники ОМБ у пацієнтів II групи порівняно з відповідними показниками до початку лікування мали тенденцію до зниження, але залишались достовірно вищими від показників здорових осіб. Порівняльний аналіз показників ОМБ пацієнтів обох груп на момент завершення лікування показав нижчий ($p < 0,05$) вміст АФГсп, КФГсп та АФГінд у хворих, які додатково до базисного лікування отримували терапію ербісолом. На фоні лікування ербісолом у пацієнтів I групи визначено підвищення ($p < 0,05$) активності каталази в сироватці крові. Крім того, у пацієнтів цієї групи показник активності каталази на момент завершення лікування достовірно ($p < 0,05$) вищий за відповідний показник хворих II групи (табл. 1).

Зареєстровані зміни в показниках стану прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих на ХГС на фоні лікування ербісолом поєднувались з чіткою тенденцією до зниження концентрації кріоглобулінів у сироватці крові з $0,95 \pm 0,04$ до $0,79 \pm 0,09$ опт. од. Про зменшення ушкодження мембран гепатоцитів АФК після лікування хворих ербісолом свідчить менша ($p < 0,05$) активність АлАТ в сироватці крові на момент завершення

Таблиця 1

Динаміка показників окисної модифікації білків та активності каталази в сироватці крові хворих на ХГС зі змішаною КГЕ (M±m)

Показник	Група Здорові особи (n=20)	I група (n=20)		II група (n=22)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
АФГсп, опт.од/г білка	$2,04 \pm 0,05$	$2,89 \pm 0,07^*$	$2,23 \pm 0,04^{**}$	$2,8 \pm 0,10^*$	$2,53 \pm 0,04^*$
КФГсп, опт.од/г білка	$0,74 \pm 0,01$	$1,29 \pm 0,03^*$	$0,86 \pm 0,03^{**}$	$1,3 \pm 0,06^*$	$1,21 \pm 0,01^*$
АФГінд, опт.од/г білка	$3,25 \pm 0,03$	$5,4 \pm 0,14^*$	$3,86 \pm 0,13^{**}$	$5,2 \pm 0,18^*$	$4,86 \pm 0,03^*$
КФГінд, опт.од/г білка	$0,85 \pm 0,02$	$1,43 \pm 0,03^*$	$1,18 \pm 0,01^{**}$	$1,41 \pm 0,06^*$	$1,27 \pm 0,02^*$
Каталаза, мкат/г білка	$4,27 \pm 0,16$	$4,78 \pm 0,24^*$	$5,78 \pm 0,29^{**}$	$4,78 \pm 0,32^*$	$5,07 \pm 0,40^*$

Примітки: * – різниця достовірна порівняно зі здоровими особами ($p < 0,01$); ** – з показниками до лікування ($p < 0,05$); *** – з показниками II групи після лікування ($p < 0,05$).

курсу лікування у хворих I групи, порівняно з відповідним показником хворих II групи, які лікувались лише базисними засобами: $1,6 \pm 0,4$ проти $2,3 \pm 0,3$ ммоль/год.л. На момент завершення терапії ербісолом у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ відзначено певний регрес проявів КГЕ-синдрому. Так, якщо на момент завершення лікування більшість хворих обох груп відзначали зменшення виразності загальної слабкості, то зменшення артралгій і ознак шкірної пурпури відзначено лише у хворих після лікування ербісолом.

Виявлений високий рівень ОМБ крові у хворих на ХГС з наявністю змішаної КГЕ свідчить про розвиток у цих пацієнтів вираженого окисного стресу. Збільшення активності каталази, що є одним із основних ферментів антиоксидантної системи, ймовірно, має компенсаторне значення як прояв захисної реакції організму на утворення надлишкової кількості АФК в умовах патології [13]. Виявлена в дослідженні вираженіша позитивна динаміка відновлення показників ОМБ крові, активності каталази, АлАТ у сироватці крові, тенденція до зниження рівня кріокриту у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ після лікування ербісолом порівняно з хворими, які лікувались тільки базисними засобами, свідчить про доцільність додаткового призначення до базисного патогенетичного лікування імуномодуючого засобу з антиоксидантними властивостями (ербісол) [14].

Висновки

1. У хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією на фоні лікування ербісолом відбувається відновлення прооксидантно-антиоксидантного балансу за рахунок зниження показників окисної модифікації білків та підвищення активності каталази в сироватці крові.

2. Включення до базисної терапії хворих на хронічний гепатит С з наявністю змішаної кріоглобулінемії імуномодуючого засобу з антиоксидантними властивостями (ербісол) дозволяє підвищити ефективність патогенетичного лікування.

Список літератури

1. *Возианова Ж.И.* Диагностические возможности комплексного ультразвукового исследования печени у больных с вирусным гепатитом С / Ж.И. Возианова, О.А. Голубовская // Журнал Академії медичних наук України. – 2007. – Т. 13, №4. – С. 750–760.

2. *Голубовська О.А.* Епідеміологія та природний перебіг гепатиту С / О.А. Голубовська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – №4 (25). – С. 1–3.
3. *Вірусні гепатити і рак печінки* / [М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконт, В.С. Копча]. – ТДМУ: Укрмедкнига. – 2010. – 187 с.
4. *Agnello V.* Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F.G. De Rosa // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 341–352.
5. *Лопаткина Т.Н.* Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика / Т.Н. Лопаткина // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2000. – №2 (9). – С. 5–6.
6. *Кашуба Э.А.* К вопросу о едином механизме патогенеза инфекционных заболеваний / Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова, М.Д. Орлов // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, №2. – С. 110.
7. *Рябов А.Г.* Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / А.Г. Рябов, Ю.М. Азидов, И.Н. Пасечник // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – №4. – С. 4–7.
8. *Brattacharyya J.* Effect of endotoxin on protein degradation and lipid peroxidation of erythrocytes / J. Brattacharyya, T.D. Chowdhury, A.G. Datta // J. Physiol. Pharmacol. – 1999. – Vol. 50. – P. 321–326.
9. *Романова Н.В.* Оксидативный стресс фагоцитов и склеродермия / Н.В. Романова, Н.П. Шишкина, В.А. Романов // Иммунология. – 2004. – №4. – С. 219–222.
10. *Скворцов В.В.* Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. – 2003. – №3. – С. 7–13.
11. *Simula M.P.* Hepatitis C virus-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction: a focus on recent advances in proteomics / Simula M.P., De Re V. // Proteomics Clin Appl. – 2010. – Vol. 4 (10–11). – P. 782–793.
12. *Мороз Л.В.* Оксидативный стресс у больных хроническим гепатитом С / Л.В. Мороз, Е.Ф. Шкондина, В.М. Дудник, С.М. Куляс // Международный медицинский журнал. – 2008. – №1. – С. 84–87.
13. *Коношенко С.В.* Состояние антиоксидантной системы эритроцитов при циррозе печени / С.В. Коношенко, Н.М. Ёлкина, В.В. Казакова, С.Б. Сейтаджиева // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 12, №3 (47). – С. 34–36.
14. Деклараци́йний патент на корисну модель 69357. Україна, МПК (2012.01). Спосіб лікування хронічного гепатиту С у хворих зі змішаною кріоглобулінемією / Машко О.П., Рябоконт О.В., Абрамов А.В. - № u 2011 12253; Заявл. 19.10.2011; Опубл. 25.04.2012. – Бюл. № 8.

Відомості про авторів:

Машко О.П., асистент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Рябоконт О.В., д. мед. н., професор, зав. каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 23.08.2012 р.