

© Литвин К.Ю., Суремченко М.С., Стекленьова Н.І., Шевцова А.І., 2006
УДК 616.36-002-036.1-004-092:577.112.85

К.Ю. Литвин, М.С. Суремченко, Н.І. Стекленьова, А.І. Шевцова

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕЗНАЧЕННЯ І-КИСЛОГО ГЛІКОПРОТЕЇНУ ПРИ ГОСТРИХ, ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ ТА ЦИРОЗАХ ПЕЧІНКИ

Дніпропетровська державна медична академія

Проведено дослідження вмісту АГП у сироватці крові 148 хворих на гострі, хронічні вірусні гепатити та цирози печінки. Виявлена достовірна різниця між вмістом АГП у хворих на ГГА порівняно зі здоровими особами та хворими на гострі гепатити В і С. Також виявлено значне зниження вмісту АГП при станах, що супроводжуються розвитком печінкової недостатності.

Актуальність проблеми вірусних гепатитів - як гострих, так і хронічних - залишається високою. В їх патогенезі та прогресуванні значна роль відводиться імунній системі [1]. Вивчення механізмів, що використовуються гепатотропними вірусами для уникнення імунного контролю з боку організму хазяїна, є важливим для розробки ефективних терапевтичних заходів. На теперішній час накопичено багато даних щодо механізмів дії збудників, які можуть викликати ураження печінки у людини та тварин, а також взаємодії прозапальних і протизапальних цитокинів з наступною реакцією на них організму хазяїна [2]. Сучасні дослідження пов'язані з вивченням біохімічних та імунологічних процесів, які відбуваються в макроорганізмі при гострих і хронічних гепатитах [3].

Провідним клінічним синдромом, що зумовлює тяжкість вірусних гепатитів та прогноз, є інтоксикація. Інтоксикаційний синдром при вірусних гепатитах асоціюється з клінічними ознаками печінкової енцефалопатії та системними проявами (анорексія, диспепсичні прояви, слабкість, гарячка) [4].

Найважливіша антиендотоксична роль в організмі людини належить білкам гострої фази запалення (БГФ), що синтезуються в печінці та виконують транспортно-елімінаційну й детоксикаційну функції [5]. Вміст БГФ сироватки крові є цінним інтегральним діагностичним показником функціонального стану печінки в умовах систем-

ної ендотоксинемії, а також може віддзеркалювати тяжкість, динаміку інфекційного захворювання та ефективності лікування [6].

Одною з найменш вивчених, але дуже важливих, ділянок гострофазової відповідної реакції при вірусних гепатитах є орозомукоїд (б1-кислий глікопротеїн, АГП). Цей глікопротеїн містить 45 % вуглеводів та має дуже високий негативний заряд.

Біологічні функції АГП дуже різноманітні та ще не повністю вивчені. Доведеною є його участь у регулюванні імунних реакцій, захисті від бактерійних інфекцій, стабілізації підвищеної проникності капілярного русла, пригнічення апоптозу клітин і багато інших біологічних процесів [7, 8].

Останнім часом все важливіше значення надають транспортним властивостям АГП. У плазмі крові АГП транспортує позитивно заряджені лікарські речовини, зв'язує стероїди (прогестерон, андростерон, кортизол) та аніонні ліганди (фенобарбітал, ретинол), а також серотонін, мелатонін, гістамін і фактор агрегації тромбоцитів [9, 10]. Але даних про роль цього білка при гострих і хронічних вірусних гепатитах дуже мало, вони суперечливі, не розкрита його участь у патогенезі вірусних гепатитів як з гострим, так і хронічним перебігом.

Метою дослідження було вивчення вмісту АГП у сироватці крові хворих на гострі та хронічні вірусні гепатити залежно від етіології, тяжкості, активності процесу, особливостей перебігу та віку.

Матеріали і методи

Обстежено 148 пацієнтів. Серед них 117 хворих на гострі вірусні гепатити: гепатит А (ГГА) виявлено у 54 (46 %) осіб, гострий гепатит В (ГГВ) – у 51 (44 %), гострий гепатит С (ГГС) - у 11 (10 %). Також обстежено 7 хворих на цироз печінки вірусної етіології, 24 хворих на хронічні вірусні гепатити (ХВГ)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

з різною активністю процесу, серед яких виявлено: ХГС – 7 (29 %), ХГВ – 9 (38 %), ХГ В+С – 8 (33 %). Обстеження хворих на гострі вірусні гепатити проводили в період розпалу захворювання та на початку періоду реконвалесценції. У всіх пацієнтів виключалась супутня патологія. Вік хворих становив від 15 до 54 років. У контрольну групу було включено 25 здорових осіб відповідного віку, які не мали в анамнезі захворювань печінки та гострозапальних явищ на час дослідження з боку інших органів. Верифікацію етіологічного фактору ВГ проводили за методом ІФА з використанням стандартних тест-систем на такі маркери: anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HDV IgG, anti-HCV. Наявність вірусів гепатитів В і С у сироватці крові підтверджували за допомогою ПЛР. Біохімічні дослідження крові включали визначення: активності АлАТ, показників білосинтезуючої функції печінки за вмістом в сироватці крові загального білка та його фракцій – альбумінів і глобулінів; тимолової проби; пігментного обміну. Ступінь ураження паренхіми печінки оцінювали опосередковано за допомогою ультразвукового дослідження. Вміст АГП визначали за методом ракетного електрофорезу в агаровому гелі, що містив моноспецифічну антисироватку. Ідентифікацію білка проводили за утворенням преципітативного піку у формі ракети, а кількісне визначення проводили за виміром площі піку. Статистичну обробку проводили за допомогою ліцензійної прикладної комп'ютерної програми «Statgraf» на ПК Intel Pentium W. Достовірність відмінностей визначали за допомогою критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Вміст АГП достовірно зростає ($P < 0,05$) у хворих на ГГА в період розпалу, не залежно від ступеня тяжкості (табл. 1). Це може бути наслідком прямої цитопатичної дії вірусу та некрозу печінкових клітин, головним чином, унаслідок клітинної імунної відповіді [11]. Проте, при ГГС та ГГВ в період розпалу рівень АГП не підвищувався. У період ранньої реконвалесценції рівень АГП незначно підвищувався ($P > 0,05$) - як у всіх хворих на ГГА, так і у більшості хворих на ГГВ. При затяжно-

му перебігу ГГВ та ГГС рівень АГП залишався незмінним або незначно знижувався, що опосередковано може відображати дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів на користь останніх і призводити до порушення лізису уражених гепатоцитів та елімінації вірусів з розвитком хронічного процесу [12]. При тяжкому ступеню ГГВ з розвитком гострої печінкової недостатності вміст АГП знижувався більше ніж у 2 рази ($P < 0,05-0,01$) вже у ранньому періоді захворювання. Причому вміст АГП при розвитку гострої печінкової недостатності значно знижувався не тільки порівняно з контролем, але й порівняно з неускладненим вірусним гепатитом ($P < 0,01$). Таким чином, значне падіння вмісту цього глікопротеїну можна вважати несприятливою прогностичною ознакою. При гострих вірусних гепатитах не було виявлено достовірного зв'язку між вмістом АГП і вмістом загального білка, альбуміну, білірубину та активністю АлАТ. Не виявлено також достовірної різниці між рівнем АГП у хворих різних вікових груп.

За нашими даними, при хронічних вірусних гепатитах з помірним і високим ступенем активності рівень АГП був вищим, ніж у здорових осіб ($P < 0,05$), і відображав активність запального процесу (табл. 2). За даними літератури, у 60-80 % хворих на ХВГ у сироватці крові підвищується вміст головних прозапальних цитокінів, які посилюють синтез колагену [13]. У деяких дослідженнях виявлено зв'язок між цитокінами та рівнем білків гострої фази запалення, зокрема АГП [14]. Індукторами синтезу АГП є ліпополісахариди грамнегативних бактерій (ЛПС), деякі цитокіни (ІЛ-1в, TNF-б, ІЛ-6 та глюкокортикоїдні гормони. Інші цитокіни (ІЛ-1га, ІЛ-4, ІЛ-10, TGF-б), навпаки, пригнічують синтез цього білка [10, 15, 16]. Враховуючи складність і малодоступність виявлення цитокінів у сироватці крові хворих, можна рекомендувати використовувати показник вмісту АГП для опосередкованого визначення цитокінового профілю.

Таблиця 1

Вміст АГП у сироватці крові хворих на гострі вірусні гепатити ($M \pm m$)

| Хвороба | Період хвороби | |
|--|--------------------------|---|
| | розпал | реконвалесценція |
| ГА (середній і тяжкий ступінь, n=54) | 1,104±0,079 [№] | 1,112±0,081 [№] |
| ГВ (середній і тяжкий ступінь, n=47) у т.ч. хворі із затяжною реконвалесценцією (n=7) | 0,696±0,081 ^І | 0,867±0,076 ^І 0,621±0,068 |
| ГВ, фульмінантний перебіг (n=5) | 0,200±0,068 [№] | |
| ГС, середній ступінь тяжкості (n=11) | 0,642±0,0635 | 0,637±0,0712 |
| Здорові особи (n=25) | 0,680±0,101 | |

Примітки (тут і далі): [№] – достовірна різниця ($P < 0,05-0,01$) порівняно з показниками контрольної групи; [№] – з показниками інших груп хворих; ^І – з фульмінантним перебігом; ^І – із затяжною реконвалесценцією.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Вміст АГП у сироватці крові хворих на хронічні вірусні гепатити та цирози печінки (M±m)

| Хвороба | Вміст АГП у сироватці крові, г/л |
|------------------------------------|----------------------------------|
| ХГВ (n=9) | 0,866±0,088* |
| ХГС (n=7) | 0,869±0,054* |
| ХГ В+С (n=8) | 1,013±0,064* |
| Цирози печінки (класи В і С) (n=7) | 0,100±0,087 ¹ |
| Здорові особи (n=25) | 0,680±0,101 |

Проте, при цирозах печінки класів В й С (за Чайльд-Турко) вміст АГП знижувався в 2,5 разу та більше (P<0,01), а при класі А - суттєво не відрізнявся від норми. Ці дані можуть свідчити про ймовірне залучення цього глікопротеїну до розвитку цирозу печінки та можуть опосередковано відображати його ступінь.

Висновки

1. Встановлено значне підвищення вмісту АГП у сироватці крові хворих на ГГА в період розпалу захворювання порівняно з контролем, незалежно від віку й ступеня тяжкості.

2. Відсутність підвищення рівня АГП на початку реконвалесценції у хворих на гострі ГВ та ГС може свідчити про затягування патологічного процесу.

3. При розвитку печінкової недостатності виявлено значне зниження вмісту АГП у сироватці крові хворих порівняно з контролем і показниками хворих зі звичайним перебігом недуги, що може бути показником несприятливого прогнозу.

4. Виявлене значне зниження вмісту АГП у сироватці крові хворих на цироз печінки В та С класів порівняно з контрольною групою і групою хворих на ХВГ.

Література

1. Ивашкин В.Т., Маммаев С.М., Буеверов А.О. Взаимодействие вирусом гепатита В и С с клетками иммунной системы макроорганизма // Лаб. диагностика. – 2001. – № 7. – С. 45-48.

2. Малов В.А., Пак В.А. Медико-биологические аспекты проблемы интоксикации в инфекционной патологии // Терапевт. архив. – 1992. – № 11. – С. 7-11.

3. Шувалова Е.П., Антонова Т.В. Биохимические аспекты патогенеза вирусных гепатитов // Там же. – 1996. – Т. 68, № 2. – С. 8-10.

4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 860 с.

5. Волчкова Е.В., Пак С.Г., Малов В.А. и др. Динамика уровня белков острой фазы при вирусных поражениях печени // Терапевт. архив. – 2000. – №11. – С. 18-21.

6. Алешкин В.А., Новикова Л.И., Лютов А.Г. и др. Белки острой фазы и их клиническое значение // Клин. медицина. – 1988. – № 8. – С. 39-47.

7. Лютов А.Г., Садыков Р.Ф., Сибиряк С.В. и др. Иммунотропная активность б1-кислого гликопротеина человека // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1992. – № 1. – С. 37-39.

8. Саломатин В.В., Лютов А.Г., Холодов А.Ю. и др. Влияние б1-кислого гликопротеина на реологические показатели крови при экспериментальных термических ожогах // Там же. – 1992. – № 1. – С. 35-37.

9. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктологии. – 1998. – № 5. – С. 13-17.

10. Fournier T., Medjoubi N.N., Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein // Biochim. Biophys. Acta. – 2000. – V. 1448. – P. 157-171.

11. Майер К.-П. Гепатит и его последствия. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 423 с.

12. Буеверов А.О. Иммунологические механизмы повреждения печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктологии. – 1998. – № 5. – С. 19-21.

13. Маммаев С.Н., Шульпекова Ю.О., Лукина А.А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени // Там же. – 2000. – № 5. – С. 30-33.

14. Пухальский А.Л., Шмарина Г.М., Лютов А.Г. и др. б1-кислый гликопротеин обнаруживает in vitro как про-, так и противовоспалительную активность // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2001. – Т. 131, № 5. – С. 564-567.

15. Dinarello C. Interleukin-1// Adv. Pharmacol. – 1994. – V. 25. – P. 21-51.

16. Lucey D.R., Clerics V., Shearer G. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic and inflammatory diseases // Clin. Microbiol. Rev. – 1996. – V. 9, N 4. – P. 532-562.

CLINICAL ANK PATHGENIC RkLE kF B1-ACIK GLYCrPRkTEIN IN ACUTE, CHRkNIC VIRAL HEPATITIS ANK LIVER CIRRHkSIS

K.Yu. Lytvyn, M.S. Suremenko, N.I. Steklenyova, A.I. Shevtsova
SUMMARY. 148 patients with acute and chronic hepatitis and liver cirrhosis were included into the research. During the study performance, the content of AGP in blood serum was measured. The reliable difference between AGP content in the serum of hepatitis A patients and of control group members and viral hepatitis B and C patients was established. Significant reduction of AGP content in conditions of liver deficiency development was also revealed.