

УДК: 616.36-002-008.6

## РАЗВИТИЕ ТКАНЕВОГО АЦИДОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И ЕГО КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Васильева И.И.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»,  
Ростов-на-Дону, e-mail: d\_dontcov@mail.ru

В работе выполнена пункционная биопсия печени и морфогистологическое исследование пунктата у 41 больного хроническим гепатитом С. После проведения биопсии печени определялась величина pH пунктата печени. Параллельно у этих лиц измеряли кислотность кожи в области красной каймы губ. В ходе проведенного исследования было выявлено: у больных хроническим гепатитом С величина pH ткани печени достоверно снижена по сравнению с таковой у лиц с невирусными заболеваниями печени; уровни показателей кислотности печени и кожи красной каймы губ у больных хроническим гепатитом С и другими заболеваниями печени коррелируют между собой; применение у больных хроническим гепатитом С лечебного питания с «зашелачивающими» свойствами обеспечивает, в отличие от традиционной диеты, повышение эффективности проводимой этим лицам противовирусной терапии.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, ацидоз, лечебное питание

## THE DEVELOPMENT OF TISSUE ACIDOSIS, IN THE LIVER OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND ITS CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE

Dontsov D.V., Ambalov Y.M., Vasileva I.I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: d\_dontcov@mail.ru

This work underwent hepatic biopsy and the corresponding morph-histological point in 41 patients with chronic hepatitis C. After a liver biopsy, it was determined an increase in the pH of the liver. In parallel with these individuals they measured the acidity of the skin in the red part of the lip. In the course of study, it was revealed that: in patients with chronic hepatitis C, the majority of the pH of liver tissue was significantly reduced compared with that in patients with non-viral liver disease; the levels of pH indicators of liver and the skin in the red part of the lip in patients with chronic hepatitis C and other liver diseases were correlated; patients with chronic hepatitis C provided with therapeutic nourishment with alkalization properties offers increase in the efficacy of these individuals antiviral therapy.

**Keywords:** chronic hepatitis C, acidosis, therapeutic nourishment

Хронический гепатит С (ХГС), являясь одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний печени, характеризуется выраженной склонностью к затяжному течению и развитию в конечном итоге цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5]. В настоящее время применение комбинированной противовирусной терапии (КПТ) препаратами интерферона альфа-2b и рибавирина позволяет добиться стойкого вирусологического ответа [2, 7, 8], однако, неблагоприятное фоновое состояние больных ХГС уменьшает результативность лечения и способствует формированию нежелательных эффектов проводимой терапии.

Как известно, при хронической HCV-инфекции существенных сдвигов показателей кислотно-основного состояния крови не происходит [4]. Однако кислотность тканей, в том числе и печени, может повышаться [1, 3], что может иметь важное значение в патогенезе ХГС, поскольку оптимальный уровень обмена веществ возможен только тогда, когда концентрация ионов водорода в тканях не претерпевает сколь-нибудь значимых изменений.

**Цель работы:** оценить с клинико-патогенетических позиций роль тканевого ацидоза при ХГС и на основании полученных результатов разработать комплекс лечебных мероприятий, повышающих уровень эффективности проводимой комбинированной противовирусной терапии.

### Материал и методы исследования

Для исследования было взято 167 больных с диагнозом ХГС, подтвержденным методом ИФА, которым было показано проведение КПТ. Исследуемые лица были равнозначны по своим исходным клинико-лабораторным данным и не имели противопоказаний к проведению противовирусной терапии. Критериями включения пациентов в исследование явились:

- 1) наличие в крови суммарных antiHCV, выявленных, как минимум, двукратно в условиях нескольких независимых лабораторий;
- 2) положительный результат детекции РНК HCV в крови;
- 3) срок наблюдения не менее 1 года;
- 4) отсутствие ранее проводимой терапии препаратами рибавирина и ИФНа;
- 5) отсутствие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний, в том числе и других вариантов гепатитов;
- 6) отсутствие аутоиммунной патологии;

7) отсутствие декомпенсации заболевания с развитием цирроза печени. Все пациенты были в возрасте от 22 до 44 лет.

Относительное число мужчин составило 57,5%. Вирусная нагрузка менее  $3 \cdot 10^5$  МЕ/мл была отмечена у 29,9% наблюдавшихся пациентов, от  $3 \cdot 10^5$  МЕ/мл до  $6 \cdot 10^5$  МЕ/мл – у 56,3% и более  $6 \cdot 10^5$  МЕ/мл – у 13,8%. Генотипирование HCV осуществляли методом праймерспецифической ПЦР с использованием тест-систем «Амплисенс HCV генотип» фирмы «Интерлабсервис» (Россия). Генотип 1b HCV регистрировался в 54,5% случаев, 3a – в 29,3%, 2a – в 12,6%. У 6 больных генотип HCV идентифицировать не удалось. Пункционная биопсия печени и соответствующее морфогистологическое исследование пунктата были проведены у 41 больного ХГС. При этом у 8 человек (19,5%) индекс гистологической активности колебался от 1 до 3 баллов, у 24 (58,5%) – от 4 до 7 и у 9 (22,0%) был выше 7 баллов. Индекс фиброза составил у 3 пациентов (7,3%) – 0 баллов, у 24 (58,5%) – 1, у 11 (26,8%) – 2 и у 3 (7,3%) – 3 балла. Специфическая мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов разной степени выраженности отмечалась в каждом третьем пунктате.

Сразу же после проведения биопсии печени определяли величину рН пунктата печени по методу С.В. Федоровича (1974). Параллельно у этих лиц измеряли кислотность кожи в области красной каймы губ. Такие же исследования рН гепатопунктатов и кожи были проведены и у 23 человек, страдавших различными заболеваниями печени невирусной природы, в частности, у 14 – с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом, у 5 – с синдромом Жильбера, у 3 – с первичным склерозирующим холангитом и билиарным циррозом и у одного – с болезнью Вильсона-Коновалова. Измерения величины кислотности проводили на рН-метре А-333 с помощью приспособленных для этой цели стеклянного и хлорсеребряного электродов, имеющих плоскую и каплевидную поверхности.

Всем больным ХГС была назначена КПП. При этом 83 пациента получили рибавирин в сочетании с пегилированными, а 84 – с «короткими»  $\alpha$ -интерферонами.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета StartView, Microsoft Excel. В ряде случаев проводили корреляционный анализ по методу квадратов Пирсона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Как показали проведенные исследования, показатель рН пунктатов печени у больных ХГС оказался достоверно более низким, чем таковой у страдавших невирусными заболеваниями печени, равняясь соответственно  $6,96 \pm 0,05$  и  $7,31 \pm 0,06$  ед. ( $p < 0,001$ ). Как нам представляется, повышение при ХГС кислотности ткани печени может способствовать подавлению функциональной активности лимфоцитов [6], обеспечивающих, как известно, супрессию репликации вируса гепатита С (HCV). Было также установлено, что аналогич-

ным образом изменяется у больных ХГС и кислотность кожи, в частности, в области красной каймы губ. Так, величина рН последней составила  $5,18 \pm 0,06$  ед., что оказалось достоверно ниже чем у здоровых людей –  $5,68 \pm 0,03$  ед., а также страдающих невирусными заболеваниями печени –  $5,59 \pm 0,09$  ед. (в обоих случаях  $p < 0,001$ ). При проведении корреляционного анализа была установлена прямая связь между показателями рН пунктата печени и кожи губ, причем как при ХГС, так и при невирусных заболеваниях печени (соответственно  $r_1 = 0,68$ ;  $p < 0,05$  и  $r_2 = 0,71$ ;  $p < 0,01$ ). Это позволило нам рассматривать рН кожи у больных ХГС как неинвазивный маркер кислотности ткани печени.

Полученные данные позволили сделать предположение, что использование в комплексной терапии больных ХГС лечебных мероприятий, способных нивелировать тканевую ацидоз, т.е. сдвиг рН ткани в кислую сторону, могло бы обеспечить восстановление функциональной активности лимфоцитов и, как следствие, подавление репликации HCV. К числу таковых мы отнесли применение больными ХГС предложенной нами «защелачивающей» диеты, повышающей, как показали проведенные исследования, эффективность как базисной, так и противовирусной терапии. Чтобы оценить влияние разработанного нами лечебного питания на эффективность проводимой КПП, наблюдавшиеся больные ХГС были рандомизированы на три группы. В 1-й из них ( $n = 54$ ) пациентам не рекомендовались какие-либо диетические ограничения, во 2-й ( $n = 56$ ) предлагалась диета №5 по М.И. Певзнеру, в 3-й больные получали предложенное нами лечебное питание, способствующее сдвигу рН ткани в щелочную сторону (Амбалов Ю.М., Васильева И.И., Ткачев А.В., Донцов Д.В. Способ лечебного питания больных хроническим гепатитом С, получающих комплексную противовирусную терапию // Патент РФ №2373952.2009. Бюл. № 33). Для достижения указанного эффекта пациенты, попавшие в 3-ю группу, потребляли продукты с преимущественно «защелачивающими» свойствами, полностью исключив из своего пищевого рациона столовый уксус и содержащие его блюда, и ежедневно принимали 0,25%-й водный раствор цитрата натрия из расчета 100 мл в час в течение 10 часов. При этом через каждые 2 недели пациентам разрешалось допускать некоторые «ослабления» этой диеты в течение 5–7 дней. Соблюдение указанных видов питания предусматривалось на всем протяжении проведения КПП, одного месяца до ее начала и 6 месяцев – после завершения.

При этом у всех наблюдавшихся больных ХГС за месяц до начала проведения КПТ определялся уровень вирусной нагрузки. Удельный вес лиц с количеством в крови HCV менее  $3 \cdot 10^5$  МЕ/мл оказался в сравниваемых группах практически одинаковым, составив соответственно  $29,6 \pm 6,2$ ;  $28,6 \pm 6,0$  и  $31,6 \pm 6,2\%$  (во всех случаях  $p > 0,05$ ). Спустя 4 недели РНК HCV продолжало регистрироваться у всех пациентов. Однако, если число тех, у кого величина вирусной нагрузки не превышала  $3 \cdot 10^5$  МЕ/мл, в первых двух группах практически не изменилось, составив соответственно  $27,8 \pm 6,1$  и  $26,8 \pm 5,9\%$  (в обоих случаях  $p > 0,05$ ), то в 3-й достоверно повысилось, достигнув  $50,9 \pm 6,6\%$  ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты позволили предположить, что применение защелачивающей диеты за месяц до проведения большим ХГС КПТ может способствовать снижению у них вирусной нагрузки, а следовательно, и повышению эффективности последней.

С целью проверки высказанного предположения, всем 167 пациентам, рандомизированным в три группы, была назначена КПТ, которую удалось завершить 148 из них. У 19 (11,4%) указанное лечение было прервано из-за серьезных побочных явлений и субъективных причин финансового плана. Если до начала КПТ РНК HCV регистрировалось в крови у всех больных ХГС, то спустя 4 недели терапии быстрый вирусологический ответ был получен у  $59,2 \pm 6,7\%$  лиц 1-й группы,  $58,9 \pm 6,6\%$  – 2-й и у  $80,7 \pm 5,2\%$  – 3-й. Причем в последнем случае результат оказался достоверно более высоким, чем у пациентов 1-й и 2-й групп (в обоих случаях  $p < 0,05$ ). Выявленная закономерность продолжала сохраняться и спустя 6 месяцев после завершения КПТ. Так, если устойчивый вирусологический ответ был достигнут у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно в  $44,4 \pm 6,8$  и  $44,6 \pm 6,6\%$  случаев, то у получавших разработанную нами диету – в  $75,4 \pm 5,7\%$  ( $p_{1-2} > 0,05$ ;  $p_{1-3}$  и  $p_{2-3} < 0,01$ ).

#### Выводы

Результаты, полученные нами при исследовании 167 больных хронической HCV-

инфекцией, позволяют сделать следующие выводы:

1. У больных ХГС величина рН ткани печени достоверно снижена по сравнению с таковой у лиц с невирусными заболеваниями печени.

2. Уровни показателей кислотности печени и кожи красной каймы губ у больных ХГС и другими заболеваниями печени коррелируют между собой.

3. Применение у больных ХГС лечебного питания с «защелачивающими» свойствами обеспечивает, в отличие от традиционной диеты №5, повышение эффективности проводимой этим лицам КПТ.

#### Список литературы

1. Повышение эффективности комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С / Ю.М. Амбалов, А.В. Ткачев, И.И. Васильева и др. // материалы V науч.-практ. конф. ЮФО. – Краснодар; Сочи, 2010. – С. 18–19.
2. Противовирусная эффективность различных форм интерферона в терапии хронического гепатита С / И.П. Баранова, Л.Н. Афтаева, Л.И. Краснова и др. // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 13–16.
3. Зависимость вирусной нагрузки от характера лечебного питания больных хроническим гепатитом С / И.И. Васильева, В.С. Брусняк, И.О. Халявкина, Н.Н. Алексеева // 63-я итоговая науч. конф. мол. ученых с междунар. участием. – Ростов-на-Дону, 2009. – С. 44–45.
4. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: практ. рук.; пер. с нем. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. – 720 с.
5. Динамика уровней цитокинов сыворотки крови при противовирусной терапии / С.Н. Мамаев, Ш.Р. Рамазанов, А.О. Буеверов и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 2. – С. 28–31.
6. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. – М.: Медицина, 1984. – 432 с.
7. Clinical efficacy and safety of the combination therapy of peginterferon alpha and ribavirin in cirrhotic patients with HCV infection / H.R. Cheong, H.Y. Woo, J. Heo et al. // Korean J. Hepatol. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 38–48.
8. Wong J.B. Estimating the cost-effectiveness of ribavirin and pegylated interferon alfa-2b for chronic hepatitis // Hepatology. – 2000. – № 32. – P. 425.

#### Рецензенты:

Яговкин Э.А., д.м.н., с.н.с., зам. директора Ростовского НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону;

Ермолова Н.В., д.м.н., с.н.с. ФГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 31.05.2011.