

УДК 616.36-002-022.6-092-036.2

ДЕГИДРОГЕНАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ

А. А. Алиева

Астраханская государственная медицинская академия, г. Астрахань, Россия

BLOOD MONOCYTE DEHYDROGENASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C DEPENDING ON VIRAL LOAD

A. A. Alieva

Astrakhan State Academy of Medicine, Astrakhan, Russian Federation

Цель. Изучить изменения метаболической активности моноцитов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в зависимости от вирусной нагрузки.

Материалы и методы. Было проведено цитохимическое обследование 140 больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в зависимости от вирусной нагрузки. Определяли метаболическую активность моноцитов крови до лечения. Исследования проводили по методике Р. П. Нарциссова. Подсчет результатов осуществляли полуколичественным методом Каплой.

Результаты. У больных ХВГС с низкой вирусной нагрузкой наблюдалось повышение активности метаболических ферментов, а при высокой вирусной нагрузке – снижение. В группе пациентов с высокой вирусной нагрузкой при генотипе «1» прослеживается угнетение дегидрогеназной активности моноцитов крови, а при генотипе «не 1» – усиление активности метаболических ферментов. У пациентов с низкой вирусной нагрузкой при генотипе «1» отмечалось незначительное повышение активности дегидрогеназ, а при генотипе «не 1» активность метаболических ферментов возрастала в 2,0–2,5 раза. У больных ХВГС с генотипом «1» при высокой вирусной нагрузке отмечалось резкое угнетение активности Г-6-ФДГ в 5,2 раза, активность остальных ферментов снижалась в разной степени (СДГ – в 1,7 раза, ЛДГ – в 1,5). У данной группы с низкой вирусной нагрузкой наблюдалась нарастание активности метаболических ферментов в 1,5 раза. Наши исследования не выявили сколько-нибудь существенных различий у больных ХВГС с генотипом «не 1» при высокой и низкой вирусной нагрузке.

Выводы. У больных ХВГС с высокой вирусной нагрузкой вне зависимости от генотипа наблюдалось угнетение дегидрогеназ в моноцитах крови, а у пациентов с низкой вирусной нагрузкой отмечалось напряжение метаболических ферментов. Ферментативная активность нейтрофилов при генотипе «1» достоверно ниже, чем при генотипе «не 1», вне зависимости от вирусной нагрузки (высокая или низкая). Однако же при генотипе «1» высокая вирусная активность достоверно снижает активность ферментов, чего не наблюдается у пациентов с генотипами «не 1».

Ключевые слова. Хронический гепатит С, вирусная нагрузка, дегидрогеназы, моноциты крови.

© Алиева А. А., 2014

e-mail: altynai_aibolit@mail.ru

тел.: 89170985561,

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

Aim. To study the changes in blood monocyte metabolic activity among patients with chronic viral hepatitis C (CVHC) depending on viral load.

Materials and methods. Cytochemical study of 140 patients with chronic viral hepatitis C depending on viral load was carried out. Metabolic activity of blood monocytes before treatment was determined. Investigations were conducted using R.P. Nartsissov's method. Results were calculated with semiquantitative method of Kaplow.

Results. Among CVHC patients with low viral load there was elevated activity of metabolic enzymes, but in patients with high viral load it was decreased. In the group of patients with "1" genotype having high viral load inhibition of blood monocyte dehydrogenase activity was stated, but in patients with "not 1" genotype – strengthening of metabolic enzymes activity. Among patients with "1" genotype having low viral load there was noted an insignificant increase in dehydrogenase activity, but in those with "not 1" genotype – a 2-2,5 fold growth in metabolic enzymes activity. In CVHC "1" genotype patients with high viral load, sharp inhibition of G-6-PhDG by 5,2 times was observed, activity of the rest enzymes lowered to a variable degree (SDG – by 1,7 times, LDG – by 1,5 times). This group with low viral load had a 1,5 fold growth in metabolic activity of enzymes. No essential differences in CVHC "not 1" genotype patients with high and low viral load were detected during our study.

Conclusions. Among CVHC patients with high viral load independently of genotype, inhibition of dehydrogenases in blood monocytes was observed, but in patients with low viral load – tension of metabolic enzymes. Enzymatic activity of neutrophils with "1" genotype was reliably lower than in "not 1" genotype irrespective of viral load (high or low). However, in patients with "1" genotype high viral activity significantly decreased enzymatic activity that was not observed in patients with "not 1" genotype.

Key words. Chronic viral hepatitis C, viral load, dehydrogenase, blood monocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Гепатит С – широко распространённое заболевание, занимающее одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии, характеризующееся высокой (до 85 %) частотой хронизации, длительным персистированием возбудителя в организме, высоким риском развития осложнений – цирроза печени (до 20–30 %), первичной гепатокарциномы (до 10 %), и является ведущим в структуре смертности от заболеваний печени [4]. Количество инфицированных HCV достигает 500 млн человек в мире [7]. Возбудитель способен годами персистировать в организме человека, вызывая многообразие клинических форм и вариантов заболевания, но наряду с этим одной из главных характеристик данной инфекции является малосимптомное во многих случаях течение [1–3]. Рассматривая проблемы формирования здоровья с позиций фундаментального уровня организации – клеточного, мы получаем возможность вынести более детальное и объек-

тивное суждение о состоянии здоровья пациента. Цитохимический анализ является высокоинформативным и относительно доступным методом изучения клетки [5, 6, 8].

Цель исследования – изучить изменения метаболической активности моноцитов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в зависимости от вирусной нагрузки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница имени А. М. Ничоги» г. Астрахани в 2009–2012 гг. было проведено цитохимическое обследование 140 больных ХВГС до лечения. Среди обследованных мужчин – 60,71 % (85), женщин – 39,29 % (55). Возраст больных варьировался от 18 до 54 лет. Большинство пациентов (66,43 %) были в возрасте до 40 лет. В качестве контрольной группы обследовано 82 человека.

Цитохимические исследования основаны на использовании специфических хими-

ческих реакций для определения в клетках различных веществ. Эти исследования позволяют изучать локализацию и оценивать количество определяемых веществ в различных клеточных элементах. Цитохимические исследования относительно несложны, дают возможность проанализировать различные виды функциональной активности клеток. Моноциты получали методом И. С. Фрейдлин (1986). Исследовали следующие ферменты: сукцинатдегидрогеназа (СДГ), отражающая цикл Кребса; лактатдегидрогеназа (ЛДГ), определяющая анаэробный гликолиз; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ), отражающая активность пентозофосфатного шунта.

Исследования проводили по методике Р. П. Нарцисова (1971). Подсчет результатов осуществляли полуколичественным методом Каплоу (1981) в световом микроскопе. За нормальные значения принимались следующие показатели: СДГ = $20,04 \pm 0,02$ усл. ед., ЛДГ = $15,13 \pm 0,02$ усл. ед., Г-6-ФДГ = $15,60 \pm 0,03$ усл. ед.

Для каждого показателя рассчитывались модули разницы уровня ферментативной активности моноцитов (ФАМ) у пациента и нормального уровня ФАМ по формуле: $|\text{значение ФАМ у пациента} - \text{нормальное значение ФАМ}|$.

Для обработки полученного материала и проведения статистического анализа в исследованных группах использовался пакет программ Statistica 7,0 (Statsoft). В связи с отличным от нормального распределения признаков центральные тенденции и дисперсии количественных признаков описаны в виде медианы (интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля) – $Me [LQ; UQ]$. Сравнение двух независимых групп проводили при помощи непараметрического метода Манна–Уитни, сравнение зависимых групп (на фоне лечения) – при помощи непараметрического метода с использованием кри-

терия Вилкоксона. Для анализа связи применялся непараметрический метод Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХВГС с низкой вирусной нагрузкой (табл. 1) наблюдалось напряжение активности метаболических ферментов моноцитов крови (СДГ = 50 [29; 51] усл. ед., при норме $20,04 \pm 0,02$ усл. ед.; ЛДГ = 32 [21; 33] усл. ед., при норме $15,13 \pm 0,02$ усл. ед.; Г-6-ФДГ = 30 [19; 32] усл. ед., при норме $15,60 \pm 0,03$ усл. ед.). Различия ферментативной активности моноцитов крови больных ХВГС в зависимости от вирусной нагрузки являются достоверными ($p < 0,0001$). Так, у больных ХВГС с высокой вирусной нагрузкой отмечаются дискордантные изменения в виде падения активности всех исследуемых ферментов (СДГ – в 1,7 раза; ЛДГ – в 1,5 раза; Г-6-ФДГ – в 3,9 раза).

Таблица 1

Показатели ферментативной активности моноцитов больных ХВГС в зависимости от вирусной нагрузки

Показатель	Низкая вирусная нагрузка ($n=63$)	Высокая вирусная нагрузка ($n=77$)	p
СДГ	50 [29; 51]	12 [11; 17]	0,0001
ЛДГ	32 [21; 33]	10 [9; 11]	0,0001
Г-6-ФДГ	30 [19; 32]	4 [3; 8]	0,0001

Интересной является оценка различий ферментативной активности моноцитов крови у пациентов четырех подгрупп, а именно: с высокой вирусной нагрузкой + 1 генотип, с высокой вирусной нагрузкой + «не 1» генотип, с низкой вирусной нагрузкой + 1 генотип, с низкой вирусной нагрузкой + «не 1» генотип (табл. 2, 3).

Таблица 2

Сравнение ферментативной активности нейтрофилов у больных ХВГС с разными генотипами в группе с высокой и низкой вирусной нагрузкой

Показатель	Высокая вирусная нагрузка			Низкая вирусная нагрузка		
	Генотип «1» (n=62)	Генотип «не 1» (n=15)	<i>p</i>	Генотип «1» (n=27)	Генотип «не 1» (n=36)	<i>p</i>
СДГ	12 [11; 13]	51 [50; 52]	0,0001	29 [28; 30]	51 [51; 52]	0,0001
ЛДГ	10 [9; 11]	33 [32; 33]	0,0001	21 [20; 22]	33 [33; 33]	0,0001
Г-6-ФДГ	3 [3; 4]	31 [30; 32]	0,0001	19 [18; 20]	31 [31; 32]	0,0001

Таблица 3

Сравнение ферментативной активности нейтрофилов у больных ХВГС с разной вирусной нагрузкой в группах с генотипом «1» и «не 1»

Показатель	Генотип «1»			Генотип «не 1»		
	Высокая вирусная нагрузка (n=62)	Низкая вирусная нагрузка (n=27)	<i>p</i>	Высокая вирусная нагрузка (n=15)	Низкая вирусная нагрузка (n=36)	<i>p</i>
СДГ	12 [11; 13]	29 [28; 30]	0,0001	51 [50; 52]	51 [51; 52]	0,3111
ЛДГ	10 [9; 11]	21 [20; 22]	0,0001	33 [32; 33]	33 [33; 33]	0,3062
Г-6-ФДГ	3 [3; 4]	19 [18; 20]	0,0001	31 [30; 32]	31 [31; 32]	0,1313

У больных ХВГС с высокой вирусной нагрузкой с генотипом «1» и «не 1» имеются различия ферментативной активности моноцитов крови, которые являются достоверными ($p < 0,0001$). Так, в группе с генотипом «1» прослеживается угнетение дегидрогеназной активности моноцитов крови. Значительное снижение активности (в 5,2 раза) наблюдалось в отношении Г-6-ФДГ (3 [3; 4] усл. ед., при норме $15,60 \pm 0,03$ усл. ед.). Активность СДГ и ЛДГ снижалась в 1,7 раза и 1,5 раза соответственно (СДГ = 12 [11; 13] усл. ед., ЛДГ = 10 [9; 11] усл. ед.). У пациентов с высокой вирусной нагрузкой с генотипом «не 1» регистрируется усиление активности метаболитических ферментов в 2,0–2,5 раза (СДГ = 51 [50; 52] усл. ед.; ЛДГ = 33 [32; 33] усл. ед.; Г-6-ФДГ = 31 [30; 32] усл. ед.).

Как видим из табл. 2, у больных ХВГС с низкой вирусной нагрузкой с генотипом «1» и «не 1» имеются достоверные различия ($p < 0,0001$). У пациентов с генотипом «1» отмечается напряжение активности СДГ в 1,9 раза, ЛДГ – в 1,4 раза, Г-6-ФДГ – в 1,2 раза. В группе больных ХВГС с низкой вирусной нагрузкой с генотипом «не 1» определялось напряжение активности метаболитических ферментов моноцитов крови примерно в 2,0–2,5 раза (СДГ = 51 [51; 52] усл. ед.; ЛДГ = 33 [33; 33] усл. ед.; Г-6-ФДГ = 31 [31; 32] усл. ед.).

При анализе ферментативной активности моноцитов крови у больных ХВГС с разной вирусной нагрузкой в группах с генотипом «1» и «не 1» достоверные отличия ($p < 0,0001$) регистрируются при сравнении с группой

с генотипом «1» (табл. 3): у больных ХВГС с генотипом «1» при высокой вирусной нагрузке отмечается резкое угнетение активности Г-6-ФДГ в 5,2 раза. Активность остальных ферментов снижается в разной степени: СДГ – в 1,7 раза, ЛДГ – в 1,5 раза.

У пациентов с генотипом «1» с низкой вирусной нагрузкой наблюдается нарастание активности метаболитических ферментов в 1,5 раза (СДГ = 29 [28; 30] усл. ед., ЛДГ = 21 [20; 22] усл. ед., Г-6-ФДГ = 19 [18; 20] усл. ед.).

Наши исследования не выявили сколько-нибудь существенных различий у больных ХВГС с генотипом «не 1» при высокой и низкой вирусной нагрузке ($p > 0,05$). Как показано в табл. 3, отмечалось нарастание активности метаболитических ферментов в 2,0–2,5 раза.

Выводы

Таким образом, у больных ХВГС с высокой вирусной нагрузкой вне зависимости от генотипа наблюдалось угнетение дегидрогеназ в моноцитах крови. У пациентов с низкой вирусной нагрузкой регистрировались дискордантные изменения, отмечалось напряжение метаболитических ферментов. Ферментативная активность нейтрофилов при генотипе «1» достоверно ниже, чем при генотипе «не 1» вне зависимости от вирусной нагрузки (высокая или низкая). Однако же у пациентов с генотипом «1» высокая вирусная активность достоверно снижает активность ферментов, чего не наблюдается у пациентов с генотипом «не 1».

У больных ХВГС с генотипом «1» при высокой и низкой вирусной нагрузке обнаруживаются достоверные различия активности ферментов в моноцитах крови ($p < 0,0001$). У них при высокой вирусной нагрузке отмечается угнетение всего ферментного спектра моноцитов, а при низкой вирусной нагрузке – напряжение метаболитических ферментов. У больных с генотипом «не 1» с высокой и низкой вирусной нагрузкой достоверных

различий наши исследования не выявили ($p > 0,05$). У данной группы отмечаются конкордантные изменения ферментативной активности моноцитов крови в сторону повышения активности метаболитических ферментов.

Библиографический список

1. Абдукадырова М. А. Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С. Иммунология 2002; 23 (1): 47–50.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / под ред. В. Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: М-Вести 2005; 536.
3. Бондаренко А. Л., Барамзина С. В. Неблагоприятные прогностические иммунологические и иммуногенетические факторы формирования цирроза печени у больных хроническим гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2004; 14 (4): 54–60.
4. Лобзин Ю. В., Жданов К. В., Волжанин М. В., Гусев Д. А. Вирусные гепатиты: диагностика, лечение. СПб.: Фолиант 2003; 192.
5. Маммаев С. Н., Лукина Е. А., Шульпекова Ю. О. Механизмы иммунного «ускользания» при хроническом гепатите С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2002; 2: 55–60.
6. Маммаев С. Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии. Клиническая лабораторная диагностика 2002; 7: 15–18.
7. Радченко В. Г., Стельмах В. В., Козлов В. К. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С. СПб.: Тактик-Студио 2004; 166.
8. Ющук Н. Д., Дудина К. Р., Знойко О. О. Иммунный статус больных с различными исходами острого гепатита С. Терапевтический архив 2005; 77 (11): 32–37.

Материал поступил в редакцию 18.05.2014