



О.О. Фурик, О.В. Рябоконт

СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В З СУПУТНИМ ХРОНІЧНИМ АЛКОГОЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: гострий гепатит В, алкогольне ураження печінки, прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз.

Ключевые слова: острый гепатит В, алкогольное поражение печени, прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз.

Key words: acute hepatitis B, alcohol-induced liver injury, prooxidant-antioxidant homeostasis.

Показано, що гострий гепатит В у хворих з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки характеризується найвищими показниками вмісту нітритів, спонтанної окисної модифікації білків крові та найнижчим вмістом L-аргініну в сироватці крові в динаміці захворювання, порівняно з пацієнтами без цього супутнього фактору. В реконвалесценцію зазначені зміни у цих хворих поєднуються з вищим рівнем цитолітичного синдрому, частішою циркуляцією HBsAg та меншою частотою сероконверсії з появою anti-HBeAg.

Показано, что острый гепатит В у больных с сопутствующим хроническим алкогольным поражением печени характеризуется высокими показателями содержания нитритов, спонтанной окислительной модификации белков крови и низким содержанием L-аргинина в сыворотке крови в динамике заболевания, по сравнению с пациентами без этого сопутствующего фактора. В реконвалесценцию указанные изменения у этих больных сочетаются с высоким уровнем цитолитического синдрома, частой циркуляцией HBsAg и меньшей частотой сероконверсии с появлением anti-HBeAg.

It was shown that acute hepatitis B in patients with concomitant alcohol-induced liver injury is characterized by high levels of nitrite content, spontaneous oxidative modifications of blood proteins and low content of L-arginine in blood serum in the dynamics of disease, as compared with patients without this concomitant factor. In recovery period these changes in these patients are combined with high cytolytic syndrome, frequent circulation of HBsAg and and less frequent seroconversion with the appearance of anti-HBeAg.

Актуальність гепатиту В (ГВ) зумовлена розповсюдженням захворювання, частим розвитком тяжких форм, хронічного прогресуючого перебігу [1]. На перебіг гострого ГВ та його наслідки може впливати низка факторів, зокрема коінфікування іншими вірусами гепатитів, наявність супутніх уражень печінки не вірусного генезу. Серед комбінованих уражень печінки особлива увагу сьогодні приділяють вірусно-алкогольним [2]. Відомо, що тривале вживання алкоголю призводить до різних порушень структури та функцій печінки, зокрема йдеться про стеатоз, стеатогепатит або навіть цироз печінки [3]. Доведено негативний вплив алкоголю на перебіг хронічного ГВ, що полягає в пришвидшенні темпів прогресування захворювання з формуванням цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [4].

Відомо, що тяжкість перебігу і прогноз хронізації вірусних гепатитів тісно взаємопов'язані з функціональним станом оксидантної та антиоксидантної систем [5]. Окисний стрес, зумовлений порушенням прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, призводить до генерації активних форм кисню, що ушкоджують клітинні мембрани та тісно пов'язані з безліччю патологічних змін в організмі [6]. Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню ГВ, клініко-патогенетична роль змін показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на гострий ГВ з наявністю супутнього алкогольного ураження печінки залишаються недостатньо визначеними.

МЕТА РОБОТИ

Визначити особливості змін прооксидантно-антиокси-

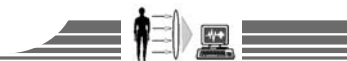
дантного гомеостазу у хворих на гострий гепатит В з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки в динаміці захворювання.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 64 хворих на гострий ГВ, які проходили лікування у відділенні вірусних гепатитів №2 ЗОІКЛ. Вік хворих – від 18 до 67 років (36 чоловіків, 28 жінок). У 29 (45,3%) пацієнтів діагностовано тяжкий, у 35 (54,7%) – середньотяжкий перебіг захворювання. Діагноз гострого ГВ встановлено за результатами клініко-епідеміологічних, біохімічних, інструментальних досліджень, підтверджено виділенням у крові відповідних маркерів (HBsAg, HBeAg, IgM anti-HBcog, HBV-DNA). Маркери інших вірусних гепатитів і ВІЛ-інфекції негативні. Всі хворі залучені в дослідження за випадковою ознакою та за інформованої згодою.

Методом імуноферментного аналізу визначали вміст у сироватці крові IgG anti-HBeAg (Вектор Бест, Новосибірськ). Спектрофотометричним методом визначали вміст у сироватці крові нітритів, що є стабільними метаболітами оксиду азоту, каталази, окисної модифікації білків крові, зокрема альдегідфенілгідразонів (АФГ) і кетондинітрофенілгідразонів (КФГ). Хроматографічним методом визначали вміст L-аргініну у сироватці крові. Контрольна група – 20 здорових осіб. Усі спеціальні лабораторні дослідження здійснено в ЦНДЛ ЗДМУ (завідувач – д. мед. н., професор А.В. Абрамов).

При формуванні груп користувались класифікацією вживання алкогольних напоїв з урахуванням періодичності



Таблиця 1

Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та вміст L-аргініну в сироватці крові в динаміці захворювання залежно від супутнього хронічного алкогольного ураження печінки (M±m)

Показник	Група	Здорові люди (n=20)	Хворі на гострий ГВ (n=64)			
			I група (n=22)		II група (n=42)	
			при надходженні	при виписці	при надходженні	при виписці
L-аргінін, мкмоль/л		26,7±2,5	20,50±1,37* ..	17,10±1,16* ..	33,5±2,09*	29,75±2,48
Нітрити, мкмоль/л		20,9±3,17	62,36±6,19* ..	62,0±5,16* ..	39,0±2,42*	23,54±3,23***
АФГ ОМБ, ум. од/г білка		2,01±0,17	3,41±0,37* ..	2,66±0,21* ..	2,37±0,13*	2,03±0,22
КФГ ОМБ, ум. од/г білка		1,64±0,11	2,14±0,18*	2,08±0,15* ..	1,8±0,15	1,55±0,23
Каталаза, мккат/мг білка		31,97±2,7	21,92±1,87*	34,80±2,68***	23,49±2,8*	30,92±3,8

Примітки: * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05-0,001$); ** – порівняно з показниками пацієнтів II групи ($p < 0,05-0,001$); *** – порівняно з показниками при надходженні ($p < 0,05-0,001$).

та дози спожитого алкоголю [7]. Хворі на гострий ГВ розподілені на групи: I група – 22 пацієнта з супутнім алкогольним ураженням печінки; II група – 42 хворих без супутнього ураження. Всі пацієнти отримували традиційну базисну терапію.

Результати досліджень статистично опрацьовано з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб у програмі «STATISTICA® for Windows 6.0». Обчислювали середні значення (M), середні помилки середньої арифметичної (m). Для оцінки достовірності різниці кількісних ознак між 2 незалежними вибірками застосовували критерій Манна-Уїтні, між залежними вибірками – критерій Вілксона; між якісними ознаками – метод χ^2 . Для оцінки ступеня зв'язку між ознаками застосовували метод рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнта кореляції (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі клініко-біохімічних даних виявлено, що у хворих обох груп мав місце продромальний період тривалістю в середньому $5,8 \pm 0,5$ доби. У більшості пацієнтів варіант перебігу продрому був змішаним (54,5 і 57,1% відповідно у пацієнтів I і II групи), переважали диспепсичні (72,7 і 69,0%) і астено-вегетативні (50,0 і 39,3%) прояви, рідше реєстрували грипоподібні (22,7 і 31,0%) й артралгічні ознаки (22,7 і 23,8%). У 4 (9,5%) хворих II групи в продромальному періоді реєстрували уртикарний висип. При госпіталізації пацієнти скаржились на слабкість (86,4 і 83,3%), зниження апетиту (63,6 і 69,6%), нудоту (13,6 і 28,6%), тяжкість у правому підбер'ї (22,7 і 14,3%). Проте лише у хворих I групи, які мали супутнє алкогольне ураження печінки, відзначено геморагічні прояви (3 – 13,6%) та свербіж шкіри (2 – 9,1%).

За результатами УЗ-дослідження в розпал захворювання, у пацієнтів I групи частіше ($\chi^2=5,15$, $p < 0,05$), ніж у хворих II групи реєстрували збільшення розмірів печінки: у 21

(95,4%) проти 30 (71,4%) відповідно; до того ж, ознаки гепатомегалії у хворих на гострий ГВ з супутнім алкогольним ураженням печінки частіше ($\chi^2=21,28$, $p < 0,01$), ніж у пацієнтів без супутнього ураження печінки, поєднувалось з ознаками дифузного підвищення ехогенності паренхіми печінки: у 15 (68,2%) проти 5 (11,9%) хворих. У пацієнтів I групи частіше ($\chi^2=5,39$, $p < 0,05$), ніж у хворих II групи відзначено збільшення розмірів селезінки: у 14 (63,6%) проти 14 (33,3%) пацієнтів відповідно. Крім того, лише у 8 (36,4%) хворих I групи в розпал захворювання мали місце ознаки транзиторної портальної гіпертензії, що проявилось розширенням селезінкової вени.

У період розпаду гострого ГВ середні показники основних біохімічних параметрів хворих I групи мали тенденцію до вищих, проте статистично не відрізнялись ($p > 0,05$) від відповідних параметрів хворих II групи: вміст загального білірубіну склав $185,2 \pm 12,8$ і $164,7 \pm 7,8$ мкмоль/л, активність АлАТ у сироватці крові – $9,6 \pm 0,4$ і $9,2 \pm 0,3$ ммоль/год/л відповідно. Аналіз маркерного профілю показав, що у всіх хворих на гострий ГВ позитивними були HBsAg, IgM anti-HBcor, при цьому частота виявлення HBeAg не відрізнялась у досліджуваних групах: у 13 (59,1%) хворих I й у 19 (45%) пацієнтів II групи.

Аналіз результатів дослідження показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу хворих на гострий ГВ у періоді розпаду захворювання продемонстрував, що вміст у сироватці крові показників спонтанної ОМБ і нітритів був вищим, а вміст каталази нижчим ($p < 0,05-0,001$) у хворих як з супутнім алкогольним ураженням печінки, так й без нього, порівняно зі здоровими людьми. Порівняння цих параметрів показало, що вміст нітритів і показника АФГ ОМБ у сироватці крові хворих I групи були вищими ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів II групи (табл. 1).

Зазначені зміни показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в бік активації вільнорадикального окис-



лення, поєднувались зі змінами вмісту L-аргініну в сироватці крові, що мали різноспрямований характер у пацієнтів різних груп. Вміст L-аргініну в сироватці крові хворих на гострий ГВ з супутнім алкогольним ураженням печінки виявився нижчим ($p < 0,05$) за аналогічний показник здорових людей. У пацієнтів II групи вміст L-аргініну в сироватці крові був навпаки вищим ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб (табл. 1).

Аналіз змін показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу дав можливість зареєструвати певні відмінності динаміки досліджуваних параметрів у хворих на гострий ГВ залежно від наявності супутнього хронічного алкогольного ураження печінки. Період реконвалесценції у хворих на гострий ГВ без супутнього ураження печінки (II група) супроводжувався зниженням ($p < 0,05-0,01$) АФГ і КФГ спонтанної ОМБ крові та підвищенням ($p < 0,01$) активності каталази, при цьому зазначені показники на момент виписки цих хворих зі стаціонару не відрізнялись ($p > 0,05$) від аналогічних параметрів здорових людей. На відміну від пацієнтів II групи, у хворих з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки (I група) показники АФГ і КФГ спонтанної ОМБ крові мали лише тенденцію до відновлення ($p > 0,05$) в динаміці захворювання й залишалися вірогідно вищими ($p < 0,05-0,01$) за аналогічні показники здорових людей. До того ж, у хворих I групи в динаміці практично незмінним залишався вміст нітритів у сироватці крові, що поєднувалось з продовженням зниженням вмісту L-аргініну в сироватці крові. Порівняльний аналіз показав, що на момент виписки зі стаціонару у хворих I групи вміст нітритів, АФГ і КФГ ОМБ крові був вище ($p < 0,01$), а вміст L-аргініну нижче ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів II групи (табл. 1).

Виявлений у здійсненому дослідженні дисбаланс показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що зберігається у хворих на гострий ГВ з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки й у періоді реконвалесценції, на нашу думку, відіграє певну роль у затримці видужання цих хворих. Це підтверджується продовжуваним більш вираженим синдромом цитолізу печінкових клітин у цей період. У реконвалесценцію, на фоні нормалізації рівня загального білірубину у більшості пацієнтів обох груп, зниження активності АлАТ в сироватці крові хворих I групи відбувалось повільніше, ніж у пацієнтів II групи. Активність цього ферменту в зазначений період залишалася вищою ($p < 0,05$) у пацієнтів з супутнім алкогольним ураженням печінки і склала $2,33 \pm 0,17$ проти $1,82 \pm 0,07$ ммоль/год/л хворих II групи. Про затримку одужання хворих I групи, порівняно з пацієнтами II групи, свідчать також результати маркерного профілю пацієнтів. Так, у хворих на гострий ГВ з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки частіше ($\chi^2 = 10,26$, $p < 0,05$) зберігалась циркуляція в крові HBsAg (100 проти 64,3%), рідше ($\chi^2 = 6,05$, $p < 0,05$) реєстрували сероконверсію з появою anti-HBeAg у сироватці крові (45,5 проти 76,1%), ніж у хворих II групи.

Кореляційний аналіз дозволив зареєструвати пряму кореляцію між вмістом білірубину в сироватці крові та показниками спонтанної ОМБ крові, зокрема АФГ ($r = +0,34$,

$P < 0,05$) і КФГ ($r = +0,36$, $P < 0,05$). Крім того, виявлено зворотну кореляцію між активністю АлАТ у сироватці крові та каталазою ($r = -0,94$, $P < 0,01$); між вмістом білірубину в сироватці крові та каталазою ($r = -0,38$, $P < 0,05$).

Дані сучасної наукової літератури свідчать, що в умовах окисного стресу й неконтрольованої реакції активних форм кисню переважають процеси нерегульованої модифікації білків, що в підсумку призводить до втрати їх біологічної активності, при цьому окисномодифіковані білки генерують нові антигени й негативно впливають на імунну відповідь [8]. Вживання алкоголю збільшує продукцію активних форм кисню, знижує рівень антиоксидантів і підвищує окисний стрес, збільшуючи токсичні впливи вільних радикалів [9]. Система оксиду азоту бере участь у механізмі ураження печінки при гострій вірусній інфекції та тривалій персистенції гепатотропних вірусів [10]. При цьому єдиним субстратом для синтезу оксиду азоту є L-аргінін – відносно незамінна амінокислота, особливо в умовах патології [11]. Шлях L-аргінін – оксид азоту відіграє головну роль у підтримці запальної відповіді, апоптозу та захисті від вільно-радикального ураження [12,13]. При запальних процесах, зокрема при інфекційних захворюваннях, ендогенний синтез L-аргініну не забезпечує фізіологічні потреби [14].

Виявлений у здійсненому дослідженні у хворих на гострий ГВ з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки найбільш виражений дисбаланс у параметрах прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, а також низький вміст у сироватці крові L-аргініну, на нашу думку, зумовлюють затримку періоду реконвалесценції та необхідність удосконалення патогенетичного лікування цієї категорії хворих.

ВИСНОВКИ

1. Гострий ГВ у хворих з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки в період розпаду характеризується частішим збільшенням розмірів печінки ($\chi^2 = 5,15$, $p < 0,05$) в поєднанні з ознаками дифузного підвищення ехогенності її паренхіми ($\chi^2 = 21,28$, $p < 0,01$), збільшенням розмірів селезінки ($\chi^2 = 5,39$, $p < 0,05$), появою транзиторної портальної гіпертензії (36,4%). Період реконвалесценції у цих хворих характеризується вищим рівнем цитолізу печінкових клітин ($p < 0,05$), частішою циркуляцією в крові HBsAg ($\chi^2 = 10,26$, $p < 0,05$) та меншою частотою сероконверсії з появою anti-HBeAg ($\chi^2 = 6,05$, $p < 0,05$).

2. Зміни прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на гострий ГВ з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки характеризуються найвищими ($p < 0,05-0,01$) показниками вмісту нітритів, АФГ ОМБ і найнижчим ($p < 0,01$) вмістом L-аргініну в сироватці крові в динаміці захворювання, порівняно з пацієнтами без супутнього фактору.

3. Наявність супутнього хронічного алкогольного ураження печінки у хворих на гострий ГВ призводить до більш значних порушень у прооксидантно-антиоксидантному гомеостазі, сприяючи затримці запального процесу та елімінації вірусу.



СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Возианова Ж.И.* Сравнительный анализ результатов морфологического и комплексного ультразвукового исследований печени у больных вирусным гепатитом С / *Ж.И. Возианова, О.А. Голубовская* // Журнал Академії медичних наук України. – 2008. – Т. 14, №3 – С. 484–493.
2. *Зайцев И.А.* Естественное течение вирусного гепатита В / *И.А. Зайцев, Л.С. Бондарев*. // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №1. – С. 81–86.
3. *Маевская М.В.* Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии / *М.В. Маевская* // РЖГТК. – 2009. – №2. – С. 14–19.
4. *Хазанов А.И.* Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени / *А.И. Хазанов, С.В. Плюшин, С.А. Белякин* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – №1. – С. 43–52.
5. *Нагоев Б.С.* Состояние показателей прооксидантной и антиоксидантной системы у больных хроническим гепатитом С / *Б.С. Нагоев, Ж.Л. Боллоева* // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, №3. – С. 107–108.
6. *Мороз Л.В.* Оксидативный стресс у больных с хроническим гепатитом С / *Л.В. Мороз, Е.Ф. Никондина, В.М. Дудник [та ін.]* // Международный медицинский журнал. – 2008. – №4. – С. 84–87.
7. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / За ред. *Ю. Вороненка, В. Москаленко*. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2000. – 680 с..
8. *Wuttge D.M.* T-cell recognition of lipid peroxidation products breaks tolerance to self proteins / *D.M. Wuttge, M. Bruzelius, S. Stemme* // Immunology. – 1999. – Vol. 98 (2). – P. 273–279.
9. *Hye-Lin.* Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis / *Hye-Lin, Hye-Jun Shin, Mark A. Feitelson et al.* // World Journal of Gastroenterology. – 2010. – №16 (48). – P. 6035–6043.
10. *Мороз Л.В.* Рівень цитокінів ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та нітратів і нітритів у плазмі крові хворих на вірусні гепатити та цироз печінки / *Л.В. Мороз* // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – №1. – С. 66–67.
11. *Tousoulis D.* Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis clinical perspective / *D. Tousoulis, R.H. Boger, C. Antoniades* // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2007. – Vol. 4. – P. 274–283.
12. *Lyons C.R.* The role of nitric oxide in inflammation / *C.R. Lyons* // Adv. – 1995. – Vol. 60. – P. 323–371.
13. *Wink D.A.* Nitric oxide protects against cellular damage by reactive oxygen species / *D.A. Wink, J.A. Cook* // Toxicol. Lett. – 1995. – Vol. 82–83. – P. 221–226.
14. *Morris C.R.* Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease / *C.R. Morris, G.J. Kato, M. Poljakovic* // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 81–90.

Відомості про авторів:

Фурик О.О., асистент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

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

Адреса для листування:

Фурик Олена Олександрівна. 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Тел.: (061) 214 95 24.

Поступила в редакцію 20.02.2012 г.