

population in 2011-2013. Results of ESSE-RF survey // Cardiovascular therapy and prophylaxis. – 2014. – № 13 (6). – P. 4-11.

7. Rezvantsev M.V., Kuznetsov S.M., Ivanov V.V. Condition and perspective of military // Military Medical Journal. – 2014. – Vol. 335, № 1. – P. 17-25.

8. Federal target program «Prophylaxis and treatment of arterial hypertension in Russian Federation for years 2002–2008» Guidelines. www.e-hypertonia.ru/materials/default.asp.

9. Fisun A.Ya. Medical support of Russian Federation Armed forces: conditions and ways of improvement // Military medical journal. – 2014. – Vol. 335, № 1. – P. 4-17.

9. Chazova I.E., Oshepkova E.V. Results of federal target program on prophylaxis and treatment of arterial hypertension in Russia for years 2002–2012 // Bulletin of Russian academy of medical science. – 2013. – № 2. – P. 4-11.

10. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshepkova E.V. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in Russian patients suffering from arterial hypertension // Cardiology. – 2014. – № 10. – P. 4-12.

11. Guidelines for the management of arterial hypertension 2013 ESH/ESC // European Heart Journal. – 2013. – doi:10.1093/eurheartj/eh151.

Координаты для связи с авторами: Давидович Илья Михайлович – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-38-38-06, e-mail: ilyadavid@rambler.ru; Афонасков Олег Владимирович – д-р мед. наук, заслуженный врач РФ, полковник медицинской службы, главный терапевт медицинского учебно-научного клинического центра им. П.В. Мандрыка МО РФ; Таланов Сергей Владимирович – подполковник медицинской службы, начальник терапевтического отделения ФГКУ «301 военный клинический госпиталь» МО РФ.



УДК 616.36-002-09:616.36-004.4:546.23.002.234

Н.Г. Буйкова, С.С. Рудь, Ю.Г. Ковальский, О.А. Лебедко, Г.Г. Обухова, Г.П. Березина, Л.В. Павлющенко

СОДЕРЖАНИЕ СЕЛЕНА И СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ АЛКОГОЛЬНЫМ ГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: наука@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Изучены содержание селена и процессы свободнорадикального окисления в сыворотке крови у пациентов с острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольного цирроза печени. У исследуемой группы пациентов установлено снижение сывороточного содержания селена (среднее содержание – $75,0 \pm 20,4$ мкг/л). Концентрация селена в плазме осталась практически неизменной после лечения. На фоне снижения содержания селена отмечается активация процессов свободнорадикального окисления в сыворотке крови у данной группы больных. Полученные данные свидетельствуют, что нарушения антиоксидантных параметров в крови пациентов с алкогольной болезнью печени могут быть причиной перекисного повреждения клеток.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, острый алкогольный гепатит, селен, свободнорадикальное окисление.

N.G. Buiakova, S.S. Rud, U.G. Kovalskiy, O.A. Lebedko, G.G. Obukhova, G.P. Berezina, L.V. Pavlyushchenko

CONCENTRATION OF SELENIUM AND FREE RADICAL OXIDATION OF BLOOD IN PATIENTS WITH ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS AT THE BACKGROUND OF ALCOHOL LIVER CIRRHOSIS

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The selenium concentration in blood serum and free radical status were studied in patients with acute-on-chronic liver failure. This patient group had decreased selenium in blood serum (the average value $75,0 \pm 20,4$ mg/l). Plasma concentration of selenium remained unchanged after the withdrawal period. Decrease of selenium is characterized by activation of free radical processes in blood serum of these patients. The findings suggest that disturbance in antioxidant parameters in blood of patients with alcoholic liver disease may be the cause of the peroxidative damage of cells.

Key words: alcoholic liver disease, acute-on-chronic liver failure, selenium, free radical oxidation.

Несмотря на достижения современной гепатологии, смертность от алкогольных поражений печени остается, по-прежнему, высокой, что вызывает серьезную озабоченность специалистов в связи со значительными материальными потерями и снижением качества человеческого потенциала [6]. В то же время многие авторы указывают на несоответствие данных официального учета больных с алкогольассоциированной патологией печени реальной ситуации [5, 1].

В руководстве по алкогольной болезни печени (АБП) Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG) и Американской ассоциации изучения болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) указывается, что эта патология включает в себя три основные формы: стеатоз, острый алкогольный гепатит и цирроз печени [9]. Сложность оценки острого алкогольного гепатита (ОАГ) связана с тем, что он может возникать на любом этапе алкогольной болезни печени. Вариант, при котором наблюдают сочетание ОАГ и существующий алкогольный цирроз (АЦ) печени, называют «острое хроническое повреждение печени» («acute-on-chronic liver failure») [10]. При этом развитие данной формы заболевания значительно усугубляет прогноз, сопровождаясь высокой летальностью и требуя проведения неотложных лечебных мероприятий.

В патогенезе ОАГ имеют значение прямое токсическое воздействие алкоголя и его метаболитов (ацетальдегида, ацетата и др.) на печень и опосредованное в результате множества вызванных патологических реакций, ведущими из которых являются оксидативный стресс. В организме в противовес процессам свободнорадикального окисления существует антиоксидантная система, представленная в первую очередь селено-содержащими ферментами [11, 7].

Основная масса предшествующих работ освещает вопросы, рассматривающие роль селена в условиях вирусного поражения печени [3]. Влияние дефицита селена на заболеваемость и характер течения острого алкогольного гепатита на фоне алкогольного цирроза печени и состояние свободнорадикальной защиты при данной патологии не изучено.

Целью данной работы явилось исследование концентрации селена и активности свободнорадикальных процессов в сыворотке крови у больных с острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольного цирроза печени.

Материалы и методы

В условиях терапевтического отделения МБУЗ «ГКБ № 11» г. Хабаровска были обследованы 33 пациента в возрасте от 23 до 74 лет (средний возраст $50,7 \pm 11,7$ лет, $M \pm SD$) с острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольного цирроза печени 3-5-й стадий, выставленных согласно критериям Американской ассоциации изучения болезней печени [8]. Среди них мужчины составляли 45,5 %. Диагноз цирроз печени подтвержден морфологически (пункционная биопсия) у 8 больных, остальным выставлен на основании наличия признаков диффузного повреждения печени по данным УЗИ, наличия синдрома печеночно-клеточ-

ной недостаточности и инструментально доказанного синдрома портальной гипертензии. Для выявления хронической алкогольной интоксикации использовался опросник GAGE и тест ВОЗ «идентификация расстройств, связанных с употреблением алкоголя».

После клиничко-лабораторного обследования все пациенты получали стандартную базисную терапию. Повторное обследование больных проводилось через 20 дней. Критерием исключения явились больные с хроническими вирусными гепатитами и декомпенсацией хронических заболеваний другой этиологии.

Группу сравнения составили 30 человек (15 мужчин и 15 женщин) в возрасте 20-60 лет (средний возраст – $45,8 \pm 11,7$ лет) без клинических проявлений патологии со стороны гепатобилиарной системы, проживающих совместно с пациентами и одинаково с ними питающихся для исключения разницы в экзогенном поступлении селена.

Уровень селена в сыворотке крови определялся флуориметрическим методом в Центральной научно-исследовательской лаборатории ДВГМУ [4]. Для интегральной оценки свободнорадикальных процессов сыворотки крови использовали метод хемилюминесценции (ХМЛ). Регистрацию ХМЛ осуществляли на люминесцентном спектрометре LS 50B («Perkin Elmer») [2].

Статистическая обработка результатов выполнена стандартными методами вариационной статистики. Вычисляли: средний показатель (M), среднее квадратическое отклонение (SD). Достоверность различий между средними величинами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, определение связи между непараметрическими величинами – методом корреляционного анализа по Спирмену. Полученные данные обрабатывались с использованием программы Microsoft Office Excel 2010, Statistica 6.03. Критический уровень значимости при проверке гипотез – $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных преобладали лица со средним специальным образованием – 39,4 %, больных с высшим образованием было 24,2 %, со средним – 18,2 %, с неоконченным высшим – 3,0 %, с неполным средним – 9,1 %, другое – 6,1 %. Безработными на момент госпитализации были 18,1% пациентов, работающими – 36,4 %, пенсионерами – 36,4 %. Среди обследованных пациентов 39,4 % находились на лечении в стационаре с исследуемой патологией впервые, а 60,6 % ранее уже проходили стационарное лечение. Курящими являлись 75,8 % пациентов соматического стационара.

Потребление алкоголя в контрольной группе составило $10,2 \pm 6,1$ г/день, исследуемой группе – $189,2 \pm 57,2$ г/день до лечения ($p > 0,05$), за время пребывания в клинике пациенты исследуемой группы не употребляли алкоголь.

У обследованных пациентов с острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольного цирроза среднее содержание селена в сыворотке крови составило $75,0 \pm 20,4$ мкг/л, что ниже оптимального значения ($115-130$ мкг/л), и достоверно отличается от соответствующего показателя группы сравнения – $104,2 \pm 10,2$ мкг/л.

При этом у 16 (48,5 %) обследованных выявлена недостаточность селена тяжелой степени.

На фоне лечения алкогольного гепатита не отмечалось улучшение обеспеченности селеном. Так, в исследуемой группе средний уровень селена составил $78,8 \pm 21,2$ мкг/л ($p > 0,05$).

Обнаружена средняя обратная корреляционная связь между концентрацией селена и уровнем биохимических показателей гепатита, таких как аминотрансферазы, щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин и γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), что указывает на связь содержания селена с течением патологического процесса (табл. 1).

раза, в том числе за счет уменьшения перекисной резистентности (Н) в 1,9 раза.

Таблица 2

Показатели хемилюминесценции сыворотки крови у больных с острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольного цирроза печени

Исследуемые группы	Показатели, отн. ед. (M $\pm$ SD)				
	S _{sp}	S _{ind-1}	h	S _{ind-2}	H
Группа сравнения (n=30)	0,126 $\pm$ 0,004	0,274 $\pm$ 0,006	0,123 $\pm$ 0,001	0,143 $\pm$ 0,042	0,188 $\pm$ 0,024
ОАГ на фоне АЦ (n=33)	0,149 $\pm$ 0,022 ($p < 0,05$)	0,398 $\pm$ 0,056 ($p < 0,05$)	0,190 $\pm$ 0,052 ($p < 0,05$)	0,439 $\pm$ 0,071 ($p < 0,01$)	0,361 $\pm$ 0,070 ($p < 0,01$)

Таблица 1

Связь биохимических показателей и клинических характеристик у больных острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольного цирроза печени и содержания селена (Se) по данным коэффициента корреляции (r)

Показатель на момент поступления	Se, мкг/л	
	r	p
АЛТ, ед./л	-0,51	<0,005
АСТ, ед./л	-0,49	<0,005
ЩФ, ед./л	-0,45	<0,005
Общий билирубин, ммоль/л	-0,44	<0,005
ГГТП, ед./л	-0,64	<0,005
Длительность анамнеза АБП	-0,79	<0,05

Представленные в таблице 1 данные коэффициентов корреляции, свидетельствуют об умеренной обратной корреляционной зависимости между длительностью анамнеза алкогольной болезни печени и концентрацией микроэлемента. Также отмечена обратная корреляционная связь между концентрацией селена в сыворотке крови и стадией заболевания ($r_s = -0,80$, $p < 0,05$). Анализ показал, что самый низкий уровень селена сыворотки крови наблюдался при 5-й стадии острого алкогольного гепатита на фоне алкогольного цирроза печени ($54,6 \pm 7,5$ мкг/л), статистически достоверно он отличался при 4-й и 3-й стадиях ($77,2 \pm 6,5$ мкг/л и $84,3 \pm 16,8$ мкг/л соответственно) и максимальным он был в группе сравнения ($104,2 \pm 10,2$ мкг/л).

Концентрация селена в сыворотке крови косвенно отражает активность течения острого алкогольного гепатита и может служить малоинвазивным критерием оценки степени тяжести.

При сравнении ХМЛ-грамм свободнорадикального окисления сыворотки крови больных с острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольного цирроза печени и обследованных группы сравнения (табл. 2) выявлено достоверное усиление процессов свободнорадикального окисления (S_{sp}) на 18,3 % за счет усиления повышения первичного звена перекисного окисления липидов, в пользу чего говорит повышение содержания гидроперекисей липидов (h) на 54,5 % и увеличение скорости образования перекисных радикалов (S_{ind-1}) на 45,3 %.

Активация свободнорадикальных процессов сопровождалась сильным подавлением системы антирадикальной антиоксидантной защиты (S_{ind-2}) – в 3,1

Накопление продуктов свободнорадикального окисления в сыворотке крови на фоне угнетения антирадикальной антиоксидантной защиты указывает о наличии системного оксидативного стресса у больных острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольного цирроза печени.

При проведении корреляционного анализа у больных с острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольного цирроза печени обнаружена отрицательная достоверная связь слабой силы между сывороточным содержанием селена и ХМЛ-показателями: h ($r = -0,31$, $p < 0,05$), S_{ind-1} ($r = -0,24$, $p < 0,05$). Таким образом, полученные нами данные могут свидетельствовать о сопричастности процессов формирования селенового и свободнорадикального статусов у данной группы пациентов.

Низкая концентрация в сыворотке крови селена у больных алкогольным гепатитом, вероятно, объясняется сочетанием неадекватного их алиментарного поступления вследствие эндемического дефицита, а также истощения эндогенных запасов в результате активации процессов свободнорадикального окисления в ткани печени, для чего происходит привлечение микроэлемента, являющегося кофактором антиоксидантной системы. По мере развития процесса, в условиях длительно текущего воспаления, по нашему мнению, происходит истощение запасов селена, что и приводит к их выраженному дефициту у пациентов с алкогольной болезнью печени.

Выводы

1. У обследованных больных с острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольного цирроза печени установлено сниженное содержания селена в сыворотке крови (средняя концентрация составляет $75,0 \pm 20,4$ мкг/л при оптимальном уровне 115-120 мкг/л).

2. У данной группы пациентов регистрируется усиление свободнорадикальных процессов и резкое подавление антирадикальной антиоксидантной системы защиты.

3. Концентрация селена в сыворотке крови у пациентов с острым алкогольным гепатитом на фоне алкогольного цирроза печени зависела от клинического течения заболевания.

Литература

1. Алкоголизм и алкогольные болезни в многопрофильном соматическом стационаре / Н.П. Ванчакова [и др.] // Человек и алкоголь: материалы 3-го междисциплинар. Рос. конгресса. – СПб., 2009. – С. 6-12.
2. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: мет. рек. – СПб., 2000. – С. 198.
3. Виноградов Л.Ф., Мирзоян Ж.А. Регуляция антиоксидантами изменений экскреторной функции печени при вирусном гепатите В // Эксперим. и клин. фармакол. – 2003. – Т. 56, № 5. – С. 50-52.
4. Голубкина Н.А. Флуориметрический метод определения селена // Журнал аналитической химии. – 1995. – Т. 50, № 5. – С. 492-497.
5. Огурцов, П.П. Алкогольная патология в больнице общего профиля / П.П. Огурцов, Н.Ф. Плавунов, В.С. Моисеев // Клин. медицина. – 2003. – № 11. – С. 66-69.
6. Разводовский Ю.Е. Скрининг распространенности алкогольных проблем среди населения // Вопр. наркологии. – 2008. – № 2. – С. 54-65.
7. Шаховская А.К., Гмошинский И.В., Васильев А.В. и др. О применении органической формы селена в питании гастроэнтерологических больных // Экология моря: Сб. науч. тр. – Севастополь, 2000. – № 54. – С. 83-86.
8. Jalan R., Gines P., Olson J.C., et al. Acute-on-chronic liver failure // J. Hepatol. – 2012. – № 57. – P. 1336-1348.
9. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic Liver Disease // Am J Gastroenterol. – 2010. – № 105. – P. 14-32.
10. Sarin S.K., Kumar A., Almeida J.A., et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) // Hepatol. Int. – 2009. – № 3 (1). – P. 269-82.
11. Thomson C.D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review // European Journal of Clinical Nutrition. – 2004. – Vol. 58. – P. 391-402.

Literature

1. Alcohol addiction and alcohol dependent diseases in multi-field somatic welfare institution // People and alcohol: materials of 3rd multi-field Russian congress. – SPb., 2009. – P. 6-12.
2. Arutyunyan A.V., Dubiniba E.E., Zibina N.N. Methods of estimation of free radical peroxidation and antioxidant system: guidelines – SPb., 2000. – P. 198.
3. Vinogradov L.F., Mirzoyan Zh.A. Regulation of excretory function of liver with antioxidative drugs in patients with viral B // Experimental and clinical pharmacology. – 2003. – Vol. 56, № 5. – P. 50-52.
4. Golubkina N.A. Fluorometric method of selenium evaluation // Journal of analytical chemistry. – 1995. – Vol. 50, № 5. – P. 492-497.
5. Ogurtsov P.P. Alcohol dependent pathology in general hospitals // Clinical medicine. – 2003. – № 11. – P. 66-69.
6. Razvodovskiy Yu.E. Screening of alcohol dependent diseases prevalence in population // Narcology issues. – 2008. – № 2. – P. 54-65.
7. Shakhovskaya A.K., Gmoshinskiy I.V., Vasilyev A.V. On organic form of selenium appliance in the diet of patients suffering from diseases targeting gastrointestinal tract // Sea ecology – collection of research papers. – Sevastopol, 2000. – Vol. 54. – P. 83-86.
8. Jalan R., Gines P., Olson J.C., et al. Acute-on-chronic liver failure // J. Hepatol. – 2012. – № 57. – P. 1336-1348.
9. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic Liver Disease // Am J Gastroenterol. – 2010. – № 105. – P. 14-32.
10. Sarin S.K., Kumar A., Almeida J.A., et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) // Hepatol Int. – 2009. – № 3 (1). – P. 269-82.
11. Thomson C.D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review // European Journal of Clinical Nutrition. – 2004. – Vol. 58. – P. 391-402.

Координаты для связи с авторами: Буякова Нина Геннадьевна – аспирант кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ДВГМУ, врач ГКБ № 11, e-mail: isaeva_nina_gnn@mail.ru; Рудь Стелла Самуиловна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ДВГМУ; Ковальский Юрий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии ДВГМУ; Лебедько Ольга Антоновна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ ДВГМУ; Обухова Галина Григорьевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник ЦНИЛ ДВГМУ; Березина Галина Петровна – научный сотрудник ЦНИЛ; Павлющенко Людмила Владимировна – заочный аспирант, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ДВГМУ.

