

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, В.С. Чирский, К.В. Козлов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Iron metabolism in chronic hepatitis C patients on antiviral treatment

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, V.S. Chirskiy, K.V. Kozlov

Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. Целью настоящего исследования послужило изучение динамики показателей, характеризующих метаболизм железа у больных хроническим гепатитом С (ХГС) на фоне комбинированной противовирусной терапии пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ (ПИНФ) и рибавирином. Было обследовано 50 больных ХГС (анти-НСВ «+», РНК НСВ «+», 1b генотип) в возрасте от 18 до 59 лет, в среднем $33 \pm 1,5$ года, на различных стадиях заболевания и этапах мониторинга противовирусного лечения. Пациентам определялись показатели, характеризующие метаболизм железа (сывороточные железо, трансферрин, ферритин, гаптоглобин, ОЖСС, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ)). Оценивался устойчивый вирусологический ответ (УВО) — определение РНК НСВ через полгода после завершения лечения (72 недели). Выполнялась пункционная биопсия печени с последующей оценкой степени воспалительной активности и фиброза по системе METAVIR. Терапия пегилированным ИФН и рибавирином сопровождалась снижением сывороточного содержания железа, трансферрина, ферритина, церулоплазмينا, гаптоглобина, КНТ железом независимо от ответа на лечение. При этом УВО прямо коррелировал с более высоким уровнем железа и церулоплазмينا сыворотки крови до терапии, на ее фоне и в процессе наблюдения. Нормализация биохимической активности ХГС и положительная морфологическая динамика соотносилась с параметрами, характеризующими изменения в метаболизме железа у больных ХГС. Последние, вероятно, являлись адаптационной компенсаторно-приспособительной и в какой-то степени эндогенной противовирусной реакцией организма человека на НСВ инфекцию.

Ключевые слова: хронический гепатит С, метаболизм железа, противовирусная терапия, пегилированный интерферон, рибавирин.

Введение

В настоящее время в мире проживает не менее 170 млн человек, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) (более 3% населения планеты). Поэтому НСВ-инфекция представляет собой глобальную медико-социальную проблему, которая обусловлена стабильным уровнем заболеваемости и высокими затратами на диагностический и лечебный процессы [1, 2]. Патогенез НСВ-инфекции, несмотря

Abstract. Purpose of the present research studying dynamics of the parameters describing a metabolism of iron at chronic hepatitis C patients on a combined antiviral therapy peg-interferon-2a and ribavirin. Has served 50 patients chronic hepatitis C (anti-HCV «+», РНК НСВ «+», 1b genotype) in the age from 18 till 59 years, on the average $33 \pm 1,5$ years, at various stages of disease and stages of monitoring antiviral treatments. To patients the parameters describing a metabolism of iron (serum iron, transferrin, ferritin, haptoglobin, ceruplasmin, total iron binding capacity, transferrin saturation by iron were defined. The sustain virology response (SVR) was estimated — definition RNA HCV in half a year after end of treatment (72 week). It was carried out liver biopsy with the subsequent estimation of a degree of inflammatory activity and fibrosis on system METAVIR. Therapy peg-interferon-2a and ribavirin was accompanied by decrease serum iron, transferrin, ferritin, ceruplasmin, haptoglobin, transferrin saturation by iron irrespective of the answer to treatment. Thus, SVR directly correlated with higher level of iron and ceruplasmin of blood before therapy, on its background and during supervision. Normalization of biochemical activity chronic hepatitis C and positive morphological dynamics correspond with the parameters describing changes in a metabolism of iron at its patients, possibly, were compensatory-adaptive and to some extent endogen antiviral reaction of an organism of the person on HCV-infection.

Key words: hepatitis C, iron metabolism, antiviral treatment, peg-interferon, ribavirin.

на интенсивные усилия исследователей, остается не до конца ясным. Одна из таких противоречивых проблем — это изменение в метаболизме железа. Сывороточные концентрации железа, ферритина, КНТ железом повышены у большинства больных ХГС. По оценкам разных авторов встречаемость наблюдаемых сдвигов гомеостаза у больных ХГС варьирует от 20 до 60% [3, 4, 5, 6].

Противоречивым аспектом изучения метаболизма железа при HCV-инфекции является оценка степени влияния наблюдаемых изменений на эффективность противовирусной терапии. Бесспорным в рассмотрении данной проблемы является только тот факт, что на фоне лечения препаратами интерферона лабораторные признаки перегрузки железом имеют тенденцию к нормализации [7, 8, 9]. Рядом авторов было предположено, что железо и ферритин сыворотки в высоких концентрациях вступают во взаимодействие с интерфероном, снижая его эффективность [7, 10]. Однако результаты других исследователей продемонстрировали отсутствие влияния изменений в метаболизме железа на эффективность противовирусной терапии [11, 12]. Исходя из того, что большинство исследователей рассматривают изменения метаболизма железа у больных ХГС как неблагоприятный прогностический фактор, были предложены методы терапевтического воздействия с целью уменьшить общее содержание этого микроэлемента в организме до и во время противовирусного лечения [10, 13].

В то же время в недавних работах, посвященных изучению данного патогенетического феномена, было показано, что железо ингибирует репликативную активность ВГС. В эксперименте на культуре клеток человеческой гепатомы (Huh-7) продемонстрировано, что при обработке инфицированной ткани железом количество копий репликона уменьшалось за счет непосредственной инактивации микроэлементом РНК зависимой РНК-полимеразы ВГС (NS5B) [14,15].

Все выше изложенное и послужило поводом для проведения данного исследования с целью изучения динамики параметров, характеризующих метаболизм железа у больных ХГС на фоне комбинированной противовирусной терапии ПИНФ и рибавирином.

Материалы и методы

Было обследовано 50 больных ХГС (анти-HCV «+», РНК HCV «+», 1b генотип) в возрасте от 18 до 59 лет, в среднем 33 1,5 года, на различных стадиях заболевания и этапах мониторинга противовирусного лечения (перед началом терапии, по окончании 24, 48 недель и через полгода после завершения лечения). Пациентам определялись показатели, характеризующие метаболизм железа (сывороточные железо, трансферрин, ферритин, церулоплазмин, гаптоглобин, ОЖСС, КНТ железом). Распределение больных по стадии HCV-инфекции проводилось на основании оценки выраженности фиброза в гепатобиоптате в соответствии со стандартизированной системой «Metavir» [1, 2, 16]: F1 (слабый фиброз) — 28 человек (56%), F2 (умеренный фиброз) — 12 человек (24%), F3 (тяжелый

фиброз) — 8 человек (16%), F4 (цирроз) — 2 человека (4%).

Определение концентраций в сыворотке крови железа, ферритина, трансферрина, гаптоглобина, церулоплазмينا и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) было выполнено на анализаторе «Hitachi» с использованием реагентов фирмы «Randox» иммунотурбидиметрическим методом. КНТ железом рассчитывался по формуле:

$$\text{Железо сыворотки (мкмоль/л)} / \text{ОЖСС (мкмоль/л)} \times 100\%.$$

РНК HCV определялась методом ПЦР в крови перед началом терапии, по окончании 24 и 48 недель, а также через полгода после завершения лечения.

Всем пациентам перед началом лечения выполнялась пункционная биопсия печени. Через полгода после окончания терапии морфологическое исследование было проведено у 33 человек. Степень некровоспалительной активности и стадия фиброза определялись по стандартизированной системе «Metavir».

Результаты исследования

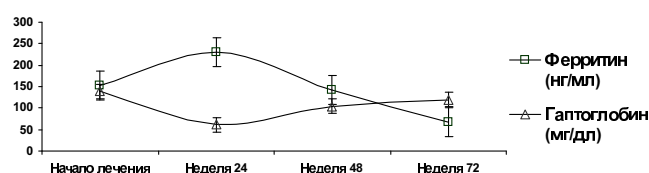
На первом этапе исследования оценивалась общая динамика показателей, характеризующих метаболизм железа. Сывороточные концентрации железа, трансферрина, ферритина, гаптоглобина, церулоплазмينا, ОЖСС, КНТ железом изучались перед началом противовирусного лечения, на его этапах (24-я и 4-я недели) и в периоде наблюдения (полгода после завершения лечения, 72-я неделя).

Как видно из таблицы 1, значения изученных показателей, за исключением ОЖСС, на фоне комбинированного противовирусного лечения статистически значимо снижались. При этом перед началом лечения медианные концентрации железа сыворотки, церулоплазмينا, гаптоглобина и КНТ достоверно превышали значения, зарегистрированные на этапах контроля противовирусной терапии и в периоде наблюдения. Также обращали на себя внимание нормализация уровня железа сыворотки уже на 24-й неделе и стабильно нормальные медианные концентрации на 48-й неделе терапии и в периоде наблюдения. Кроме того, было отмечено статистически значимое повышение концентрации сывороточного ферритина на 24-й неделе лечения по сравнению с показателями на старте терапии и 48-й и 72-й неделях. На фоне таких колебаний ферритина, наблюдалась практически противоположная динамика медианных концентраций гаптоглобина сыворотки крови (рис. 1).

Таблица 1

Изменения показателей метаболизма железа на этапах контроля противовирусного лечения ХГС

Показатели	Начало терапии	24 недели	48 недель	72 недели
	1	2	3	4
Сывороточное железо (мкмоль/л)	31,0 (22,1 – 33,5)	17,7 ^{*1 и 2} (13,5 – 26,0)	20,5 ^{*1 и 3} (14,5 – 24,0)	17,3 ^{*1 и 4} (14,0 – 22,6)
Трансферрин (г/л)	2,6 (2,3 – 3,2)	2,1 ^{*1 и 2} (1,8 – 2,4)	1,7 ^{*1 и 3} (1,4 – 1,9)	1,2 ^{*1 и 4} (0,9 – 1,9)
ОЖСС (мкмоль/л)	58,0 (51,3 – 60,2)	59,8 (55,1 – 64,0)	54,0 (51,3 – 57,9)	55,5 (36,0 – 58,0)
КНТ (%)	38,0 (26,9 – 51,6)	25,8 ^{*1 и 2} (21,0 – 3,1)	36,7 (26,1 – 41,1)	28,0 ^{*1 и 4} (25,3 – 49,2)
Ферритин (нг/мл)	152,8 (67,8 – 301,0)	229,5 ^{*1 и 2} (127 – 382)	143,0 ^{*2 и 3} (101 – 277)	66,3 ^{*1 и 4; 2 и 4} (40,0 – 76,5)
Церулоплазмин (мг/л)	420,0 (238,0 – 606,0)	204,0 ^{*1 и 2} (119,0 – 253,0)	93,0 ^{*1 и 3} (40,0 – 203,0)	40,0 ^{*1 и 4} (40,0 – 160,0)
Гаптоглобин (мг/дл)	138,8 (91,0 – 187,0)	60,9 ^{*1 и 2} (48,0 – 115,0)	104 ^{*1 и 3; 2 и 3} (76,0 – 150,0)	120 ^{*1 и 4; 2 и 4} (90,0 – 130,0)

* – $p < 0,05$.Рис. 1. Концентрации сывороточных ферритина и гаптоглобина на этапах контроля противовирусного лечения ХГС, $M \pm Se$

Далее метаболизм железа у больных ХГС был проанализирован в зависимости от пола. Как известно, гомеостаз железа у мужчин и женщин характеризуется различной интенсивностью поступления и выведения микроэлемента из организма, что обусловлено физиологическими особенностями обоих полов. В исследование было включено 33 мужчины и 17 женщин репродуктивного возраста. Полученные результаты представлены в таблице 2.

На старте лечения по сравнению с последующими этапами мониторинга статистически значимо различались медианные концентрации сывороточного железа и ферритина, как у мужчин, так и у женщин. Однако достоверное снижение КНТ железом наблюдалось только у мужчин. Значимые различия в медианных значениях показателей между полами были отмечены по железу сыворотки на 0-й и 48-й неделях мониторинга, по сывороточному ферритину на всех этапах контроля терапии, КНТ железом достоверно различался только перед началом лечения. Ферритин сыворотки достоверно нарастал к 24-й неделе лечения у мужчин, статистически значимо снижаясь на последующих этапах мониторинга. У женщин подобных изменений не наблюдалось.

Сывороточный гаптоглобин и у мужчин, и у женщин к середине противовирусной терапии достоверно снижался, при этом его содержание увеличилось к окончанию терапии. Также на 24-й неделе медианные концентрации гаптоглобина сыворотки статистически значимо различались в зависимости от пола. Церулоплазмин сыворотки, как у мужчин, так и у женщин к 72-й неделе значительно снижался. В периоде наблюдения у мужчин и у женщин его содержание уменьшилось в десять раз по сравнению с началом терапии. При этом на фоне терапии (24-я и 48-я недели) содержание церулоплазмينا у женщин было статистически значимо выше, чем у мужчин. Медианные концентрации сывороточного трансферрина у обоих полов за время наблюдения снизились практически вдвое.

Изученные параметры также были проанализированы в зависимости от активности сывороточных АЛТ и АСТ через полгода после окончания лечения. Активность АЛТ 72 у обследованных больных не превышала референтные величины у 29 человек, а АСТ 72 — у 30.

Полученные данные показали, что железо сыворотки статистически значимо снижалось на фоне противовирусного лечения, как у пациентов с высокой активностью АЛТ и АСТ, так и у больных с нормальной активностью трансаминаз на 72-й неделе мониторинга терапии. Перед началом лечения медианные концентрации сывороточного железа у пациентов с повышенной активностью АЛТ и АСТ в периоде наблюдения составили 31 мкмоль/л (22,3 – 35) и 29 мкмоль/л (20,9 – 31,5) соответственно. Через полгода после завершения курса лечения — 17,4 мкмоль/л (14,3 – 21,4) и 17,8 мкмоль/л (14,3 – 22,6).

Таблица 2

Медианные значения показателей метаболизма железа на этапах контроля противовирусного лечения ХГС в зависимости от пола, Ме (UQ-LQ)

Показатели		Начало терапии	24 недели	48 недель	72 недели
		1	2	3	4
Железо, мкмоль/л	Муж.	31,5 ** (22,2 – 35,0)	18,5 ^{*1 и 2} (13,8 – 27,8)	20,9 ^{*1 и 3} (15,6 – 26,9) **	17,0 ^{*1 и 4} (13,9 – 21,7)
	Жен.	25,8 ** (18,9 – 31,4)	16,1 ^{*1 и 2} (12,4 – 20,3)	17,7 ^{*1 и 3} (12,5 – 21,5) **	20,6 ^{*1 и 4} (11,8 – 29,3)
Трансферрин, г/л	Муж.	2,6 (2,3 – 3,0)	2,0 ^{*1 и 2} (1,8 – 2,3)	1,7 ^{*1 и 3} (1,5 – 1,9)	1,4 ^{*1 и 4} (0,9 – 2,0)
	Жен.	2,8 (2,4 – 3,2)	2,2 ^{*1 и 2} (2,0 – 2,4)	1,9 ^{*1 и 3} (1,7 – 2,0)	1,2 ^{*1 и 4} (0,8 – 1,9)
ОЖСС, мкмоль/л	Муж.	58,6 (52 – 60)	58,5 (55 – 62,6)	54,0 (51,5 – 56)	38,4 ^{*1 и 4} (37,4 – 58,9)
	Жен.	55,7 (21,5 – 61,0)	62,0 (57,0 – 66,0)	55,2 (51,8 – 60,0)	39 ^{*1 и 4} (32,2 – 46,0)
КНТ, %	Муж.	44,2 ** (37,8 – 59,0)	25,9 ^{*1 и 2} (21,4 – 31,0)	37,7 ^{*1 и 3} (29,0 – 43,0)	27 ^{*1 и 4} (21,0 – 48,6)
	Жен.	22,6** (21,5 – 31,0)	25,8 (19,7 – 28,0)	32,0 (24,0 – 39,0)	29,4 (26,0 – 57,7)
Ферритин, нг/мл	Муж.	219,0 (116,0 – 339,0)**	298,5 ^{*1 и 2} (211,0 – 387,0)**	169,0 ^{*1 и 3; 2 и 3} (137,0 – 283,0)**	70,8 ^{*1 и 4; 2 и 4} (64,7 – 77,0)**
	Жен.	63,5 (40,7 – 84,0)**	64,1 (41,0 – 134,0)**	87,5 (46,0 – 154,0)**	21,3 ^{*1 и 4} (12,0 – 66,3)**
Церулоплазмин, мг/л	Муж.	420,0 (225,0 – 630,0)	174,0 ^{*1 и 2} (119,0 – 222,0)**	82,0 ^{*1 и 3} (40,0 – 173,0)**	44,0 ^{*1 и 4} (40,0 – 160,0)
	Жен.	433,0 (301,0 – 548,0)	252,5 ^{*1 и 2} (208,0 – 295,0)**	181,0 ^{*1 и 3} (88,0 – 293,0)**	40,0 ^{*1 и 4} (40,0 – 216,0)
Гаптоглобин, мг/дл	Муж.	138,8 (89,0 – 184,0)	59,2 ^{*1 и 2} (48,2 – 77,3)**	89,1 ^{*1 и 3; 2 и 3} (73,6 – 120,0)	102, ^{*1 и 4; 2 и 4} (84,0 – 141,0)
	Жен.	143,9 (96 – 268,9)	95,3 ^{*1 и 2} (75,4 – 121,0)**	128,2 ^{*1 и 3; 2 и 3} (83,0 – 153,0)	117,3 ^{*1 и 4; 2 и 4} (97,0 – 130,0)

* – $p < 0,05$ на разных сроках лечения; ** – $p < 0,05$ в зависимости от пола.

У пациентов с нормальной активностью АЛТ и АСТ в сыворотке крови перед началом лечения железо определялось на уровнях 31,1 мкмоль/л (22,1 – 33) и 29 мкмоль/л (20,9 – 31,5) соответственно. К 72-й неделе мониторинга – 18,2 мкмоль/л (13 – 29) и 14,6 мкмоль/л (11,5 – 17,6). Достоверных различий по содержанию железа в сыворотке крови у пациентов с различной активностью трансаминаз выявлено не было.

Также у всех пациентов к 72-й неделе статистически значимо снижалась ОЖСС, независимо от степени активности АЛТ и АСТ на 72-й неделе. На старте терапии в группе больных с высокой активностью АЛТ и АСТ медианные значения составили 58,7 мкмоль/л (53,4 – 60) и 56,3 мкмоль/л (46 – 60), а в периоде наблюдения – 53,5 мкмоль/л (46,7 – 60) и 48,9 мкмоль/л (28,3 – 55) соответственно, $p < 0,05$. У пациентов с нормальной активностью – 52,9 мкмоль/л (52 – 58) и 58 мкмоль/л (51,6 – 60) на старте, и 36,5 мкмоль/л (32,3 – 37) и 42 мкмоль/л (36 – 57) через полгода после завершения терапии. Кроме того, у пациентов с нормальной ак-

тивностью АЛТ ОЖСС к 72-й неделе мониторинга – 36,5 мкмоль/л (32,3 – 37) – была достоверно ниже, чем в группе больных с высокой активностью данного показателя – 53,5 мкмоль/л (46,7 – 60). Значимой динамики КНТ на этапах контроля противовирусной терапии отмечено не было. Сывороточные трансферрин, ферритин, церулоплазмин, гаптоглобин у больных с различной активностью трансаминаз в крови отражали общую тенденцию к снижению белково-синтетической функции организма на фоне комбинированной противовирусной терапии. Так, трансферрин перед началом лечения у пациентов с повышенной активностью АЛТ и АСТ в периоде наблюдения составил 2,6 г/л (2,4 – 2,3) и 2,4 г/л (2 – 2,6), а к 72-й неделе – 1,5 г/л (1,2 – 2) и 1,3 г/л (0,8 – 2) соответственно, $p < 0,05$. У больных с нормальной активностью АЛТ и АСТ – 2,6 г/л (2,4 – 3,2) и 2,6 г/л (2,3 – 3,1) на старте, а в периоде наблюдения – 0,9 г/л (0,8 – 1) и 1,2 г/л (0,9 – 1,9) соответственно, $p < 0,05$. Также у пациентов с нормальным уровнем АЛТ, начиная с 24-й недели, прослеживается тенденция к снижению

медианных концентраций трансферрина в сыворотке крови по сравнению с больными, активность фермента у которых превышала референтные величины. Через полгода после окончания лечения содержание трансферрина сыворотки в группе больных, имеющих нормальную активность АЛТ — 0,9 г/л (0,8 — 1), было статистически значимо ниже, чем у пациентов с высокой активностью данного фермента — 1,5 г/л (1,2 — 2), $p < 0,05$. Концентрации ферритина и гаптоглобина сыворотки независимо от активности АЛТ и АСТ в целом отражали общую динамику. Кроме того, на 24 неделе сывороточный ферритин у пациентов с высокой активностью АЛТ и АСТ — 330 нг/мл (136 — 428) и 356 нг/мл (195 — 422) соответственно — был достоверно выше, чем у больных, имеющих нормальную активность трансаминаз — 152,8 нг/мл (22,4 — 289) и 135,8 нг/мл (61,4 — 298), $p < 0,05$. Также перед началом лечения ферритин сыворотки в группе пациентов с высокой активностью АСТ — 155,5 нг/мл (67 — 320) — был статистически значимо выше, чем у лиц с нормальной активностью фермента — 155,5 нг/мл (67 — 320).

Значительнее всего и независимо от активности АЛТ и АСТ наблюдалось снижение содержания сывороточного церулоплазмينا на фоне противовирусного лечения. Перед началом лечения в группе больных с нормальной активностью АЛТ и АСТ медианные концентрации церулоплазмينا сыворотки составили 457 мг/л (326 — 640) и 238 мг/л (178 — 383), а к 72-й неделе мониторинга — 40 (40 — 163) и 40 мг/л (40 — 160) соответственно, $p < 0,05$. У пациентов с высокой активностью АЛТ и АСТ на старте — 274,5 (203 — 514) и 311 мг/л (206 — 395), а в периоде наблюдения — 70,5 мг/л (40 — 220) и 40 мг/л (40 — 280), $p < 0,05$.

Параметры, характеризующие метаболизм железа, были изучены на этапах контроля противовирусного лечения в зависимости от наличия/отсутствия устойчивого вирусологического ответа (УВО), в настоящее время являющегося основным критерием эффективности терапии [16]. Среди обследованных пациентов УВО наблюдался у 24 человек, отсутствовал у 26. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Анализ параметров, характеризующих метаболизм железа, на этапах мониторинга лечения ХГС в зависимости от наличия УВО, Me (UQ-LQ)

Показатели	УВО	Начало терапии	24 недели	48 недель	72 недели
		1	2	3	4
Железо, мкмоль/л	+	31,2 (23,0 — 34,8)**	16,9* ^{1 и 2} (13,0 — 28,9)	24,0* ^{1 и 3} (16,5 — 29,0)**	22,3* ^{1 и 4} (16,8 — 29,0)**
	—	25,7 (21,9 — 33,0)**	15,9* ^{1 и 2} (13,5 — 19,4)	20,4* ^{1 и 3} (14,6 — 22,4)**	15,8* ^{1 и 4} (11,8 — 20,6) **
Трансферрин, г/л	+	2,6 (2,3 — 3,4)	1,8* ^{1 и 2} (1,6 — 2,0) **	1,3* ^{1 и 3} (1,2 — 1,8)**	1,0* ^{1 и 4} (0,8 — 1,9)
	—	2,6 (2,3 — 2,8)	2,2* ^{1 и 2} (1,9 — 2,4)**	1,8* ^{1 и 3} (1,6 — 1,9)**	1,3* ^{1 и 4} (1,0 — 2,0)
ОЖСС, мкмоль/л	+	53,9 (51,3 — 60,0)	58,5 (52,0 — 62,6)	51,8 (45,0 — 55,0)	37* ^{1 и 4} (32,3 — 57,0)**
	—	58,0 (51,3 — 60,0)	59,8 (56,0 — 65,0)	54,7 (52,0 — 57,9,0)	46,7* ^{1 и 4} (39,0 — 59,0)**
КНТ, %	+	32,8 (21,5 — 44,0)	25,4 (19,7 — 26,0)	25,8 (54,0 — 15,8)	30,6 (27,0 — 57,0)
	—	38,6 (31,0 — 57,4)	27,5 (21,3 — 31,0)	33,7 (27,0 — 40,6)	26,0* ^{1 и 4} (18,0 — 46,0)
Ферритин, нг/мл	+	128,5 (56,5 — 309,0)	191,5* ^{1 и 2} (65,3 — 289,0)	151,7* ^{1 и 3; 2 и 3} (87,0 — 165,0)	68,3* ^{1 и 4; 2 и 4} (66,0 — 76,6)
	—	115,9 (46,1 — 242,0)	239,4* ^{1 и 2} (127,0 — 414,0)	139,1* ^{1 и 3; 2 и 3} (101,0 — 334,0)	61,8* ^{1 и 4; 2 и 4} (20,3 — 77,0)
Церулоплазмин, мг/л	+	453,0** (291,0 — 548,0)	222,0* ^{1 и 2} (155,0 — 253,0)	117,0* ^{1 и 3} (80,0 — 173,0)	78,0* ^{1 и 4} (40,0 — 216,0)**
	—	291,0** (203,0 — 448,0)	192,0* ^{1 и 2} (100,0 — 262,0)	91,0* ^{1 и 3} (40,0 — 225,0)	40,0* ^{1 и 4} (40,0 — 101,0)**
Гаптоглобин, мг/дл	+	139,8 (91,0 — 222,0)	61,0* ^{1 и 2} (52,6 — 80,0)	104,4 * ^{1 и 3; 2 и 3} (83,0 — 181,0)	119,7* ^{1 и 4; 2 и 4} (97,0 — 141,0)
	—	109,2 (93,7 — 148,0)	59,8* ^{1 и 2} (46,0 — 117,5)	89,6* ^{1 и 3} (65,6 — 136,0)	100,2* ^{1 и 4; 2 и 4} (78,0 — 130,0)

* — $p < 0,05$ на разных сроках лечения; ** — $p < 0,05$ в зависимости от УВО.

Как видно из таблицы 3, медианные концентрации сывороточных железа и церулоплазмينا на этапах мониторинга терапии у больных, достигших УВО, были несколько выше по сравнению с пациентами, вирусологический ответ к 72-й неделе у которых отсутствовал. При этом через полгода после окончания терапии железо и церулоплазмин сыворотки достоверно были выше у пациентов, РНК вируса в крови у которых не выявлялась. Кроме того, в группе «ответивших» больных медианные концентрации сывороточных железа и церулоплазмينا на старте терапии были статистически значимо выше, чем у пациентов, не достигших УВО. Также на 72-й неделе мониторинга противовирусного лечения статистически значимо различались медианные значения ОЖСС — более низкие показатели отмечались у достигших УВО больных. А концентрация трансферрина сыворотки у больных, результатом лечения которых явился УВО, была достоверно ниже по сравнению с группой пациентов, не достигших ответа. Концентрации сывороточных железа, церулоплазмينا, трансферрина

ОЖСС независимо от ответа на лечение статистически значимо снижались. КНТ железом достоверно уменьшался только в группе больных, не достигших УВО.

Также в ходе работы была дана характеристика изменениям биохимических показателей, характеризующих метаболизм железа, на этапах контроля противовирусного лечения в зависимости от наличия/отсутствия морфологического ответа (МО). 33 пациентам из изученной группы пункционная биопсия печени была выполнена перед началом лечения и через полгода после его окончания. Под морфологическим ответом понималось отсутствие отрицательной динамики по данным парных морфологических исследований гепатобиоптатов. У 12 пациентов отмечалось усиление некровоспалительной активности в печеночной ткани, выражающееся индексом гистологической активности по Knodell, и увеличение фиброза. Напротив, при изучении 21 гепатобиоптата оставшихся больных, была отмечена положительная динамика. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Сравнительный анализ медианных концентраций маркеров метаболизма железа на этапах мониторинга лечения ХГС в зависимости от наличия/отсутствия морфологического ответа (МО), Me (UQ-LQ)

Показатели	МО	Начало терапии	24 недели	48 недель	72 недели
		1	2	3	4
Железо сыворотки, мкмоль/л	+	31,5 (23–35)	15,9 ^{*1 и 2} (13,8–17,4)	17,9 ^{*1 и 3} (16–23,5)	16,3 ^{*1 и 4} (14–17,9)
	–	32,3 (22,2–36)	14,6 ^{*1 и 2} (13–16)	19,7 ^{*1 и 3} (16,5–21)	13,8 ^{*1 и 4} (11,6–18)
Трансфер-рин, г/л	+	2,5 (2,2–2,7)	2,0 ^{*1 и 2} (1,8–2,1)	1,5 ^{*1 и 3} (1,3–1,9)	0,8 ^{*1 и 4} (0,7–1,9)**
	–	2,5 (2,2–2,8)	2,2 ^{*1 и 2} (1,7–2,4)	1,9 ^{*1 и 3} (1,5–2,5)	1,7 ^{*1 и 4} (1,4–2,3)**
ОЖСС, мкмоль/л	+	51,6 (16,8–60)	58,5 (55,3–62)	51,9 (48–55)	31,3 ^{*1 и 4} (28,0–36,0)**
	–	53,9 (31,7–60)	61,5 (56–63)	53,2 (51,5–64)	57,0 (49,0–58,0)**
КНТ, %	+	30 (21–43)	25,8 (24–29)	39,2 (26–55)	51,6 (31,0–58,0)**
	–	47,6 (37,8–57)	25,4 (21–25,9)	35,9 (27,3–38)	33,0 (18,4–35,0)**
Ферритин, нг/мл	+	152,8 (68,2–218,0)	171,6 ^{*1 и 2} (63,5–331,0)	165,0 (106,0–283,0)	71,4 ^{*1 и 4; 2 и 4} (40,4–77,0)
	–	124,0 (78,5–175,0)	229,5 ^{*1 и 2} (153,0–309,0)	136,8 ^{*2 и 3} (112,0–169,0)	65,9 ^{*1 и 4; 2 и 4} (93,0–160,0)
Церулоплазмин, мг/л	+	429,0** (311,0–731,0)	208,0 ^{*1 и 2} (127,0–264,0)	117,0 ^{*1 и 3} (40,0–335,0)	59,0 ^{*1 и 4} (40,0–216,0)**
	–	206,0** (122,0–263,0)	204,0 (119,0–252,0)	118,0 ^{*1 и 3} (40,0–248,0)	40,0 ^{*1 и 4} (40,0–80,0)**
Гаптоглобин, мг/дл	+	148,1 (88,0–257,0)	55,6 ^{*1 и 2} (43,5–75,0)	112,4 ^{*1 и 3; 2 и 3} (83,0–168,0)	114,9 ^{*1 и 4; 2 и 4} (97,0–120,0)
	–	102,4 (79,7–161,0)	48,2 ^{*1 и 2} (38,9–115,0)	87,9 ^{*1 и 3; 2 и 3} (76,0–107,0)	90,4 ^{*1 и 4; 2 и 4} (76,0–98,4)

* – $p < 0,05$ на разных сроках лечения; ** – $p < 0,05$ в зависимости от МО.

Обращали на себя внимание достоверно более высокие медианные концентрации сывороточного церулоплазмينا перед началом терапии и в периоде наблюдения у больных, у которых имело место улучшение морфологической картины ткани печени. Также у достигших МО пациентов через полгода после завершения терапии статистически значимо были ниже показатели ОЖСС и трансферрина сыворотки крови, а КНТ железом — достоверно выше по сравнению с группой больных, у которых прослеживалась отрицательная морфологическая динамика. Сывороточные железо, ферритин и гаптоглобин статистически значимо в зависимости от наличия или отсутствия морфологического ответа не изменялись.

Обсуждение результатов

Как и ожидалось, на фоне комбинированной противовирусной терапии прослеживалось значительное снижение концентраций показателей, характеризующих метаболизм железа, за исключением ОЖСС. Данное наблюдение в целом характеризовало нормальное насыщение сыворотки крови железом больных ХГС как до лечения, так и в процессе наблюдения, при этом известно, что до терапии железо и ферритин сыворотки, как правило, превышают референтные величины у большинства больных ХГС [3, 6]. Это позволило предположить, что увеличение содержания железа в крови происходило в первую очередь за счет свободного, несвязанного с белками плазмы микроэлемента, необходимого для участия в противовирусном ответе на HCV-инфекцию [3, 14, 15]. Значительное снижение к концу лечения и стабильно низкие показатели сывороточных церулоплазмينا и трансферрина в периоде наблюдения характеризовали угнетение общей белково-синтетической функции организма на фоне лечения ПИНФ. Пик изменений в белковом обмене, вероятно, приходился на середину лечения, что находило отражение в максимальном снижении в этот период синтезируемого в печени гаптоглобина. Нарастание к 24-й неделе наблюдения в сыворотке крови ферритина наблюдалось только у мужчин и коррелировало с началом снижения железа. Вероятно, данный белок связывал избыток микроэлемента, который наблюдался до лечения.

При анализе параметров, характеризующих метаболизм железа в зависимости от активности сывороточных трансаминаз, также были получены статистически значимые результаты. Более низкие показатели ОЖСС и трансферрина сыворотки крови у пациентов, имевших нормальную активность АЛТ к 72-й неделе мониторинга лечения, отражали большую насыщенность организма железом, чем у больных, активность АЛТ которых превышала референтные значения. Это, в частности,

согласуется с экспериментальными данными и клиническими результатами, полученными в наших недавних исследованиях, особенно если учитывать прямую корреляционную взаимосвязь УВО и активности сывороточных трансаминаз [3, 14, 15]. Кроме того, увеличение активности АЛТ и АСТ на этапах мониторинга лечения происходило на фоне нарастания концентрации ферритина крови, что дает возможность рассматривать изменения содержания данного белка как один из показателей, указывающих на угнетение компенсаторных возможностей организма в ответе на HCV-инфекцию и, возможно, на неэффективность противовирусного лечения.

Кроме того, установлены интересные закономерности и при анализе лабораторных характеристик обмена железа в зависимости от УВО. Современная комбинированная терапия ХГС сопровождалась снижением содержания сывороточных железа, трансферрина, ферритина, гаптоглобина, церулоплазмينا и ОЖСС независимо от ответа на лечение, тем не менее, УВО прямо коррелировал с более высокими уровнями железа и церулоплазмينا сыворотки крови до терапии, на ее фоне и в процессе наблюдения. В конце курса терапии и через полгода после его завершения пациенты, достигшие УВО, имели более низкие показатели ОЖСС и трансферрина сыворотки по сравнению с больными, не ответившими на терапию, что косвенно указывало на большую насыщенность крови железом у пациентов, результатом противовирусного лечения которых явился УВО.

В зависимости от динамики морфологических изменений были получены схожие результаты. Снижение ОЖСС и сывороточного трансферрина, а также нарастание КНТ железом косвенно отражали большую насыщенность крови железом у пациентов, достигших морфологического ответа. При этом стоит отметить, что все изменения данных показателей происходили в пределах референтных величин. Кроме того, определено, что медианные концентрации церулоплазмينا сыворотки перед началом лечения и в периоде наблюдения прямо коррелировали с более мягкими морфологическими изменениями в ткани печени. Это также косвенно согласуется с результатами недавних исследований [3, 14, 15].

Литература:

1. Гусев Д.А. Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Д.А. Гусев. — СПб., 2006. — 46 с.
2. Жданов К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб., 2000. — 44 с.
3. Жданов К.В. Характеристика метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С / К.В. Жданов, Д.А. Гусев,

В.С. Чирский и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2009. — №1. — С. 10–17.

4. Кулагина Е.А. Синдром перегрузки железом при хроническом вирусном гепатите С : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Кулагина. — Новосибирск, 2001. — 21 с.

5. Мамаев С.Н. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С / С.Н. Мамаев, Е.А. Лукина, Ч.С. Павлов, А.А. и др. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2003. — Т. 13, №2. — С. 32–37.

6. Deugenier Y. Iron and HCV: the middle age / Y. Deugenier, D. Guyader // Manuscripts of 2nd International Conference on the Management of Patient with Viral Hepatitis. — Paris., 2007. — P. 131–137.

7. Никитин И.Г. Уровень сывороточного железа и результаты интерферонотерапии у больных хроническим гепатитом С / И.Г. Никитин, С.Л. Кузнецов, Г.И. Сторожаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — Т.10, № 3. — С. 32–35.

8. Kageyama F. Successful interferon therapy reverses enhanced hepatic iron accumulation and lipid peroxidation in chronic hepatitis C / F. Kageyama // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, № 4. — P. 1041–1050.

9. Kakizaki S. Histological change after interferon therapy in chronic hepatitis C in view of iron deposition in the liver / S. Kakizaki, H. Takagi, T. Ichikawa et al. // Biol. Trace Elem. Res. — 2000. — Vol. 73, № 2. — P. 151–162

10. Arber N. Elevated serum iron predicts poor response to interferon treatment in patients with chronic HCV infection / N. Arber, M. Moshkowitz, F. Konikoff et al. // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40, № 11. — P. 2431–2433.

11. Pianko S. Hepatic iron concentration does not influence response to therapy with interferon plus ribavirin in chronic HCV infection / S. Pianko, J.G. McHutchison, S.C. Gordon et al. // J. Interferon Cytokine Res. — 2002. — Vol. 22, 4. — P. 483–489.

12. Souza R.M. Effect of iron overload on the severity of liver histologic on the response to interferon and ribavirin therapy of patients with hepatitis C infection / R.M. Souza, L.A. Freitas, A.C. Lira et al. // Braz. Med. Biol. Res. — 2006. — Vol. 39, № 1. — P. 79–83.

13. Shedlofsky S.I. Role of iron in the natural history and clinical course of hepatitis C disease / S.I. Shedlofsky // Hepatogastroenterology. — 1998. — Vol. 45, 20. — P. 349–355.

14. Fillebeen C. Expression of the subgenomic hepatitis C virus replicon alters iron homeostasis in Huh7 cells / C. Fillebeen, M. Muckenthaler, B. Andriopoulos et al. // Hepatol. — 2007. — Vol. 47, № 1. — P. 12–22.

15. Fillebeen C. Iron inactivates the RNA polymerase NS5B and suppresses subgenomic replication of hepatitis C virus / Fillebeen C., A. Rivas-Estilla, M. Bisailon // The Journal of biological chemistry. — 2005. — Vol. 280, № 10. — P. 9049–9057.

16. Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Волжанин, Д.А. Гусев. — СПб. : ИКФ «Фоллиант», 2006. — 192 с.

Контактный телефон: 8(812)3297166 К.В. Козлов.