

В.В. Кубацький

ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ДЕСКВАМОВАНИХ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Шляхом обстеження 30 хворих на хронічний гепатит С (ХГС) встановлено підвищення вмісту циркулюючих десквамованих ендотеліальних клітин (ДЕК) у крові таких осіб, що вказує на наявність у них пошкодження ендотеліальної вистилки судин. Реактивація ХГС призводила до зростання концентрації ДЕК, що можна використати для оцінки активності гепатиту. Вміст циркулюючих ДЕК був вищим у пацієнтів із криоглобулінемією й корелював з активністю аланінамінотрансферази (АлАТ).

Ключові слова: хронічний гепатит С, циркулюючі десквамовані ендотеліоцити, криоглобулінемія.

НСV-інфекція продовжує залишатись найчастішою причиною виникнення хронічних захворювань печінки [1]. Проблема ускладнюється тим, що більшість пацієнтів уперше звертаються за медичною допомогою на пізніх стадіях хвороби. Малосимптомний перебіг ХГС, тривале прогресування з подальшим розвитком термінального ураження печінки, висока частота позапечінкових проявів обумовлюють необхідність вдосконалення існуючих методів діагностики цього захворювання.

Для встановлення ступеня активності та стадії перебігу хронічного гепатиту, згідно рекомендацій, прийнятих на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.), використовують біохімічні та гістологічні критерії. Оскільки морфологічне дослідження біоптатів печінки на сьогодні продовжує залишатись недоступним для широкого впровадження у систему практичної охорони здоров'я, більшість лікарів у повсякденній діяльності користуються біохімічними критеріями, з яких основним є активність АлАТ у сироватці крові [2].

Суттєвим недоліком цього методу є те, що визначення активності ферментів цитолізу, в т.ч. АлАТ, не повною мірою відображає некробіотичний процес у тканині печінки, оскільки характеризує пе-

реважно рівень руйнування гепатоцитів, не висвітлюючи патологічні зміни в мікроциркуляторному руслі. Також слід враховувати наявність серед хворих на ХГС осіб з постійно нормальним рівнем АлАТ (інапарантна форма захворювання), що суттєво утруднює діагностику [1]. Тому значний інтерес для дослідників становить пошук нових шляхів неінвазивної оцінки активності хронічного гепатиту. Зокрема заслуговує уваги визначення у крові вмісту циркулюючих ДЕК, кількісний показник яких використовується для оцінки інфекційних та імунологічних уражень судинної стінки [3].

Метою дослідження була оцінка клініко-патогенетичного значення вмісту циркулюючих ДЕК у крові хворих на ХГС, а також порівняння їх вмісту в пацієнтів з наявністю криоглобулінемії та без неї.

Матеріали і методи

Обстежено 30 хворих на ХГС, з них 21 чоловік (70 %) та 9 жінок (30 %), віком від 17 до 64 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці інфекційних хвороб м. Тернополя. Осіб із супутнім HBV- та ВІЛ-інфікуванням чи соматичними захворюваннями, які б могли призвести до судинних уражень, у дослідження не включали.

Діагноз ХГС встановлювали на підставі клініко-епідеміологічних та лабораторних даних, етіологічне підтвердження здійснювали за допомогою кількарязового виявлення у пацієнтів сумарних антитіл до вірусу ГС (метод ІФА, тест-системи виробництва НВО "Диагностические системы", Росія) і маркерів реплікації (анти-НСVcor IgM і в частини хворих RNA-НСV).

Хворі були поділені на 2 групи відповідно до загальноприйнятих критеріїв [1]: 1-а група включала 14 пацієнтів з латентним перебігом ХГС, 2-а – 16 пацієнтів з реактивацією гепатиту. Контрольну групу склали 10 здорових людей, у яких не виявлено маркерів HCV і HBV.

Кров для дослідження забирали перед початком лікування. Активність АлАТ визначали стандартним колориметрич-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ним методом. Наявність кріоглобулінемії встановлювали спектрофотометричним методом [4].

Кількість циркулюючих ДЕК у руслі крові визначали за методикою Hladovcs, за формулою:

$$\text{ДЕК} = n \times 10^4 / \text{л},$$

де n – число десквамованих ендотеліальних клітин, підрахованих у двох сітках камери Горяєва [5].

Статистичний аналіз цифрових даних проводили з допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel», з використанням критерію Ст'юдента та лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх хворих виявлено підвищення концентрації циркулюючих ДЕК у крові, порівняно з контрольною групою, у пацієнтів з реактивацією ХГС (2-а група) ці показники були вищими, ніж у хворих з латентним перебігом гепатиту (1-а група). Статистично встановлено наявність позитивного зв'язку середньої сили між кількістю циркулюючих ДЕК та активністю АлАТ в обох групах, причому в 2-й групі він був суттєво вищим, ніж в 1-й. Результати вимірювань наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

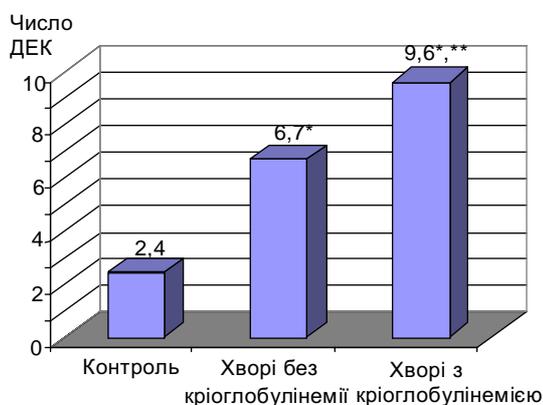
Вміст циркулюючих ДЕК і АлАТ у крові хворих на ХГС ($M \pm m$)

Показник	Здорові люди (контроль), $n=10$	1-а група (ХГС, латентна фаза), $n=14$	2-а група (ХГС, фаза реактивації), $n=16$
АлАТ, ммоль/(л×год)	0,54±0,04	1,24±0,11*	2,75±0,20***
Циркулюючі ДЕК, $10^4/\text{л}$	2,40±0,41	5,07±0,32*	10,63±0,62***
Коефіцієнт кореляції Пірсона, r	-	0,34	0,55

Примітки: * – різниця достовірна ($P < 0,05$) порівняно з нормальними показниками, ** – між показниками 1-ї і 2-ї груп; r – коефіцієнт кореляції між кількістю циркулюючих ДЕК та активністю АлАТ.

Збільшення вмісту ДЕК у крові хворих, ймовірно, спричинене HCV-індукованим ураженням стінки як печінкових гемокапілярів, так, можливо, й інших судин, що підтверджує опубліковані нами раніше дані про розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС [6]. Пошкодження ендотеліального моношару гіпотетично може бути результатом реалізації патогенетичних ланок HCV-інфекції, які включають проходження вірусних часток через ендотеліальний бар'єр [7] та взаємодію імунокомпетентних клітин із судинною стінкою [8]. Проте більш вірогідною причиною є пошкоджуюча дія циркулюючих імунних комплексів, у т.ч. кріоглобулінів [9]. На користь останнього припущення говорять результати визначення циркулюючих ДЕК у крові хворих на ХГС із кріоглобулінемією, яких у нашому дослідженні було 14 (46,7 %). Як показано на малюнку 1, вміст ДЕК у крові пацієнтів з кріоглобулінемією був достовірно вищим, ніж у решти хворих.

Ще однією причиною порушення структурної цілісності внутрішньої вистилки судин в обстежених пацієнтів може бути дія антиендотеліальних антитіл, які часто є у крові хворих на гепатит С та пов'язані із кріоглобулінемією [10].



Мал. 1. Кількість циркулюючих ДЕК ($10^4/\text{л}$) у крові хворих на ХГС з кріоглобулінемією.

Примітки: * – показник достовірності порівняно з контролем, ** – з групою без кріоглобулінемії ($P < 0,05$).

Висновки

- У крові хворих на ХГС реєструється підвищений вміст циркулюючих ДЕК, що вказує на наявність у них пошкодження ендотеліального моношару судинної стінки.
- Концентрація ДЕК зростає у фазу реактивації ХГС та корелює з активністю АлАТ, що можна використати для оцінки активності перебігу гепатиту.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. Вміст циркулюючих ДЕК вищий у пацієнтів з кріоглобулінемією, що підтверджує ймовірну роль імунотоксичного ураження судинної стінки при HCV-інфекції.

Література

1. Малай В.П., Звягинцева Т.Д., Титовський С.П. HCV-інфекція (остра і хронічна): клініко-патогенетическіє і терапевтическіє аспекти. – Київ, 2005. – 292 с.

2. Нове в діагностиці, лікуванні та вторинній профілактиці хронічного гепатиту С: Метод. реком. / Андрейчин М.А., Колесник Ю.М., Рябоконе О.В. – Київ, 2005. – 32 с.

3. Dignat-George F., Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept // Eur. J. Haematol. – 2000. – V. 65, N 4. – P. 215-220.

4. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лабор. дело. – 1989. – № 11. – С. 62-65.

5. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови // Клини. лабор. диагн. – 2001. – № 1. – С. 50-52.

6. Андрейчин М.А., Кубацький В.В. Тромбомодулін і фактор Віллебранда як маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 4. – С. 29-33.

7. Cormier G.E., Durso J.R., Tsamis F. et al. L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus // PNAS. – 2004. – V. 101, N 39. – P. 14067-14072.

8. Rosser G.B., Gores J.G. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications // Gastroenterology. – 1995. – V. 108. – P. 252-275.

9. Naides J.S. Known infectious causes of vasculitis in man // Clev. Clin. J. Med. – 2002. – V. 69, Suppl. 2. – P. 15-19.

10. Cacoub P., Ghillani P., Revelen R. et al. Anti-endothelial cell auto-antibodies in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia // J. Hepatol. – 1999. – V. 31, N 4. – P. 598-603.

RESEARCH OF CIRCULATING DESQUAMATED ENDOTHELIAL CELLS IN BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

V.V. Kubatsky

SUMMARY. The increased level of circulating desquamated endothelial cells (CEC) in blood of 30 patients with chronic hepatitis C has been established, that indicates the presence of vessel endothelial layer damage. Reactivation of chronic hepatitis C promotes the increase of CEC concentration, which can be used for hepatitis activity evaluation. The content of CEC is increased in patients with cryoglobulinemia and it correlates with alaninaminotransferase activity.

Key words: chronic hepatitis C, circulating desquamated endothelial cells, cryoglobulinemia.