

УДК: 616.3:616.379-008.64(048)

## НАРУШЕНИЯ СПЕКТРА МИКРО- И МАКРОЭЛЕМЕНТОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

*В.Н. Хворостинка, О.В. Лахно*

Харьковский государственный медицинский университет

### РЕЗЮМЕ

Изучалось содержание биоэлементов крови у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени и взаимосвязи между их концентрациями и системой антиоксидантной защиты. Установлено снижение концентрации калия, натрия, кальция, магния, цинка, железа и повышение уровня меди. Показано, что выраженность расстройств биоэлементного обмена зависит от активности патологического процесса и стадии заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микроэлементы, макроэлементы, хронические гепатиты, циррозы печени

Постановка проблемы в общем виде. Хронические гепатиты (ХГ) и циррозы печени (ЦП) являются следствием большого количества причин, что определяет полиморфизм клинических проявлений и различную выраженность активности процесса в печеночной ткани. За последние годы изучены их новые патогенетические механизмы [1, 5, 6], в частности установлена роль эндотоксина кишечной флоры, высвобождающегося при разрушении бактерий, а также участие иммунокомпетентных клеток в процессах деструкции гепатоцитов [2, 7]. Это послужило основанием для разработки новых методов лечения. Одним из направлений исследований по поиску новых диагностических маркеров ХГ и ЦП может стать изучение у больных с данной патологией биоэлементов крови. Они не только играют важную роль в обеспечении метаболических процессов, характеризуют активность целого ряда ферментов [3, 4], но и определяют состояние системы антиоксидантной защиты и рецепторного аппарата клеток [1, 6]. Кроме того, участие биоэлементов в метаболических процессах зависит также от выполняющих транспортную функцию плазменных белков [1, 2, 4], обмен которых во многом зависит от состояния печени. Именно поэтому изучение биоэлементного состава сыворотки крови больных может стать недостающим звеном в общей цепи патогенеза ХГ и ЦП, а концентрация некоторых микро- и макроэлементов позволит судить об активности и степени выраженности патологического процесса в печени.

Связь с проблемы с важными научными и практическими заданиями. Работа выполнена в рамках научной программы Харьковского государственного медицинского университета «Гастроэнтерология». Является

фрагментом научно-исследовательской работы на кафедре факультетской терапии ХГМУ, посвященной усовершенствованию диагностики и лечению больных хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), № госрегистрации 018U002628.

Анализ последних исследований и публикаций. Современная концепция патогенеза ХГ и ЦП позволяет объяснить нарушения метаболических процессов, иммунного гомеостаза, активацию перекисного окисления липидов у больных [1,2,5,6]. Однако роль и место биоэлементных расстройств до сих пор остается неизученной в полной мере. Также полностью неизвестна взаимосвязь между изменениями макро- и микроэлементного состава крови, биохимическими показателями функции печени, иммунной системой и состоянием антиоксидантной защиты организма [2, 3, 4]. Вероятно, поэтому содержащие биоэлементы препараты пока еще широко не используются в лечении таких пациентов.

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Нами не найдено работ, в которых проведено изучение биоэлементного состава крови в зависимости от степени выраженности патологических изменений в печени при ХГ и ЦП.

Формирование цели статьи. Целью исследования явилось изучение содержания биоэлементов крови у больных ХГ и ЦП, а также взаимосвязей между их концентрациями и системой антиоксидантной защиты организма, показателями иммунитета и рутинными биохимическими маркерами печеночной патологии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 121 больной с ХГ и ЦП, находившийся на лечение в гастроэнтерологическом отделении областной

клинической больницы г. Харькова. Возраст обследованного контингента был от 19 до 65 лет. Для контроля использовали 20 практически здоровых находившихся на обследовании субъектов. Все пациенты ХДЗП были разделены на три группы 1 группа – 35 пациентов с хроническим гепатитом умеренной активности (ХГУА), 2 группа – 34 пациента с хроническим гепатитом выраженной активности (ХГВА) и 3 группа – 52 пациента субкомпенсированным ЦП.

Диагноз ХГ, ЦП, а также степень активности патологического процесса, клинко-лабораторные синдромы устанавливали на основании жалоб пациента, данных анализа, результатов объективного исследования, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Биохимическое обследование включало в себя следующие показатели: общий белок и его фракции, общий билирубин, прямой и непрямой билирубин, аланиновую трансаминазу (АЛТ), аспарагиновую трансаминазу (АСТ), гаммаглутамилтранспептидазу (ГГТП), щелочную фосфатазу (ЩФ) и тимоловую пробу. Состояние системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему защиты (АОСЗ) оценивали по концентрации в сыворотке крови и эритроцитах пациентов малонового диальдегида (МДА), пероксидазы, каталазы, церулоплазмينا. Показатели клеточного иммунитета (В-лимфоциты, Т-лимфоцита и их субпопуляции), определяли с помощью моноклональных антител, а гуморального - посредством изучения концентрации иммуноглобулинов А, G и М по методу Манчини на аппарате «Реагент». Биоэлементный состав крови определяли методом плазменной фотометрии с использованием приборов ПАЖ-1 и «Сатурн», оценивали концентрации калия, натрия, кальция, магния, цинка, железа и меди. Забор крови для исследования проводили натощак утром, на следующий день после поступления пациента в стационар.

Статистическая обработка результатов

исследования была проведена с помощью пакета программ для медико-биологических исследований с применением метода вариационной статистики, корреляционного, дисперсного и дискретно-динамического анализа. Был использован пакет программ, адаптированных для медико-биологических исследований. В работе проведено изучение степени корреляционной зависимости между микро- и макроэлементным составом крови и показателями биохимического, иммунологического исследования, а также состоянием системы ПОЛ и АОСЗ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании больных было установлено, что у большинства из них наблюдались абдоминально-болевой, диспептический и астенический синдромы, у половины пациентов имели место холестатический, энцефалопатический и эндокринный синдромы. При объективном обследовании у большинства больных отмечалось снижение массы тела, гиперемия ладоней, телеангиэктазии, «малиновый» язык, увеличение печени, а иногда и селезенки. У больных ЦП определялись признаки портальной гипертензии.

У всех больных была выявлена различная степень выраженности нарушений функций печени по данным биохимического исследования (табл. 1). Нарушение пигментного обмена характеризовалось достоверным повышением содержания общего и прямого билирубина. Нарушение белкового обмена характеризовалось наличием диспротеинемии, выразившейся достоверным снижением содержания альбуминов и повышением - глобулинов в сыворотке крови. Активность АСТ, АЛТ, а также ГГТП, ЩФ была достоверно повышена у больных при всех вариантах ХДЗП. Наиболее выраженные изменения установлены у больных ХГВА и субкомпенсированным ЦП.

Таблица 1  
Состояние белкового, пигментного, ферментного обменов у больных ХДЗП (M±m)

Показатели	Контрольная группа n=20	ХГУА n=35	ХГВА n=34	ЦП n=52
Общий белок (г/л)	68,7±0,2	85,69±2,2*	71,65±1,25**	73,68±3,45***
Альбумины (%)	56,55±0,98	51,15±2,01*	45,85±0,4**	38,83±0,55***
Глобулины (%)				
Альфа 1	7,69±1,14	6,8±0,86	7,75±0,52**	5,75±1,14***
Альфа 2	8,8±1,98	9,64±1,66	11,61±1,78**	11,43±0,63*
Бета	11,09±0,48	12,42±1,18*	13,6±1,02**	17,84±0,24***
Гамма	14,61±0,44	18,45±1,03*	20,76±2,51**	25,69±0,55***
Тимоловая проба (ЕД.)	2,04±0,01	3,42±0,36*	5,6±4,6**	6,8±3,3***
Билирубин общий (мкмоль/л)	11,76±0,64	17,52±1,86*	23,74±0,43**	34,81±0,6***
Билирубин прямой	4,5±1,13	9,81±1,31*	12,64±0,83**	16,75±0,69***

(мкмоль/л)				
АСТ (ммоль.ч./л)	0,43±0,02	0,77±0,13*	1,03±0,07*	1,16±0,02*
АЛТ (ммоль.ч./л)	0,38±0,001	0,59±0,11	0,88±0,13*	0,8±0,3*
ГГТП (ммоль.ч./л)	1,75±0,19	3,64±0,21*	4,5±3,7*	6,8±1,17***
ЩФ(ЕД.)	0,65±0,15	2,21±1,72*	2,44±2,74**	2,54±2,2***

\*- достоверно при сравнении идентичных показателей каждой группы с контролем, (p< 0,05),

\*\* - достоверно между идентичными показателями у больных ХГУА и ХГВА, (p< 0,05),

\*\*\* - достоверно между идентичными показателями у больных ХГВА и субкомпенсированным ЦП, (p< 0,05)

У больных ХГ и субкомпенсированным ЦП обнаруживалось нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунитета (табл. 2). Выявлено достоверное снижение в крови содержания Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов А, G, а также тенденцию к достоверному повышению содержания Т-хелперов и снижению Т-супрессоров. Наиболее выраженные нарушения иммунологи-

ческого статуса наблюдались у больных ХГВА, ЦП и умеренные - у больных ХГУА.

При исследовании биоэлементов сыворотки крови у больных ХГУА отмечалось достоверное снижение содержания калия, натрия, магния, цинка, железа, тенденция к снижению кальция и достоверное увеличение меди (табл. 3).

Таблица 2

**Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных хроническими гепатитами и циррозами печени (M± m)**

Показатели	Контрольная группа n=20	ХГУА N=35	ХГВА n=34	ЦП n=52
Т-лимфоциты (%)	51,55±0,09	38,67±0,23*	35,48±0,88**	30,54±1,72***
В-лимфоциты (%)	24,42±4,70	13,63±0,41*	12,14±3,49**	10,85±0,36***
Т-хелперы (%)	34,75±0,44	36,57±0,66*	45,57±0,78**	49,68±1,53*
Т-супрессоры (%)	16,70±0,18	14,74±1,11*	9,88±0,57**	8,63±2,42*
Иммуноглобулины (г/л)				
А	2,46±0,13	4,71±0,42*	6,08±0,36**	7,48±0,88***
G	14,60±0,09	17,52±0,42*	20,58±1,48**	25,51±1,23***
М	1,22±0,09	2,63±0,71*	3,66±2,17**	4,48±2,14*

\*- достоверно при сравнении идентичных показателей каждой группы с контролем, (p< 0,05),

\*\* - достоверно между идентичными показателями у больных ХГУА и ХГВА, (p< 0,05),

\*\*\* - достоверно между идентичными показателями у больных ХГВА и субкомпенсированным ЦП, (p< 0,05).

Таблица 3

**Биоэлементный состав сыворотки крови у больных хроническими гепатитами и циррозами печени (M±m)**

Показатели	Контрольная группа n=20	ХГУА n=35	ХГВА n=34	ЦП n=52
Калий (ммоль/л)	5,55±0,32	4,35±0,27*	3,34±0,26**	2,67±0,23*
Натрий (ммоль/л)	149,3±1,98	139,4±1,6*	133,2±1,21*	129,85±1,13***
Кальций (ммоль/л)	2,79±0,23	1,72±0,21	1,38±0,16*	0,62±0,18***
Магний (ммоль/л)	2,85±0,18	1,73±0,22*	1,34±0,21*	0,85±0,16*
Цинк (мкмоль/л)	27,5±0,32	24,7±0,31*	21,6±0,31**	19,1±3,61***
Железо (мкмоль/л)	20,9±0,27	18,28±0,24*	17,6±0,25*	15,6±0,33***
Медь (мкмоль/л)	13,8±0,68	19,3±0,72*	19,9±0,43*	15,8±0,34***

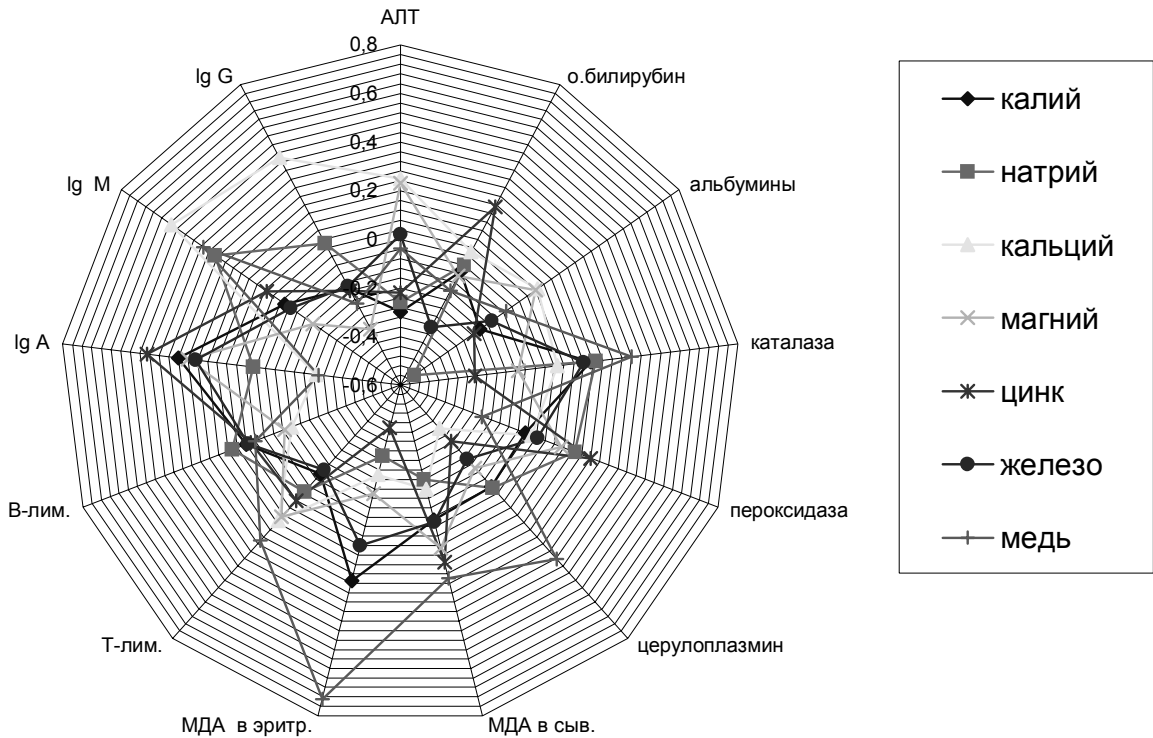
\*- достоверно при сравнении идентичных показателей каждой группы с контролем, (p< 0,05),

\*\* - достоверно между идентичными показателями у больных ХГУА и ХГВА, (p< 0,05),

\*\*\* - достоверно между идентичными показателями у больных ХГВА и субкомпенсированным ЦП, (p< 0,05)

Нами были установлены существенные изменения биоэлементного обмена у больных ХГВА. В разгар заболевания достоверно снижались калий и натрий, что обуславливало водно-электролитные нарушения. Данные таблицы 3 демонстрируют достоверное понижение содержания магния, кальция, цинка, железа и повышение концентрации меди в сыворотке крови, что коррелирует с выра-

женностью патологического процесса в печени и связано с высвобождением микроэлементов из морфологически измененных гепатоцитов. По-видимому, повышение активности процессов ПОЛ в мембранах гепатоцитов играло важную роль в нарушении транспорта биоэлементов.



Наибольшая степень выраженности нарушения биоэлементного обмена наблюдалась у больных субкомпенсированным циррозом печени. Нами обнаружено выраженное снижение содержания калия, натрия, кальция, магния, цинка, железа и меди.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить, что при ХГВА имеет место положительная корреляционная зависи-

мость между калием и пероксидазой ( $r=0,47$ ), натрием и иммуноглобулином М ( $r=0,68$ ), кальцием и пероксидазой ( $r=0,51$ ), цинком и Т-лимфоцитами ( $r=0,83$ ), медью и церулоплазмином ( $r=0,43$ ), медью и В-лимфоцитами ( $r=0,56$ ), а также отрицательная связь между натрием и каталазой ( $r=-0,47$ ) (рис. 1).

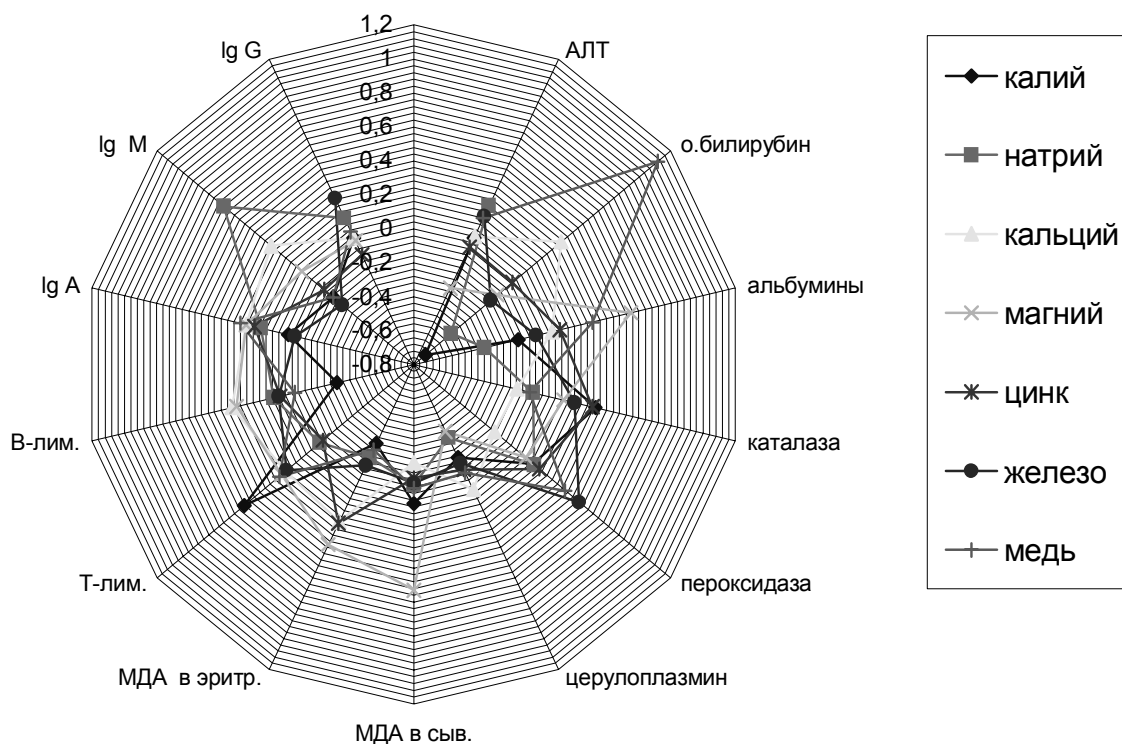
Рис. 1. Корреляционные взаимоотношения микро- и макроэлементов сыворотки крови с биохимическим спектром, активностью ПОЛ и АОС, иммунологической реактивностью у больных ХГВА

При ХГВА выявлено наличие положительной корреляционной связи между кальцием и АЛТ ( $r=0,40$ ), цинком и АЛТ ( $r=0,45$ ), магнием и альбуминами ( $r=0,49$ ), натрием и пероксидазой ( $r=0,43$ ), цинком и МДА в Эритроцитах ( $r=0,44$ ). Показатели железа коррелировали с МДА в эритроцитах ( $r=0,50$ ).

Установлена отрицательная корреляционная связь между кальцием и Т-лимфоцитами ( $r=-0,47$ ), цинком и иммуноглобулином А ( $r=-0,40$ ), калием и иммуноглобулином G ( $r=-0,41$ ), медью и В-лимфоцитами ( $r=-0,51$ ).

У группы больных субкомпенсированным ЦП установлено наличие корреляционная связь между магнием и альбуминами ( $r=$

$0,45$ ), кальцием и иммуноглобулином М ( $r=0,40$ ), натрием и МДА в эритроцитах ( $r=0,41$ ), железом и пероксидазой ( $r=0,49$ ). По-



$0,42$ ), цинком и каталазой ( $r=0,46$ ), магнием и МДА в сыворотке крови ( $r=0,40$ ), цинком и церулоплазмином ( $r=0,45$ ), цинком и МДА в эритроцитах ( $r=0,45$ ), цинком и В-лимфоцитами ( $r=0,48$ ), цинком и иммуноглобулином А ( $r=0,45$ ), цинком и иммуноглобулином G

казатели натрия обратны зависели от общего билирубина ( $r=-0,51$ ), калия от церулоплазмина ( $r=-0,40$ ), кальция от общего билирубина ( $r=-0,47$ ) и магния от иммуноглобулином М ( $r=-0,40$ ) (рис. 2).

Рис. 2. Корреляционные взаимоотношения микро- и макроэлементов сыворотки крови с биохимическим спектром, активностью ПОЛ и АОСЗ, иммунологической реактивностью у больных субкомпенсированным ЦП

Приведенные результаты исследований позволяют думать о многообразных нарушениях функций печени у больных ХГ и ЦП. По-видимому, ослабление иммунной защиты у обследованных пациентов сопровождалось активацией системы ПОЛ и снижением АОСЗ, что вызвало деструкцию мембран гепатоцитов. Нарушения обмена биоэлементов возникали как следствие ухудшения метаболических процессов в гепатоцитах и неспособности макро- и микроэлементов принимать участие в процессе внутриклеточного метаболизма. Данные нашей работы не позволяют определить роль биоэлементных расстройств в патогенезе ХГ и ЦП с позиций первичности или вторичности по отношению к другим видам метаболизма. Тем не менее, установлены определенные закономерности. Содержания меди было значительно повышено на фоне ХГВА, что позволяет связать этот результат с некрозом гепатоцитов и высвобождением меди в кровотоки. В то же са-

мое время при ЦП отмечено снижение уровня меди в крови, которое, вероятнее всего, обусловлено истощением ее внутрипеченочного депо. Нами установлено, что при повышенном содержании меди отмечается снижение концентрации цинка. Определенная в ходе работы взаимосвязь между кальцием и АЛТ, цинком и АЛТ позволяет считать концентрацию этих ионов маркерной для синдрома цитолиза гепатоцитов. Содержание железа коррелировало с уровнем МДА в эритроцитах, равно как и установленная взаимосвязь между концентрацией цинка и МДА в эритроцитах. По-видимому, ХГ и ЦП приводят не только к общему дефициту железа в организме больного, но и нарушают участие этих микроэлементов в эритропоэзе. Мембранные расстройства сопровождалось ухудшением метаболизма калия, натрия и кальция в печеночных клетках, что обуславливало водно-электролитные нарушения.

## **ВЫВОДЫ**

1. ХГ и ЦП сопровождаются нарушениями биоэлементного состава сыворотки крови, которые коррелируют с выраженностью патологического процесса в печени.
2. Нарушения обмена микро-, макроэлементов у больных ХГ и ЦП сопровождаются снижением иммунологической реактивности, активацией процессов ПОЛ и ухудшением биохимических показателей, характеризующих функциональное со-

стояние печени.

Перспективы развития исследований в данном направлении. Проведенная работа может послужить основой для дальнейших углубленных и расширенных исследований роли биоэлементов в патогенезе ХГ и ЦП с определением их места в разработке оптимальных подходов к диагностике и лечению болезней печени.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современная классификация, диагностика и лечение. - Донецк: ООО Лебедь. 2002. 321 с.
2. Гуревич К.Г. // Фарматека. 2001. № 3. С. 45-53.
3. Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М.: МИА. 2003. С.171-202.
4. Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Павлов Ч.С. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2003. Т. 13. № 2. С. 32-37.
5. Lieber Ch.S. // J. Hepatology. 2000. Vol. 32 (Suppl.). P. 113-128.
6. Lok A.S., Heathcote E.J., Hoomagle J.H. // Gastroenterology. 2001. Vol. 120. P. 1828-1853.
7. Seigner B., Pichoud C., Furman P. et al. // Hepatology. 2002. Vol. 44. P. 241-247.

## **ПОРУШЕННЯ СПЕКТРУ МІКРО- І МАКРОЕЛЕМЕНТІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ ТА ЦИРОЗИ ПЕЧІНКИ**

*В.М. Хворостінка, О.В. Лахно*

*Харківський державний медичний університет*

---

### **РЕЗЮМЕ**

Вивчено вміст біоелементів крові та взаємозв'язок між їх концентраціями і системним антиоксидантним захистом у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. Встановлено зниження концентрації калію, натрію, кальцію, магнію, цинку, заліза і підвищення рівня міді. Вираженість порушень біоелементного обміну залежить від активності патологічного процесу і стадії захворювання.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** мікроелементи, макроелементи, хронічні гепатити, цирози печінки

## **BLOOD SERUM MICRO- AND MACROELEMENTS DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AND HEPATIC CIRRHOSIS**

*V.N. Khvorostinka, O.V. Lakhno*

*Khakov State Medical University*

---

### **SUMMARY**

It was investigated blood level of bioelements and the links between their concentrations and antioxidative defense system in patients with chronic diffusive liver diseases. It was determined reduced concentration of potassium, sodium, calcium, magnesium, zinc, iron and increasing level of copper. Bioelemental disorders depended on the pathological process activity and stage of disease.

**KEY WORDS:** chronic hepatitis, liver cirrhosis, macroelements, microelements