

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА

Л.М. Мхитарян, Н.М. Гюлазян, В.А. Саркисян, Н.К. Саркисянц

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герацци,
кафедра инфекционных болезней
375025, Ереван, ул. Корюна 2*

Ключевые слова: гепатит В, жировой гепатоз, эритроциты, перекисное окисление липидов, супероксиддисмутаза, фосфолипиды

Наряду со многими нерешенными вопросами проблемы вирусных гепатитов особого внимания заслуживают особенности течения и исхода острого гепатита В (ГВ), протекающего на фоне интеркуррентных заболеваний [3, 6, 7]. С этих позиций несомненный интерес представляет недостаточно освещенное в литературе состояние – ГВ в сочетании с жировым гепатозом (ЖГ).

Уникальный механизм цитолиза печеночных клеток подразумевает усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), определяемое, как правило, в аскорбат – (ПОЛа) и НАДФ Н-зависимых (ПОЛн) системах. Процессы ПОЛ все чаще исследуются в доступной клинической практике модели гепатоцеллюлярной оболочки – мембранах эритроцитов (МЭ) [8].

Материал и методы

В динамике госпитального периода еженедельно и через месяц после выписки из стационара нами обследовались 32 пациента со среднетяжелым течением ГВ, 16 больных с сопутствующим ЖГ, а также 18 здоровых волонтеров с сопоставимым половозрастным составом. В выборку не были включены больные, поступившие в поздние сроки желтухи, а также лица с иной сопутствующей патологией. В противном случае результаты могли быть искажены из-за возможного неспецифического характера изменений ПОЛ, супероксиддисмутаза (СОД) и фосфолипидного (ФЛ) состава МЭ при воспалительно-деструктивных процессах.

“Жировая печень” была заподозрена по анамнезу, физикальным параметрам печени, нарушениям липидного, гликемического профилей и подтверждена данными УЗИ и КТ. У 6 пациентов дополнительно произведена денситометрия печени. Предполагаемой причиной

ЖГ явились: злоупотребление алкоголем (3), ожирение (2), хронические заболевания ЖКТ (4), сахарный диабет II типа (7).

Материалом для исследования служила кровь больных. Рутинные и специальные тесты проводили по общепринятым методикам [2, 4]. ФЛ фракционировали посредством одномерной восходящей тонкослойной хроматографии с использованием системы растворителей хлороформ–метанол–аммиак 65:35:5. ФЛ-пятна идентифицировали с помощью соответствующих стандартных свидетелей (Sigma).

Результаты были обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента-Фишера с последующим их корреляционным анализом.

Результаты и обсуждение

Половозрастное распределение, частота и длительность клинических проявлений у больных ГВ отражали известные закономерности. Сопоставительный анализ продолжительности признаков интоксикации тяжести (боли) в подреберье, гепатомегалии и желтухи обнаружил значительно более быстрые темпы нормализации в группе ГВ без ЖГ. Выявленные различия особенно очевидны для длительности желтушного периода. Так, более 6 недель желтуха сохранялась в группе ГВ лишь в 4% случаев, в то время как при сочетанном течении с ЖГ – в 38%. С учетом известной связи показателей липидного профиля, особенно холестерина с его дериватами – желчными кислотами, отмеченные различия представляются закономерными.

У лиц с ЖГ значительно медленнее нормализовалась активность индикаторных ферментов. Так, показатели АлАТ на 4-й неделе желтухи составили при ГВ $66,7 \pm 7,5$ ед, а при ГВ с ЖГ $94,5 \pm 5,9$ ед ($p < 0,01$).

Известно, что продукты одноэлектронного восстановления кислорода играют важную роль в инициации ПОЛ. В ферментативной защите от них участвует СОД, причем эффективность обезвреживания кислородоактивных частиц СОД намного превышает способность других небелковых антиоксидантов реагировать с супероксидом.

Наши наблюдения подтверждают дефицит СОД в МЭ в разгаре ГВ и повышение активности фермента по мере выздоровления в строгом соответствии с нозоформой и тяжестью течения. Однако, как видно из табл. 1, даже на 4 неделе желтухи активность СОД оставалась достоверно ниже нормы, а в группе ГВ с ЖГ достигала $26,2 \pm 0,72$ ед/мг белка ($p < 0,05$).

Пониженная активность СОД может служить одной из причин накопления гидроперекисей в МЭ. Показатели ПОЛа и ПОЛн были статистически достоверно выше в разгаре ГВ с ЖГ и не достигали нормальных значений в период ранней реконвалесценции. Анализ содержания гидроперекисей в МЭ больных ГВ и ГВ с ЖГ во все сопоставимые сроки обнаруживает достоверные различия в связи с разным исходным уровнем и темпами снижения (табл. 1). Это лишний раз подтверждает отсутствие клинко-биохимического параллелизма выздоровления больных вирусными гепатитами.

Средние показатели ПОЛа, ПОЛн (Е/мг белка) и СОД (еа/мг белка) у больных со среднетяжелым течением ГВ и ГВ с ЖГ

Группа	n	Сроки желтухи (нед.)	ПОЛа	ПОЛн	СОД
ГВ	32	I	0,569±0,006	0,379±0,003	16,0±0,35
		II	0,468±0,005	0,309±0,003	19,1±0,28
		III	0,374±0,004	0,262±0,002	24,7±0,37
		IV	0,345±0,004	0,230±0,003	27,8±0,36
ГВ с ЖГ	16	I	0,585±0,005*	0,388±0,003*	14,9±0,42*
		II	0,499±0,007*	0,319±0,004*	18,0±0,47*
		III	0,395±0,008*	0,285±0,004*	23,1±0,70*
		IV	0,366±0,005*	0,252±0,005*	26,2±0,72*
Здоровые волонтеры	18		0,229±0,005	0,145±0,002	43,4±1,31

* различия достоверны между ГВ и ГВ с ЖГ

Вместе с тем, патогенетически обоснован и очевиден параллелизм стабилизации строго определенного набора ФЛ МЭ с коррекцией повреждения гепатоцеллюлярных мембран. С целью уточнения прикладной значимости нормализации качественного состава МЭ исследовали содержание КФЛ (моноинозитидфосфатиды – МИФ, фосфатидилсерина – ФС, кардиолипины – КЛ) и НФЛ (лизофосфатидилхолина – ЛФХ, фосфатидилхолина – ФХ, фосфатидилэтаноламины – ФХ, сфингомиелины – СМ).

Ранее нами было показано [1], что межфракционные соотношения ФЛ МЭ у больных ГВ характеризуются повышением относительного содержания ЛФХ, МИФ, ФС и КЛ за счет снижения уровней ФХ, ФЭ и СМ. Причем отмеченные сдвиги обеспечивают уменьшение соотношения НФЛ/КФЛ.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, у больных в разгаре ГВ средней тяжести с ЖГ достоверно более выраженными оказались изменения фракционного состава ФЛ, за исключением КЛ. Проявляя одинаковые темпы к нормализации по мере выздоровления, показатели ФЛ сравниваемых групп больных сохраняли различия за счет неодинакового исходного уровня. Тенденция к стабилизации межфракционного состава ФЛ не достигала уровня нормально метаболизирующих МЭ к периоду ранней реконвалесценции. Нарастало

и соотношение НФЛ/КФЛ от 0,34–0,37 в разгаре до 1,76–1,80 на 4-й неделе желтухи, оставаясь достоверно ($p<0,05$) ниже, чем у здоровых лиц.

Обнаруженные сдвиги закономерны. Увеличение относительного содержания ФС, по-видимому, осуществляется благодаря известным реакциям взаимопревращений: интенсификации диметилирования ФХ с образованием ФХ и последующим карбоксилированием в ФС. Динамика изменений НФЛ, с одной стороны, косвенно подтверждает известный факт активации фосфолипазы A_2 , катализирующей реакции деацилирования ФХ, с выходом значительных концентраций ЛФХ, жирных кислот моно- и полиенового ряда. Интенсивное их вовлечение в реакции свободнорадикального окисления приводит к образованию значительных количеств гидроперекисей, обладающих в купе с ЛФХ и жирными кислотами мощным мембранолитическим действием. С другой стороны, высокий удельный вес ЛФХ может быть отчасти обусловлен ингибированием реакции фосфатидогенеза, связанным, как правило, с ослаблением активности ацилтрансферазных процессов [9, 10].

Таблица 2

Средние показатели ФЛ (в %) в МЭ у больных со среднетяжелым течением ГВ и ГВ с ЖГ

Группа	п	Сроки желтухи (в нед.)	ФЛ					
			МИФ	ЛФХ	СМ	ФХ	ФС	ФЭ
ГВ	32	I	12,98±0,15	20,55±0,18	14,76±0,20	17,44±0,16	16,89±0,18	5,01±0,11
		II	12,43±0,14	19,04±0,15	15,12±0,23	19,28±0,18	15,82±0,17	6,12±0,14
		III	11,98±0,16	17,11±0,13	16,41±0,21	20,83±0,18	15,11±0,15	7,18±0,14
		IV	10,38±0,14	15,38±0,12	17,82±0,26	23,05±0,19	14,86±0,19	8,07±0,13
			10,44±0,12					
ГВ с ЖГ	16	I	13,60±0,22*	22,92±0,25*	13,84±0,42*	15,84±0,38*	16,45±0,50	4,66±0,14*
		II	11,95±0,20*	18,51±0,22*	15,99±0,46	18,74±0,35	15,49±0,52	6,74±0,22*
		III	11,65±0,19	17,59±0,20*	16,11±0,44	20,24±0,23*	15,53±0,48	6,90±0,18
		IV	10,96±0,22*	14,93±0,19*	17,44±0,45	22,73±0,35	14,46±0,57	8,64±0,19*
Здоровые волонтеры	18							
			8,51±0,18	10,06±0,23	20,84±0,45	28,33±0,36	12,24±0,52	10,48±0,19

* различия достоверны между ГВ и ГВ с ЖГ

Во все исследуемые сроки сумма НФЛ оставалась ниже, а сумма КФЛ – достоверно выше нормальных значений. Иными словами, коэффициент НФЛ/КФЛ значительно умень-

шается при ГВ и сопутствующем гепатозе, что обусловлено прежде всего нарастанием содержания МИФ и ФС, а также понижением уровня ФХ и ФЭ. Отмеченный сдвиг в известной степени обеспечивается и изменениями СМ [11], в то время как отклонения КЛ менее существенны в связи с относительно низким уровнем его метаболической активности. Важно отметить противоположную направленность обсуждаемого коэффициента при механических желтухах [5], что связано со слабой выраженностью цитолитического синдрома и может быть использовано в дифференциальных целях.

Для достоверного подтверждения очевидной взаимосвязи и взаимообусловленности изучаемых процессов при ГВ, в том числе на фоне ЖГ, был произведен многофакторный корреляционный анализ. Обнаружено несоответствие изменений билирубина и белка, наглядно проявляющееся в группе с ЖГ ($r=0,21-0,44$). Вместе с тем уровень билирубина проявлял заметную взаимозависимость с показателями липопероксидации и ФЛ. Лишь с МИФ и КЛ коэффициенты корреляции составили соответственно 0,71 и 0,79. Причем, содержание γ -глобулинов несравненно больше отражало общую закономерность ($r=0,65-0,91$), нежели альбуминов.

Тесная взаимосвязь ($r=0,86-0,92$) АЛАТ и АсАТ с дефицитом ферментативного антиоксиданта - СОД и накоплением гидроперекисей в МЭ закономерна. Все эти показатели прямо или опосредованно отражают глубину повреждения мембран.

Как и ожидалось, высокой оказалась корреляция фракции ФЛ друг с другом, как правило, $r \geq 0,90$. Следует особо отметить прямую зависимость показателей ЛПХ, ФС и ФЭ между собой и обратную – с ФХ и СМ (коэффициент корреляции приближается или равен 1,0). За исключением МИФ и КЛ, все изучаемые фракции ФЛ тесно коррелировали с активностью АЛАТ и АсАТ ($r > 0,90$).

Таким образом, как при ГВ, так и сопутствующем ЖГ очевидна причинно-следственная связь дефицита СОД с накоплением в МЭ гидроперекисей наиболее подверженных пероксидации фракций ФЛ: ФХ, ФЭ и в меньшей степени СМ. ФЛ дисбаланс неминуемо сказывается на проницаемости клеточных мембран, на процессах трансмембранного переноса веществ и, в частности, проявляется солюбилизацией ферментов. Такая очередность сопряженных друг с другом процессов логически вытекает из вновь полученных данных в сопоставлении с данными литературы. Обнаруженные сдвиги биохимических показателей более выражены при сочетанном течении ГВ с ЖГ, что обуславливает замедленные темпы выздоровления и обосновывает заместительную липотропную терапию.

В заключение необходимо подчеркнуть, что ЖГ утяжеляет течение и замедляет темпы клинко-биохимического выздоровления больных острым ГВ; при сочетанном течении ГВ и ЖГ нарушения метаболизма МЭ более выражены, проявляются дефицитом СОД и усилением ПОЛ наиболее подверженных липопероксидации ФЛ фракций: ФХ и ФЭ; качественный состав мембранных ФЛ характеризуется уменьшением соотношения НФЛ/КФЛ и соответствует срокам ГВ.

Поступила 09.04.01

**ՍՈՐԻ ՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ԵՎ ՀԵՊԱՏԻՏԻ ԵՎ ՃԱՐՊԱՅԻՆ ՀԵՊԱՏՈԶԻ
ՉՈՐՈՎԱԿՅԱԾ ԸՆԹԱՅՁԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԵՆ ՍԱԶԹԻՄԻՎԿԱՆ
ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԱՎՈՐԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

Լ.Մ. Մխիթարյան, Ն.Մ. Գյուլազյան, Վ.Ա. Սարգսյան, Ն.Կ. Սարգսյան

18 առողջ կամավորների, միջին ծանրության վիրուսային B հեպատիտով (ՀԵ) 32 հիվանդների և ճարպային հեպատոզով (ԾՀ) ՀԵ 16 հիվանդների համեմատական հետապոտությունների արդյունքները ցույց տվեցին վերջիններին կլինիկակենսաքիմիական առողջացման դանդաղ ընթացքը:

Պարզվել է, որ ՀԵ և ԾՀ-ի պուզակցված ընթացքի ժամանակ էրիթրոցիտների թաղանթների նյութափոխանակության խանգարումներն ավելի արտահայտված են և դրսևորվում են լիպոպերօքսիդացման ցուցանիշների, սուպերօքսիդիսմուտազի և ֆոսֆոլիպիդների սպեկտրի էական փոփոխություններով: Ֆոսֆոլիպիդների կազմի փոփոխությունները, գլխավորապես, հանգեցնում են առավել պերօքսիդացման ենթադրված ֆրակցիաների՝ ֆոսֆատիդիլսոլինների և ֆոսֆատիդիլէթանոլամինների մակարդակի նվազեցմանը: Հայտնաբերված փոփոխությունները համապատասխանել են ՀԵ-ի ժամկետներին:

**THE CLINICAL AND BIOCHEMICAL PECULARITIES OF VIRAL
HEPATITIS B ASSOCIATED WITH HEPATOSIS**

L.M. Mkhitaryan, N.M. Gjulazyan, V.A. Sarkissyan, N.K. Sarkissyan

The results of the comparative study of 18 healthy volunteers, 32 patients of mediumstatus hepatitis B and 16 patients with hepatitis B combined with lipohepatosis have revealed a slower process of clinical and biochemical recovery of the latters.

It is clear that at hepatitis B combined with hepatosis the changes in the membranes of erythrocytes are expressed more strongly which is displayed mainly by the changes in lipoperoxidation, superoxide dismutase and spectors of phospholipids, expressed by the decrease in quantity of phosphatidile cholins and phosphatidile ethanolamins fractions. The observed changes correspond to the terms of hepatitis B.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гюлазян Н.М.* Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ереван, 2000.
2. *Зубер В.Л.* В кн.: Методы биохимических исследований. МЛГУ, 1982, с. 74.
3. *Майер К.П.* В кн.: Гепатит и последствия гепатита. М., 1999, с. 23.
4. *Норберт У.Т.* Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М., 1997.
5. *Овакимян С.С.* Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ереван, 1998.
6. *Соринсон С.Н.* В кн.: Вирусные гепатиты в клинической практике. СПб, ТЕЗА, 1996, с. 48.
7. *Шерок Ш., Дули Дж.* В кн.: Заболевания печени и желчных путей. М., 1999, с. 302.
8. *Шувалова Е.П., Антонова Т.В.* Росс. журнал гастроэнт., гепатол., колопроктол., 1997, 2, с. 46.
9. *Cullis P.R., Fenske O.B., Hope M.J.* In: Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes. Amsterdam, 1996, p. 1.
10. *Labrousche S., Freyburger G., Gin H. et al.* In: Metabolism, Pessag-Bordeaux, 1996, p. 57.
11. *Spiegel S., Merrill A.H.* FASEB J., 1996, p. 1388.