

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.36-002-022.6-092-036.2

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭСТЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

А. А. Алиева

Астраханская государственная медицинская академия, г. Астрахань, Россия

GENDER PECULIARITIES OF ESTERASE BLOOD NEUTROPHILE ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

A. A. Alieva

Astrakhan State Academy of Medicine, Astrakhan, Russian Federation

Цель. Изучить изменения функциональной активности нейтрофилов крови в динамике лечения больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в зависимости от гендерных особенностей.

Материалы и методы. Было проведено обследование и лечение 361 больного ХВГС, заболевание протекало с различной степенью активности. Определяли эстеразную активность нейтрофилов в динамике заболевания: до и после лечения. Исследования осуществляли по методике Р. П. Нарцисова. Результаты подсчитывали полуколичественным методом Капlou.

Результаты. У больных ХВГС с минимальной степенью активности до лечения у мужчин и у женщин наблюдались напряжение активности альфа-нафтилбутиратэстеразы (БЭ), активность альфа-нафтилацетатэстеразы (АЭ) оставалась в пределах нормы. После базисной терапии активность БЭ резко угнетена, АЭ – интактная. На фоне комплексной терапии у мужчин отмечалось угнетение активности обеих эстераз. У женщин наблюдалось угнетение активности БЭ и повышенная активность АЭ. У больных ХВГС с низкой степенью активности эстеразная активность до лечения была снижена у мужчин и повышена у женщин (АЭ), а БЭ, наоборот, повышена у мужчин и снижена у женщин. После базисного лечения у мужчин наблюдалось повышение эстеразной активности, а у женщин – произошла нормализация обеих эстераз. После комплексной терапии происходила полная нормализация активности эстераз у мужчин и у женщин. У больных ХВГС умеренной активности до лечения зафиксировано напряжение активности обеих эстераз. Применение базисной и комплексной терапии приводит к полной нормализации эстераз у женщин и АЭ у мужчин.

Выводы. У больных ХВГС с различной степенью активности наблюдаются отличия эстеразной активности нейтрофилов в зависимости от гендерных особенностей.

Ключевые слова. Гендерные особенности ХВГС, эстеразная активность нейтрофилов.

Aim. To study the changes in functional activity of blood neutrophils in dynamics of treatment among patients with chronic viral hepatitis C (CVHC) depending on gender peculiarities.

© Алиева А. А., 2013

e-mail: altynai_aibolit@mail.ru

тел. 89170985561

[Алиева А. А. – аспирант кафедры инфекционных болезней].

Materials and methods. 361 patients with CVHC were examined and treated. The disease had different degrees of activity. Esterase activity of neutrophils was determined in dynamics – prior to and after treatment. The study was performed using R.P. Nartsissov's technique. The results were calculated with Kaplow's semiquantitative method.

Results. Among CVHC patients with minimum degree of activity prior to treatment, men and women had tension of alphanaphthylbutyratesterase (BE) activity but alphanaphthylacetatesterase (AE) activity remained within the norm. After the basic therapy, BE activity was significantly inhibited, AE was intact. Against the background of complex therapy, men had inhibition of activity of both esterases. Women had an inhibited BE activity and elevated AE activity. Among CVHC patients with low degree of activity, prior to treatment esterase activity was decreased in men and elevated in women (AE), but BE – on the contrary, increased in men and decreased in women. After the basic therapy, men had an elevated esterase activity, but women – normalization of both esterases. After complex therapy, esterase activity completely normalized in both men and women. Application of basic and complex therapy leads to full normalization of esterases in women and AE in men.

Conclusion. In CVHC patients with different degrees of activity there are differences in esterase activity of neutrophils depending on gender peculiarities.

Key words. Gender peculiarities of CVHC, esterase neutrophile activity.

ВВЕДЕНИЕ

Высокий уровень заболеваемости и хронизации инфекционного процесса, преимущественно молодой возраст больных, инфицированных вирусом гепатита С (HCV), неблагоприятный прогноз на ближайшие десятилетия обуславливают серьезную значимость хронического вирусного гепатита С (ХВГС), переросшей из медицинской в социальную проблему, представляющую угрозу для национальной безопасности страны [8, 14–16].

Организм человека – сложная иерархическая система, состоящая из клеточных структур, взаимосвязанных между собой [4, 17]. Изменения на клеточном уровне появляются зачастую до формирования клинических симптомов болезни и сохраняются некоторое время после их купирования.

Современные подходы к оценке и коррекции состояния ряда энергообеспечивающих систем организма в норме и при наличии патологии невозможны без цитохимического изучения клеток крови [7, 9, 10]. Цитохимический анализ является высокоинформативным и относительно доступным методом изучения клетки. Существует масса научных работ, посвященных цитохимиче-

ским исследованиям нейтрофилов и моноцитов при различных инфекционных заболеваниях [1–3, 5, 11–13].

Гендерная медицина – новое направление, специализирующееся на биологических и физиологических различиях, существующих между мужчиной и женщиной, проявляющихся в течении различных заболеваний и реакции систем организма на различные виды лечения. Недавнее исследование в лабораторной медицине показало критические различия между мужчинами и женщинами при протекании сердечно-сосудистых заболеваний, рака, болезней печени, остеопороза [6].

Цель исследования – изучить в динамике лечения изменения функциональной активности нейтрофилов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от гендерных особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено обследование и лечение 361 больного ХВГС, находившихся на лечении в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница имени А. М. Ничоги» г. Астрахани. Среди обследованных мужчин было 72,02% (260), женщин – 27,98% (101).

Возраст больных варьировался от 16 до 65 лет (в среднем – $34,8 \pm 2,52$ г.). Большинство пациентов (76,2%) были в возрасте до 40 лет. Заболевание протекало с различной степенью активности (соответственно критериям С. Д. Подымовой, 1998): минимальная степень активности зафиксирована у 31,02% (112 человек: 78 мужчин, 34 женщины), низкая степень активности – у 31,3 (113 человек: 84 мужчины и 29 женщин), умеренная – у 37,7% (136 человек: 98 мужчин и 38 женщин). В качестве контрольной группы было обследовано 82 человека (57 мужчин и 25 женщин).

Всем больным ХВГС проводилась базисная терапия: режим, стол 5 (ОВД), дезинтоксикационная терапия по показаниям (5% раствор глюкозы, реамберин, полиионные растворы, гемодез), витамины группы В, аскорбиновая кислота, рибоксин, гепатопротекторы (карсил, эссенциале, урсосан и др.), спазмолитические средства (но-шпа, дротаверин, папаверин), желчегонные препараты (холензим, аллохол, хофитол), ферменты (мезим-форте, фестал, панкреатин) и физиотерапевтические процедуры (магнито- и лазеротерапия).

К лечению 126 мужчин и 45 женщин, больных ХВГС, был добавлен препарат циклоферон по 2,0 мл внутривенно или внутримышечно (7–8 инъекций).

Проведено цитохимическое исследование ферментативной активности нейтрофилов в динамике заболевания: до и после лечения. Нейтрофилы определяли в мазке из цельной крови. Исследование эстеразной активности: альфа-нафтилацетатэстеразы (АЭ) и альфа-нафтилбутиратэстеразы (БЭ) – проводили по методу В. М. Вачштейна, Ф. Г. Вольфа (1973).

Подсчет результатов осуществляли полук количественным методом Каплюу, в основе которого лежит распределение всех клеточных элементов по группам в зависимости от интенсивности окраски и количества выяв-

ляемого в клетке цитохимически активного вещества. К нулевой группе относили клетки без гранул. В первую группу включали клетки низкой степени активности, содержащие единичные гранулы, или же клетки, в которых площадь окраски занимала до 25% цитоплазмы (степень «а»). Ко второй группе относили клетки средней степени активности, то есть те, цитоплазма которых была заполнена гранулами на 30–70% (степень «б»). К третьей группе относили клетки высокой степени активности, то есть заполненные гранулами на 70–100%, независимо от того, контролировалось ядро или нет (степень «в»). Кроме того, к степени «в» относили клетки, из которых наблюдался выход гранул.

Для определения среднего цитохимического показателя (СЦП) в мазке подсчитывали 100 клеток (нейтрофилов или моноцитов, в зависимости от вида мазка). При этом число клеток каждой из степеней умножали на номер степени, то есть СЦП определяли по формуле: $СЦП = a + 2b + 3v$.

Математическая обработка полученных цитохимических данных проводилась на персональном компьютере Pentium в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Активность АЭ у мужчин с ХВГС минимальной активности оставалась интактной как до лечения, так и после базисной терапии и соответствовала норме ($25,70 \pm 0,01$ усл. ед.). Однако до лечения и на фоне базисной терапии произошли качественные изменения состава реагирующих клеток. Все реагирующие клетки были степени «в» (высшая степень активности), но количество их было в 3 раза меньше, чем в норме ($8,5 \pm 0,01\%$). Активность БЭ в нейтрофилах мужчин данной группы до лечения превышала нормальную на 5 усл. ед. ($91,2 \pm 0,01$ усл. ед.) и была сформирована только клетками степени «в» ($30,4 \pm 0,02\%$).

После применение базисной терапии произошло резкое угнетение активности БЭ ($26,10 \pm 0,11$ усл. ед.), обусловленное уменьшением количества реагирующих клеток до $8,7 \pm 0,01\%$. Все реагирующие нейтрофилы были степени «в». После лечения циклофероном эстеразная активность нейтрофилов мужчин была резко снижена. Активность АЭ составляла $17,32 \pm 0,04$ усл. ед., то есть была в 1,5 раза ниже нормы. Активность БЭ снижалась в данном случае намного более резко и была ниже нормальной в 4 раза ($БЭ = 21,15 \pm 0,01$ усл. ед.).

Активность АЭ в нейтрофилах женщин данной группы так же, как и у мужчин, соответствовала норме ($25,70 \pm 0,01$ усл. ед.) как до лечения, так и после базисной терапии, но при этом отмечались качественные изменения реагирующих клеток. Все реагирующие нейтрофилы были степени «в» и количество их было снижено по сравнению с нормой в 3 раза. Активность БЭ в нейтрофилах женщин до лечения превышала нормальную на 7,39 усл. ед. ($93,60 \pm 0,23$ усл. ед.). СЦП реакции были сформированы клетками степени «в» ($31,2 \pm 0,02\%$), клетки «а» и «б» не встречались. На фоне базисной терапии активность БЭ в нейтрофилах женщин данной группы резко снизилась ($44,40 \pm 0,11$ усл. ед.) и была сформирована по-прежнему клетками степени «в» ($14,8 \pm 0,01\%$). После включения в терапию циклоферона у женщин данной группы отмечалось резкое повышение активности АЭ ($34,02 \pm 0,01$ усл. ед.) и столь же резкое снижение активности БЭ ($23,41 \pm 0,02$ усл. ед.).

Таким образом, у больных ХВГС с минимальной активностью наблюдались отличия ферментативной активности нейтрофилов в зависимости от гендерных особенностей. До лечения у мужчин и у женщин изменения функциональной активности носили конкордантный (однонаправленный) характер. Отмечалось напряжение активности БЭ, тогда как активность АЭ оставалась в пределах нормы. После курса базисной

терапии резко снизилась активности БЭ как у мужчин, так и у женщин. На фоне комплексной терапии у мужчин отмечалось угнетение активности обеих эстераз. У женщин наблюдалось угнетение активности БЭ и повышенная активность АЭ.

Кроме количественного отмечались и качественные изменения реагирующих клеток, они носили конкордантный характер у мужчин и у женщин, то есть имели одинаковую направленность. Все реагирующие нейтрофилы были клетками высшей степени (степени «в») до лечения и на фоне базисной терапии, при комплексной терапии происходила нормализация качественного состава реагирующих клеток («а»).

Эстеразная активность также была различной у мужчин и у женщин с ХВГС низкой степени активности. У мужчин до лечения активность АЭ значительно снижалась ($16,21 \pm 0,01$ усл. ед.) по сравнению с нормой. Все реагирующие клетки были степени «а». После курса базисной терапии активность АЭ резко увеличилась ($42,6 \pm 0,01$ усл. ед.) за счет перераспределения качественного состава реагирующих нейтрофилов. Их стало меньше ($21,3 \pm 0,01\%$), но все они классифицировались как степень «б». Активность БЭ до лечения у мужчин несколько превышала такую в норме ($91,31 \pm 0,11$ усл. ед.), все реагирующие клетки были степени «а». После курса базисной терапии СЦП реакции значительно превышал нормальные показатели ($102,44 \pm 0,17$ усл. ед.). Все реагирующие клетки классифицировались как степень «б». После применения комплексной терапии активность АЭ была ниже нормальной на 2,28 усл. ед. ($23,42 \pm 0,11$ усл. ед.) при полной нормализации активности БЭ.

У женщин с ХВГС низкой степень активности уровень АЭ до лечения был значительно повышен ($39,23 \pm 0,01$ усл. ед.) по сравнению с нормой, что обеспечивалось увеличенным количеством нейтрофилов степени «а».

После курса базисной терапии происходила полная нормализация активности АЭ. Активность БЭ у женщин данной группы до лечения была несколько ниже нормальной ($81,10 \pm 0,07$ усл. ед.), все реагирующие клетки были степени «б». После лечения активность фермента определялась несколько выше нормальной ($89,9 \pm 0,04$ усл. ед.), что обеспечивалось увеличением количества нейтрофилов, реагирующих по типу «б». У женщин данной группы применение комплексной терапии привело к полной нормализации активности АЭ и БЭ.

Таким образом, у больных ХВГС с низкой степенью активности мы наблюдали гендерные отличия функциональной активности нейтрофилов. Так, эстеразная активность до лечения была снижена у мужчин и повышена у женщин (АЭ), а БЭ, наоборот, у мужчин повышена, у женщин снижена. После базисного лечения у мужчин наблюдалось повышение эстеразной активности и полное перераспределение качественного состава реагирующих нейтрофилов (со степени «а» на степень «б»). У женщин после базисного лечения нормализовалась активность АЭ и БЭ, перераспределения качественного состава клеток при этом не отмечалось. У мужчин данной группы после комплексной терапии все клетки классифицировались как степень «а», у женщин все реагирующие клетки также были степени «а». Таким образом, применение циклоферона дает положительный эффект как у мужчин, так и у женщин – происходит полная нормализация активности эстераз у мужчин и у женщин.

Активность АЭ у мужчин с ХВГС умеренной степени до лечения была увеличена в 2,5 раза по сравнению с нормой ($62,65 \pm 0,01$ усл. ед.). СЦП реакции формировался исключительно клетками степени «а». Клетки степеней «в» и «б» не встречались. После базисного лечения активность фермента полностью нормализовалась. Активность БЭ в нейтрофилах мужчин

данной группы до лечения была резко повышена ($184,23 \pm 0,01$ усл. ед.), причем СЦП реакции формировался только клетками степени «в». После базисной терапии полной нормализации активности фермента не происходило, все реагирующие нейтрофилы классифицировались как степень «а».

У женщин данной группы активность АЭ до лечения была повышенной ($40,36 \pm 0,01$ усл. ед.), все реагирующие клетки были степени «б». Активность БЭ также намного превышала таковую в норме ($267,75 \pm 0,01$ усл. ед.), но СЦП был сформирован клетками степени «в». После курса базисной терапии активность эстераз полностью восстановилась как количественно (АЭ= $24,18 \pm 0,01$ усл. ед.; БЭ= $87,20 \pm 0,01$ усл. ед.), так и качественно (все клетки степени «а»).

Применение комплексной терапии привело к полной нормализации активности обеих эстераз у женщин и АЭ – у мужчин (активность БЭ оставалась напряженной).

Таким образом, у больных ХВГС умеренной активности мы наблюдали, что до лечения у мужчин и у женщин имеется напряжение активности обеих эстераз. Применение базисной и комплексной терапии приводит к полной нормализации эстераз у женщин и АЭ у мужчин (БЭ имеет тенденцию к нормализации, не достигая нормы).

При изучении гендерных особенностей перераспределения качественного состава клеток выявлено следующее: так, до лечения средний цитохимический показатель активности АЭ у мужчин формировался за счет клеток низшей степени активности (степень «а»), тогда как у женщин – за счет клеток средней степени активности (степень «б»). Применение комплексной терапии привело к качественному перераспределению реагирующих нейтрофилов, которые классифицировались как степень «а» и у мужчин, и у женщин. Средний цитохимический показатель активности БЭ в нейтрофилах муж-

чин до лечения был сформирован клетками степени «в» как у мужчин, так и у женщин. После применения комплексной терапии все реагирующие клетки классифицировались как степень «а».

Выводы

У больных ХВГС с минимальной степенью активности наблюдались конкордантные изменения до лечения (у мужчин и у женщин – напряжение активности БЭ, активность АЭ оставалась в пределах нормы) и после курса базисной терапии (активность БЭ резко угнетена, АЭ – интактная). На фоне комплексной терапии у мужчин отмечалось угнетение активности обеих эстераз. У женщин наблюдалось угнетение активности БЭ и повышенная активность АЭ.

У больных ХВГС с низкой степенью активности мы зафиксировали дискордантные изменения функциональной активности нейтрофилов: так, эстеразная активность до лечения была снижена у мужчин и повышена у женщин (АЭ), а БЭ, наоборот, у мужчин повышена, у женщин снижена. После базисного лечения у мужчин наблюдалось повышение эстеразной активности, а у женщин – произошла нормализация обеих эстераз. После комплексной терапии происходила полная нормализация активности эстераз и у мужчин, и у женщин.

У больных ХВГС умеренной активности выявлено, что до лечения наблюдаются конкордантные изменения у мужчин и у женщин в виде напряжения активности обеих эстераз. Применение базисной и комплексной терапии приводит к полной нормализации эстераз у женщин и АЭ у мужчин (БЭ имеет тенденцию к нормализации, не достигая нормы).

Применение циклоферона в лечении ХВГС способствовало качественному перераспределению реагирующих клеток, которое выражалось в смене клеток высшей

и средней степеней активности («в» и «б») на соответствующие норме клетки низшей степени активности («а»).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Василькова В.В., Вишневецкая И.Ф. Ферментативная активность моноцитов крови у больных лихорадкой Ку различных возрастных групп. Клиническая иммунология 2006; 5: 158.
2. Вишневецкая И.Ф., Касимова Н.Б., Галимзянов Х.М. Влияние циклоферона на ферментативную активность моноцитов у больных хроническим вирусным гепатитом С. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Инфекционные болезни 2009; 7: 234–235.
3. Вишневецкая И.Ф., Касимова Н.Б., Галимзянов Х.М. Метаболическая активность нейтрофилов крови как возможный критерий дифференциальной диагностики гепатитов. Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики: материалы III межрегиональной научно-практической конференции. Астрахань 2012; 37–38.
4. Ильин Д.А. Активность формирования микроядер в многоядерных макрофагах в зависимости от сроков инкубации. Естествознание и гуманизм 2007; 2: 17.
5. Карпенко С.Ф., Вишневецкая И.Ф., Касимова Н.Б., Иванова Е.И. Качественный анализ дегидрогеназной активности у больных лихорадкой Ку. Материалы I ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням 2009; 43.
6. Ларёва Н.В. Что такое гендерная медицина. Чита 2011, available at: http://www.chitamed.ru/specialistam/chto_takoe_gendernaya_medicina.
7. Николаева Л.И., Оленина Л.В., Колесанова Е.Ф. Иммуитет при разных формах

- гепатита С. Russian J. of immunology 2009; 2: 91–112.
8. *Онищенко Г.Г., Дементьева Л.А.* Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности. Журн. микробиологии 2003; 4: 93–99.
 9. *Пигаревский В.Е.* Зернистые лейкоциты и их свойства. М.: Медицина 1978; 128.
 10. *Пигаревский В.Е.* Полиморфноядерный лейкоцит и макрофаг в реакциях воспаления и гиперчувствительности. Архив патологии 1983; 11: 14–22.
 11. *Рахова Н.Г., Исачкова Л.М., Пустовалов Е.В., Компанец Г.Г., Слонова Р.А.* Ультроструктурная локализация хантавируса в резидентных макрофагах. Материалы XVIII Российской конференции по электронной микроскопии. Черногловка 2009; 286.
 12. *Рахова Н.Г., Леонова Н.В., Крылова, Е.И.* Морфофункциональная характеристика макрофагов, зараженных вирусом клещевого энцефалита. Тихоокеанский медицинский журнал 2011; 2: 56–58.
 13. *Рахова Н.Г., Плехова Н.Г., Исачкова Л.М., Слонова Р.А., Лукьянова В.В.* Морфофункциональная активность фагоцитарных клеток при инфекционных процессах различной этиологии. Тихоокеанский медицинский журнал 2008; 3: 92–95.
 14. *Сенников С.В., Курамышин Д.Х., Толоконская Н.П.* Экспрессия генов и продукция основных иммунорегуляторных цитокинов при вирусном гепатите С. Цитокины и воспаление 2003; 4: 10–13.
 15. *Соринсон С.Н.* Вирусные гепатиты. СПб.: Теза 1997: 201–244.
 16. *Шахгильдян Д.И.* Эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов в России. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2007; 4: 46–47.
 17. *Myers K.R., Casanova J.E.* Regulation of actin cytoskeleton dynamics by Arf-family GTPases. Trends in Cell Biology 2008; 4: 184–192.

Материал поступил в редакцию 20.06.2013