



О.П. Машко, О.В. Рябоконт

ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗІ ЗМІШАНОЮ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: хронічний гепатит С, змішана криоглобулінемія, окисна модифікація білків.

Ключевые слова: хронический гепатит С, смешанная криоглобулинемия, окислительная модификация белков.

Key words: chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, oxidative modification of protein.

Показано, що у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною криоглобулінемією порушення в системі прооксидантно-антиоксидантного захисту вираженіші, ніж у пацієнтів без супутньої криоглобулінемії: показники альдегідфенілгідрозонів (спонтанної та індукованої) та кетонфенілгідрозонів спонтанної окисної модифікації білків крові вищі за аналогічні показники у хворих без супутньої криоглобулінемії.

Показано, что у больных хроническим гепатитом С со смешанной криоглобулинемией нарушения в системе прооксидантно-антиоксидантной защиты более выражены, чем у пациентов без сопутствующей криоглобулинемии: показатели альдегидфенилгидразонов (спонтанной и индуцированной) и кетонфенилгидразонов спонтанной окислительной модификации белков крови выше аналогичных показателей у больных без сопутствующей криоглобулинемии.

It is shown that in patients with chronic hepatitis C with mixed cryoglobulinemia violations in the system of prooxidant-antioxidant protection is more pronounced than in patients without concomitant cryoglobulinemia: levels of indicators of aldehydphenilhidrazons (spontaneous and induced) and ketonphenilhidrazons (spontaneous oxidative modification of protein) are higher than similar indicators in patients without concomitant cryoglobulinemia.

Широке розповсюдження інфекції вірусу гепатиту С (HCV) серед населення, висока частота хронізації захворювання з формуванням цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, а також різноманіття позапечінкових проявів зумовлює актуальність проблеми хронічного гепатиту С (ХГС). Серед позапечінкових проявів HCV-інфекції змішана криоглобулінемія (КГЕ) виявляється найбільш часто. Згідно з даними сучасної наукової літератури, змішана КГЕ, перш за все II типу, що містить моноклональний компонент IgM з властивостями ревматоїдного фактору, розглядається як специфічний маркер ХГС [1]. Змішані криоглобуліни проявляють себе як імунні комплекси, що зумовлюють розвиток васкуліту дрібних і середніх судин [2]. Клінічними еквівалентами криоглобулінемічного васкуліту у хворих ХГС є пурпура, артралгії, синдром Рейно, гломерулонефрит, периферична полінейропатія [3].

В останні роки активно вивчається роль окисного стресу в патогенезі ХГС. Окисний стрес, що є результатом прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, сприяє розвитку печінкових (стеатозу, фіброзу, цирозу, печінкової енцефалопатії тощо) та позапечінкових ускладнень гепатиту С [4,5]. Механізм стресу при ХГС у першу чергу пов'язаний з імунною відповіддю на наявність вірусу імунокомпетентних клітин, що розпізнають вірусні антигени та продукують активні форми кисню (АФК) [6]. Доведено й безпосередню роль білків HCV у збільшенні мітохондріальної продукції АФК [5]. Через свою високу активність, АФК здатні викликати пошкодження найважливіших біополімерів: нуклеїнових кислот, білків, ліпідів і вуглеводів [7]. Надмірна пероксидація мембранних структур, зумовлена посиленням вироблення АФК, є одним з універсальних механізмів ушкодження і навіть загибелі клітин будь-яких

органів, у тому числі печінки [8]. Багатьма дослідженнями підтверджується, що саме окисна модифікація білків (ОМБ) є первинною в ушкодженні клітинних мембран [7,9–11]. Роль підтримки концентрації АФК на відносно стабільно низькому рівні відводиться багатокomпонентній антиоксидантній системі, що складається з 2 підсистем: ферментативної і неферментативної. Каталаза належить до дуже активних ферментів, характеризується як каталазна, так і пероксидазна активністю [7]. За останні роки багато досліджень [4–6,12] присвячено вивченню стану прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих з хронічною HCV-інфекцією, однак недостатньо дослідженим залишається питання стану цієї системи у хворих зі змішаною КГЕ.

МЕТА РОБОТИ

Виявити особливості змін показників прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих на хронічний гепатит С з наявністю змішаної криоглобулінемії.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 102 хворих на ХГС віком від 20 до 59 років, які проходили обстеження в гепатологічному центрі ЗОІКЛ (42 жінки, 60 чоловіків). Діагноз ХГС встановлено згідно до класифікації хронічних гепатитів (Лос-Анджелес, 1994). Всі пацієнти залучені в дослідження за випадковою ознакою та за інформованою згодою. Спектрофотометричним методом визначали вміст у сироватці крові криоглобулінів, продуктів спонтанної та індукованої ОМБ – альдегідфенілгідрозону (АФГ) та кетонфенілгідрозону (КФГ), активність каталази. Спеціальні методи дослідження проведені в ЦНДЛ ЗДМУ (директор – д. мед. н., проф. А.В. Абрамов). Хворі на ХГС розподілені на групи: I – 68 пацієнтів зі змішаною КГЕ (основна група),



П – 34 особи без КГЕ (група порівняння). Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням стандартного пакету програм «Exel» та «Statistica 6,0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження серед хворих на ХГС зі змішаною КГЕ (I група) у більшості (53 – 77,9%) пацієнтів виявлено клінічні прояви, асоційовані з КГЕ. Найчастіше реєстрували загальну слабкість – у 51 (75%) пацієнтів, артралгії – у 27 (39,7%) осіб, пурпура виявлена під час огляду чи за анамнестичними даними у 21 (30,9%) хворого. Повна триада Мельцера мала місце у 12 (17,7%) пацієнтів. У 10 (14,7%) випадках діагностовано синдром Рейно (ангіоспастична стадія). Периферичну полінейропатію, виявлену під час опитування (скарги на біль, парестезії, судом у кінцівках) або при об'єктивному обстеженні (гіпостезія, помірні трофічні порушення), зареєстровано у 15 (22,1%) хворих I групи. Ознаки ураження нирок (помірна протеїнурія, мікрогематурія) відзначено у 3 (4,4%) пацієнток зі змішаною КГЕ. На відміну від хворих на ХГС з ознаками змішаної КГЕ, у пацієнтів II групи позапечінкові прояви ХГС спостерігали значно рідше. Так, загальна слабкість виявлена у половини пацієнтів II групи, артралгії спостерігали у кожного четвертого хворого на ХГС без супутньої КГЕ. Інших позапечінкових проявів у пацієнтів II групи не зареєстровано.

При дослідженні спонтанної ОМБ, що характеризує ступінь деструкції білкових молекул, у хворих ХГС незалежно від наявності супутньої КГЕ виявлено достовірно ($p < 0,01$) вищі показники як раннього (АФГсп), так і пізнього (КФГсп) її маркерів порівняно з показниками здорових осіб. Порівняльний аналіз кількісного вмісту продуктів спонтанної ОМБ у сироватці крові зареєстрував найвищий вміст АФГсп та КФГсп у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ порівняно не лише зі здоровими особами, але й з пацієнтами II групи ($p < 0,05$). Рівень продуктів індукованої ОМБ (АФГінд та КФГінд), що відображає стан компенсаторних адаптивних механізмів організму, також був значно вищий ($p < 0,01$) у пацієнтів обох груп порівняно зі здоровими особами. У хворих на ХГС зі змішаною КГЕ вміст АФГінд у сироватці крові був найвищим ($p < 0,05$), а вміст КФГінд мав лише тенденцію до підвищення, порівняно з показниками хворих II групи (табл. 1).

Кореляційний аналіз зареєстрував позитивний взаємозв'язок між концентрацією кріоглобулінів у сироватці крові та вмістом продуктів спонтанної ОМБ АФГсп ($r = +0,42$, $p < 0,05$) та КФГсп ($r = +0,32$, $p < 0,05$). Зареєстровано кореляції між тривалістю ХГС з моменту підтвердження діагнозу та кількісним вмістом кріоглобулінів ($r = +0,32$, $p < 0,05$), показниками спонтанної ОМБ АФГсп ($r = +0,46$, $p < 0,05$) та КФГсп ($r = +0,33$, $p < 0,05$).

Вивчення активності каталази в сироватці крові виявило достовірне ($p < 0,05$) підвищення цього показника до $4,78 \pm 0,16$ мкат/г білка у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ, порівняно зі здоровими особами. Проте на відміну від пацієнтів з ознаками змішаної КГЕ, у хворих II групи

активність каталази мала лише тенденцію до підвищення ($p > 0,05$) (табл. 1). Кореляційний аналіз показав негативний зв'язок між концентрацією КГЕ і рівнем активності каталази в сироватці крові ($r = -0,34$, $p < 0,05$).

Таблиця 1

Показники окисної модифікації білків та активності каталази в сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності змішаної КГЕ ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи (n=20)	Хворі на ХГС	
		I група (n=68)	II група (n=34)
АФГсп, опт.од/г білка	$2,04 \pm 0,05$	$2,86 \pm 0,1^*$..	$2,53 \pm 0,13^*$
КФГсп, опт.од/г білка	$0,74 \pm 0,01$	$1,28 \pm 0,04^*$..	$1,07 \pm 0,07^*$
АФГінд, опт.од/г білка	$3,25 \pm 0,03$	$5,4 \pm 0,17^*$..	$4,78 \pm 0,27^*$
КФГінд, опт.од/г білка	$0,85 \pm 0,02$	$1,38 \pm 0,07^*$	$1,32 \pm 0,09^*$
Каталаза, мкат/г білка	$4,27 \pm 0,16$	$4,78 \pm 0,16^*$	$4,64 \pm 0,19$

Примітка: * – різниця достовірна порівняно зі здоровими особами ($p < 0,01$); ** – порівняно з хворими II групи ($p < 0,05$).

Відомо, що в умовах окисного стресу, що розвивається при будь-якому патологічному стані, активні форми кисню впливають передусім на білки плазматичних мембран і мають сильну гістодеструктивну дію [13]. Модифіковані білки та продукти їх фрагментації є надзвичайно реакційно здатними та відіграють роль маркерів ендогенної інтоксикації [9–11, 14]. Збільшення окисдантного напруження в печінці зумовлює активацію зірчастих клітин і посилює фіброгенез. При ХГС і особливо цирозі печінки інтенсивна генерація АФК може бути канцерогенним фактором, призводячи до розвитку гепатоцелюлярного раку [4]. Виявлені у здійсненому дослідженні особливості ОМБ у хворих на ХГС з супутньою змішаною КГЕ свідчать про розвиток у цих пацієнтів вираженого окисного стресу з одночасним зривом компенсаторних можливостей організму, що є несприятливим прогнозом перебігу основного захворювання. Розвиток окисного стресу супроводжується активацією антиоксидантної ферментної системи. Дані медичної літератури щодо особливостей змін активності окремих антиоксидантних ферментів при ХГС досить суперечливі [15–17]. Відомо, що ці ферменти визначають стійкість гепатоцитів до дії вільних радикалів, при дії яких не обов'язково загибель клітин, але реальним є ефект підвищення чутливості клітин до інших пошкоджуючих агентів [18]. Вивчення активності каталази еритроцитів [16] виявило, що на висоті загострення при хронічному гепатиті С має місце підвищення активності цього ферменту, що має компенсаторне значення як прояв захисної реакції організму на утворення надлишкової кількості активних форм кисню в умовах патології [15]. Проте тривалий перебіг захворювання супроводжується виснаженням антиоксидантної системи [6]. За результатами здійсненого дослідження можна говорити саме про компенсаторне підвищення ферментного антиоксидантного захисту у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ в умовах розвитку вираженого окисного стресу. Водночас, виявлений від'ємний кореляційний



зв'язок між концентрацією КГЕ та активністю каталази свідчить про негативний вплив супутньої криоглобулінемії на адаптивні механізми захисту організму.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ХГС зі змішаною криоглобулінемією показники альдегідфенілгідразонів (спонтанної й індукованої) та кетонфенілгідразонів спонтанної окисної модифікації білків крові вище за аналогічні у хворих без супутньої криоглобулінемії.

2. Порушення в системі прооксидантно-антиоксидантного захисту відіграють значну роль у розвитку супутньої змішаної криоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Agnello A.* Hepatitis C virus infection and type II cryoglobulinemia: an immunological perspective / *A. Agnello* // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26. – P. 1375–1379.
2. *Вермель А.Е.* Криоглобулины и криоглобулинемия / *А.Е. Вермель* // *Клиническая медицина*. – 2000. – №12. – С. 14–18.
3. *Игнатова Т.М.* HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия / *Т.М. Игнатова, В.В. Серов, Н.А. Мухин* // *Клин. медицина*. – 2005. – №6. – С. 37–43.
4. *Скворцов В.В.* Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / *В.В. Скворцов* // *Гепатология*. – 2003. – №3. – С. 7–13.
5. *Simula M.P.* Hepatitis C virus-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction: a focus on recent advances in proteomics / *Simula M.P., De Re V.* // *Proteomics Clin Appl.* – 2010. – Vol. 4 (10–11). – P. 782–793.
6. *Мороз Л.В.* Оксидативный стресс у больных хроническим гепатитом С / *Л.В. Мороз, Е.Ф. Шкондина, В.М. Дудник, С.М. Куляс* // *Международный медицинский журнал*. – 2008. – №1. – С. 84–87.
7. *Барабой В.А.* Перекисное окисление и стресс / *В.А. Барабой, Н.Н. Блехман, В.Г. Голотин и др.* – СПб.: Наука, 1992. – 148 с.
8. *Владимиров Ю.А.* Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитие патологических процес сов / *Владимиров Ю.А.* // *Патол. физиология и эксперим. терапия*. – 1989. – №4. – С. 7–19.
9. *Растворов О.А.* Особенности перекисного окисления белков у пациентов с ВИЛ/СНІД-ассоцированным туберкулезом, у порівнянні з хворими на туберкулез і ВИЛ/СНІД / *О.А. Растворов, А.В. Абрамов, І.Ф. Бєленічев та ін.* // *Запорожский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 13, №3. – С. 34–37.
10. *Губский Ю.И.* Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / *Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов и др.* // *Современные проблемы токсикологии*. – 2005. – №3. – С. 20–26.
11. *Дубинина Е.Е.* Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / *Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина* // *Український біохімічний журнал*. – 2008. – Т. 80, №6. – С. 5–18.
12. *Буеверов А. О.* Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / *А.О. Буеверов* // *РЖГГН Материалы VII Российской конференции «Гепатология сегодня»*. – 2002. – №4. – С. 21–25.
13. *Андрейчин М.А.* Показники окислювальної модифікації білків сироватки крові та їх динаміка на фоні лікування імунофаном у хворих на гострий гепатит В / *М.А. Андрейчин, Ю.Ю. Рябоконт* // *Інфекційні хвороби*. – 2006. – №2. – С. 28–31.
14. *Рябов А.Г.* Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / *А.Г. Рябов, Ю.М. Азидов, И.Н. Пасечник и др.* // *Вестник интенсивной терапии*. – 2002. – №4. – С. 4–7.
15. *Коношенко С.В.* Состояние антиоксидантной системы эритроцитов при циррозе печени / *С.В. Коношенко, Н.М. Ёлкина, В.В. Казакова, С.Б. Сейтаджиева* // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2009. – Т. 12, №3 (47). – С. 34–36.
16. *Нагоев Б.С.* Состояние показателей прооксидантной и антиоксидантной системы у больных хроническим гепатитом С / *Б.С. Нагоев, Ж.Л. Боллоева* // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2007. – Т. 19, №3. – С. 107–108.
17. *Данилова Г.В.* Вплив показників прооксидантно-антиоксидантної системи на інтенсивність цирозу при хронічних ураженнях печінки / *Г.В. Данилова, О.М. Матуцук* // *AML XIV*. – 2008. – №1–2. – С. 24–28.
18. *Мансурова Ф.Х.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных с хроническим гепатитом С / *Ф.Х. Мансурова, Х.Ш. Мутихова, С.О. Олимова* // *Клиническая медицина*. – 2005. – №5. – С. 39–42.

Відомості про авторів:

Машко О.П., асистент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Рябоконт О.В., д. мед. н., професор, зав. каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Адреса для листування:

Машко Оксана Павлівна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Тел.: (061) 214 95 24.

Поступила в редакцію 03.05.2012 г.