

А.М. Бондаренко

**АКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ АНТИПРОТЕАЗУ ХВОРИХ НА
ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ, ЯКІ ВЖИВАЮТЬ НАРКОТИКИ**

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

Наведено дані про динаміку рівня провідних сироваткових інгібіторів протеїназ – α 1-інгібітора протеїназ (α 1-ІП) та α 2-макроглобуліну (α 2-МГ) в крові хворих на парентеральні вірусні моно- та мікст-гепатити (ВГ), які вживають наркотики. Показано, що рівень α 1-ІП має зворотну залежність від ступеня тяжкості перебігу ВГ у наркоспоживачів, а абстиненція зменшує резерв системи інгібіторів протеїназ та може привести до її декомпенсації.

Ферменти відіграють величезну роль у функціонуванні біологічних систем, визначаючи по суті їх життєдіяльність. У тканинах макроорганізму широко представлені ферменти з протеолітичною активністю. Вони виконують провідну роль у регуляції гомеокінезу та визначають активність багатьох систем організму [1, 2]. Особливу роль протеоліз відіграє в процесі запалення, що ініціює універсальний неспецифічний каскадний механізм активації протеолітичних ферментів як локально, так і на системному рівні. Однак надмірна активація протеїназ може привести до ушкодження цієї системи макроорганізму. Еволюція створила механізм регуляції протеолізу у вигляді інгібіторів протеолізу (ІП), який представлений навіть у мікроорганізмів [2]. Тому можна говорити про дві взаємозалежні системи регуляції – систему протеолізу і антипротеазного захисту. ІП умовно можна розділити на тканинні та сироваткові [1]. Основними ІП сироватки є глікопротеїни α 1-ІП і α 2-МГ, які складають 75-80 % α -глобулінової фракції сироватки крові. Синтезуються вони переважно в гепатоцитах і в значно меншому ступені в моноцитах [2]. α 1-ІП на 90 % визначає антитрипсинову активність сироватки крові людини і є найбільш могутнім ІП.

Активність систем протеолізу й антипротеаз і їх роль у патогенезі вірусних гепатитів (ВГ) сьогодні вивчені ще недостатньо повно [1, 3]. Багато дослідників визнають безперечну роль у патогенезі ВГ активації протеолізу та його провідну роль

у процесі лізису гепатоцитів [4-6]. Загальноприйнятим є і використання в терапії ВГ препаратів ІП, таких як контрикал, трасилол, гордокс. Однак питання про дози, режими застосування та ефективність ІП у терапії ВГ залишається і сьогодні досить спірним.

Зараз більшість дослідників в основному вивчають імунологічні ланки патогенезу ВГ, а в питаннях лікування основною стала противірусна терапія [5-8]. Вивчення біохімічних змін у патогенезі і розробка питань патогенетичної терапії ВГ у даний час відійшли на другий план. Додатковим фактором, що поглиблює патогенез ВГ, стало вживання більшістю хворих на парентеральні ВГ (більш ніж 60-70 %) наркотиків. В основному це кустарно виготовлені сурогати опію, що містять крім основних алкалоїдів більше 120 хімічних домішок, багато з яких є токсичними [9]. Тому загально визнаним вважається факт погіршення патогенезу ВГ за рахунок токсичного впливу наркотиків на гепатоцити. Механізм реалізації токсичної дії сурогатів опію на клітини саме біохімічний і реалізується за рахунок різкого додаткового навантаження ксенобіотиками на ферментні системи детоксикації гепатоцитів [9]. Перевантаження цих систем приводить до зниження синтетичної функції клітини, різкої активації протеолізу і лізису гепатоцитів.

Робіт, присвячених вивченню стану системи антипротеазного захисту у хворих на парентеральні ВГ, що вживають наркотики, на сьогодні немає. Тому метою даного дослідження було вивчення рівня основних сироваткових ІП у цієї категорії хворих.

Матеріали і методи

Обстежено 147 осіб, з яких 117 хворі на парентеральні ВГ. З них 85 пацієнтів, що вживали наркотики (основна група), 32 хворих, що не вживали наркотиків (контрольна група), і 30 клінічно здорових донорів (додаткова контрольна

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

група). В основній групі у 24 хворих ВГ перебігав тяжко, у 40 – у середньотяжкій формі і у 21 – у легкій. 4 хворих з основної групи померло (4,7%). У 30,6% пацієнтів зареєстровані гострі ВГ (з урахуванням суперінфекції) і у 69,4% – хронічні. У 74,1% хворих, що вживали наркотики, ВГ перебігали у вигляді мікст-гепатитів (В+С, В+D і В+С+D) і у 25,9% у вигляді моногепатитів В та С. В цій групі було 82 чоловіки і 3 жінки. Вік хворих – від 15 до 42 років. Більше 90% пацієнтів вживали сурогати опію. У 15 хворих перебіг ВГ супроводжувався абстинентним синдромом у гострому періоді.

Основна і контрольна групи були репрезентативні за основними параметрами.

Рівень α 1-ІП і α 2-МГ визначали в сироватці крові за мікрометодом С.В. Русакова, А.В. Кубышкина [10], що є модифікацією методик, розроблених К.Н. Веремеєнко [1]. Для мікрометоду визначення ІП [10] був використаний автоматичний імуноферментний аналізатор (HUMAN, Німеччина) з комп'ютерним інтерфейсом. Дослідження проведені на світлофільтрі з довжиною хвилі 405 нм з використанням референтного світлофільтру (630 нм). Матеріал для аналізу (сироватку крові хворих) відбирали в ранковий час і протягом 1 год. після забору заморожували при температурі мінус 27 °С. Термін збереження зразків не перевищував 2 міс. Проведено динамічне дослідження – у гострому періоді захворювання, у ранній реконвалесценції та перед випискою хворих із стаціонару. Для обробки і статистичного аналізу даних використані методи варіаційної статистики і програмні пакети *Excel* і *Statgrafics for Windows*.

Результати досліджень та їх обговорення

Для аналізу отриманих даних пацієнти усередині груп були розподілені на підгрупи з урахуванням ступеня тяжкості ВГ, етіології (мікст- і моногепатити). Окремо була виділена підгрупа наркозалежних пацієнтів із ВГ з абстинентним синдромом. Виявилось, що у всіх хворих з абстиненцією перебіг ВГ був тяжким.

У гострому періоді ВГ (табл. 1) у пацієнтів цієї підгрупи рівень α 1-ІП вірогідно підвищувався, але не був досить високим, а рівень α 2-МГ навіть був трохи нижче показників у здорових осіб. Однак, вже в період ранньої реконвалесценції рівень α 1-ІП значно підвищувався, перевищуючи показники гострого періоду в цій підгрупі, і майже в 2 рази перевищував рівень у донорів. У періоді реконвалесценції рівень α 1-ІП суттєво знижувався порівняно з попереднім періодом ВГ, але залишався суттєво вище показників у здорових осіб. Необхідно відзначити, що в гострому періоді ВГ у хворих з абстиненцією рівень α 1-ІП практично не підвищувався і був вірогідно нижче рівня інгібітору у хворих основної групи в гострому періоді ВГ. Крім цього, у хворих основної групи в гострому періоді хвороби з украй важким перебігом ВГ і у померлих відзначені низькі рівні як α 1-ІП, так і α 2-МГ.

Іншою була картина у пацієнтів з ВГ, що не вживали наркотиків (контрольна група). Так, у

Таблиця 1

Показники активності системи антипротеазного захисту в пацієнтів з тяжким перебігом парентеральних ВГ ($M \pm m$)

Група хворих	Показники та періоди хвороби	
	α 1-ІП, мкмоль/л	α 2-МГ, мкмоль/л
	гострий період	
Пацієнти з ВГ, які вживали наркотики	57,29±8,35 ^{√,*,**}	2,04±0,25 ^{*,**}
Пацієнти з ВГ, які вживали наркотики, з абстинентним синдромом	41,78±7,99 ^{*,**}	2,14±0,22 ^{*,***}
	період ранньої реконвалесценції	
Пацієнти з ВГ, які вживали наркотики	80,37±8,22 ^{√,**,***}	1,43±0,32 ^{√,**,***,****}
	реконвалесценція	
	68,83±7,88 ^{√,***}	2,10±0,43 ^{****}
	гострий період	
Пацієнти з ВГ, які не вживали наркотики (контрольна група)	109,32±14,70 ^{√,*,**,****}	1,96±0,34
	реконвалесценція	
	79,94±11,26 ^{√,****}	1,79±0,43
Клінічно здорові особи (донори)	41,28±5,74	2,24±0,49

Примітки (тут і далі): [√] – вірогідність розходження між рівнем α 1-ІП і α 2-МГ у донорів і хворих на ВГ ($P < 0,05$); ^{*, **, ***, ****} – між порівнюваними показниками в колонці ($P < 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гострому періоді ВГ рівень α 1-ІП у сироватці крові цих пацієнтів був значно вище, ніж у здорових осіб і пацієнтів основної групи. У періоді реконвалесценції вірогідних відмінностей у рівні α 1-ІП між групами не відзначено.

Аналіз рівня α 2-МГ показав, що в гострому періоді ВГ і періоді реконвалесценції він вірогідно не відрізнявся як усередині груп, так і між основною і контрольною групами. Однак у пацієнтів основної групи в періоді ранньої реконвалесценції відзначене вірогідне зниження рівня α 2-МГ порівняно з таким у донорів і хворих на ВГ основної та контрольної груп в гострому періоді хвороби. У періоді реконвалесценції у хворих на ВГ, що вживали наркотики, рівень α 2-МГ відновлювався і вже не відрізнявся від показників у здорових осіб.

Дані рівня основних сироваткових антипротеаз у хворих з тяжким перебігом мікст- і моногепатитів представлені в таблиці 2.

З наведених даних видно, що при мікст-гепатитах з тяжким перебігом у хворих основної групи в гострому періоді рівень α 1-ІП підвищений і вірогідно підвищується в періоді реконвалесценції, перевищуючи показники у донорів майже в 2 рази. У хворих контрольної групи має місце протилежна картина. Так, рівень α 1-ІП в гострому періоді у них перевищує рівень у донорів майже в 3 рази і майже в 2 рази показники основної групи. У період реконвалесценції відзначається значне

зниження рівня α 1-ІП у контрольній групі порівняно з гострим періодом, але залишається вірогідно вище показників у здорових осіб. Рівень α 1-ІП у гострому періоді при моно-гепатитах у контрольній групі був вірогідно нижче такого при мікст-гепатитах. У періоді реконвалесценції в цій групі хворих вірогідної різниці між рівнем α 1-ІП при мікст- і моно-гепатитах з тяжким перебігом ВГ не виявлено. У пацієнтів основної групи з тяжким перебігом ВГ у стадії реконвалесценції при мікст-гепатитах рівень α 1-ІП був вірогідно вище, ніж при моно-гепатитах.

Аналіз рівня α 2-МГ показав, що в гострому періоді моно-гепатитів в основній і контрольній групах рівень інгібітору був вірогідно нижче показників при мікст-гепатитах і у донорів. Однак тільки у хворих контрольної групи рівень α 2-МГ відновлювався до нормальних величин, а у хворих основної групи він залишався зниженим.

Аналіз показав, що розходження в рівні ІП усередині груп при мікст- і моно-гепатитах при середньотяжкому та легкому перебігу ВГ як в основній, так і в контрольній групах були невірогідними (табл. 3). Тому подальша статистична обробка даних у групах була проведена тільки з урахуванням тяжкості перебігу ВГ. Необхідно відзначити, що рівень α 1-ІП у різні періоди ВГ в групах хворих був вірогідно вище, ніж у здорових осіб. У хворих на ВГ, що вживали наркотики, і у

Таблиця 2

Показники активності системи антипротеазного захисту в пацієнтів з тяжким перебігом мікст- і моногепатитів ($M \pm m$)

ВГ і їх періоди	Показники	
	α 1-ІП, мкмоль/л	α 2-МГ, мкмоль/л
Мікст-гепатити у хворих, які вживали наркотики		
гострий період	64,25±5,24√,*	1,89±0,29***
період ранньої реконвалесценції	67,62±12,32√,***	1,73±0,39
реконвалесценція	78,28±8,25√,*,***,*****	1,78±0,34
Мікст-гепатити (контрольна група)		
гострий період	116,6±8,51√,*,**,***,****	1,94±0,35****
реконвалесценція	61,73±10,31√,**	1,96±0,25
Моно-гепатити у хворих, які вживали наркотики		
гострий період	66,18±8,97√	1,56±0,39√,***,****
реконвалесценція	55,14±7,04√,*****	1,47±0,42√,*
Моно-гепатити (контрольна група)		
гострий період	74,23±11,25√,****	1,47±0,34√,**
реконвалесценція	67,24±8,17√	1,94±0,36*,**
Клінічно здорові особи (донори)	41,28±5,74	2,24±0,49

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Показники активності системи антипротеазного захисту у пацієнтів із середньотяжким і легким перебігом ВГ (M±m)

Критерій	Показники	
	α1-ІП, мкмоль/л	α2-МГ, мкмоль/л
Середньотяжкий перебіг ВГ у хворих, які вживали наркотики гострий період період ранньої реконвалесценції реконвалесценція	60,24±8,85√	1,79±0,32
	54,29±7,97√,*	1,83±0,38
	79,32±15,01√,*	2,02±0,68
Середньотяжкий перебіг ВГ у хворих, які не вживали наркотики (контрольна група) гострий період реконвалесценція	79,94±11,26√	1,94±0,18
	71,73±17,31√	1,79±0,43
Легкий перебіг ВГ у хворих, які вживали наркотики гострий період реконвалесценція	61,34±8,47√	1,92±0,15
	66,01±7,29√	1,82±0,07
Легкий перебіг ВГ у хворих, які не вживали наркотики (контрольна група) гострий період реконвалесценція	61,19±6,58√	1,95±0,21
	66,65±5,24√	2,15±0,16
Клінічно здорові особи (донори)	41,28±5,74	2,24±0,49

контрольній групі рівень α2-МГ як у гострому періоді, так і періоді реконвалесценції вірогідно не відрізнявся від показників у донорів.

Динаміка показників рівня α1-ІП відзначена тільки в основній групі зі середньотяжким перебігом ВГ. Так, у періоді реконвалесценції спостерігалось достовірне підвищення рівня інгібітору порівняно з періодом ранньої реконвалесценції.

Необхідно відзначити, що динаміка рівня α1-ІП у хворих контрольної групи при середньотяжкому перебігу була як у хворих цієї групи з тяжким перебігом ВГ. Однак показники рівня α1-ІП у хворих контрольної групи з тяжким перебігом ВГ були вірогідно вище, ніж у пацієнтів із середньотяжким і легким перебігом хвороби у цій же групі.

Комплексний аналіз даних показав, що при ВГ має місце активація системи антипротеазного захисту, що не суперечить даним літератури [1, 2], тому що інгібітори протеїназ можна віднести до гострофазних білків запалення, рівень яких завжди підвищується при вірусних інфекціях у тканинах макроорганізму [2]. Зміна рівня α2-МГ у групах була незначною. Деяке зниження рівня α2-МГ, можливо пов'язане з тим, що він є другорядним у системі антипротеаз, а пріоритетним є синтез основного інгібітору – α1-ІП [2]. Найбільш значимою була зміна

рівня α1-ІП. Істотні його зміни відзначені у хворих з тяжким перебігом ВГ. Причому динаміка рівня α1-ІП у хворих основної і контрольної груп при тяжкому перебігу ВГ кардинально відрізнялась. Невисокий рівень α1-ІП при крайньому і фульмінантному перебігу ВГ можна пояснити масивністю некрозів гепатоцитів у наркоспоживачів з ВГ. Місце синтезу α1-ІП – печінка, а при масивному ураженні органа природно страждає його синтетична функція. Кожна система має свій резерв і межу компенсаторних можливостей. Системи протеолізу і антипротеазного захисту в нормі знаходяться в стані рівноваги й по своїй суті складають єдину систему, що є одною з ведучих ланок регуляції гомеокінезу. Однак при надмірній активації протеолізу вичерпується спочатку основний, а потім і резервний запас інгібіторів. Резерв можна поновити тільки синтезом інгібіторів, але в зазначеному випадку це неможливо через масивність ушкодження гепатоцитів, особливо на тлі додаткового токсичного ушкодження їх компонентами сурогатів опію, а також збільшення метаболічного навантаження на гепатоцити при зриві адаптаційних реакцій у випадку розвитку абстиненції [9, 11]. Наявність абстиненції приводила до клініко-біохімічного погіршення перебігу ВГ. У таких пацієнтів відзначені

невисокі і найнижчі показники рівня $\alpha 1$ -ІП, що свідчить про декомпенсацію в регуляції гомеокінезу та активності адаптивних систем. Розвиток абстиненції приводить до додаткового навантаження на систему адаптації, що також функціонує на межі компенсаторних можливостей [11]. Це може привести до декомпенсації регуляції гомеокінезу, що виявляється різкою активацією протеолізу і декомпенсацією антипротеазної системи. Ці дані підтверджуються клінічним матеріалом. Абстиненція не тільки погіршувала перебіг ВГ, але і привела до смерті.

У контрольній групі в гострому періоді ВГ з тяжким перебігом рівень $\alpha 1$ -ІП був досить високим, що свідчить про великі резервні можливості системи антипротеаз у хворих, які не вживають наркотики.

Вищенаведене пояснює динаміку рівня ІП при ВГ у стадії ранньої реконвалесценції і реконвалесценції. Дійсно, клінічне поліпшення пов'язане зі зниженням рівня лізису гепатоцитів і відновленням детоксикаційної та синтетичної функцій печінки. Отже, знижується активність протеолізу і відновлюється синтез інгібіторів протеїназ у печінці, поповнюючи резерв системи антипротеазного захисту. У періоді ранньої реконвалесценції і власне реконвалесценції при тяжкому перебігу ВГ в основній групі відзначається значний ріст рівня $\alpha 1$ -ІП у крові, що пов'язано з необхідністю компенсувати високу активність протеїназ. У хворих контрольної групи в періоді реконвалесценції підвищений рівень $\alpha 1$ -ІП, навпаки, знижувався. У даному випадку це також закономірно і відповідає динаміці рівня $\alpha 1$ -ІП при будь-якому запальному процесі [2].

Висновки

1. При ВГ у наркоспоживачів має місце активація системи антипротеаз.
2. У гострому періоді тяжкого ВГ у хворих, що вживають наркотики, активність антипротеазної системи незначна і підвищується в періоді реконвалесценції. У хворих контрольної групи динаміка рівня $\alpha 1$ -ІП має зворотну залежність.
3. Рівень $\alpha 1$ -ІП має зворотну залежність зі ступенем тяжкості перебігу ВГ у хворих, що вживають наркотики.
4. Абстиненція знижує резерв системи інгібіторів протеолізу і може привести до її декомпенсації.
5. Рівень сироваткового $\alpha 2$ -МГ при ВГ не має істотної динаміки.

Література

1. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеоліз в нормі и при патологии. – Киев: Здоров'я, 1988. – 200 с.
2. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы, новые области применения в клинике // Врачеб. дело. – 1994. – № 1. – С. 8-13.
3. Калагина Л.С. Динамика трипсина в крови у детей при вирусном гепатите А // Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии: Матер. науч.-практ. конф. – Харьков, 2003. – С. 95-97.
4. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэотар-Мед, 2001. – 424 с.
5. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – Изд. 2-е. – СПб: Теза, 1998. – 332 с.
6. Sherlock Sh. Diseases of the liver and biliary system. – 8th ed. – Oxford: Blackwell Sci. Publication, 1993. – 749 p.
7. Жмуровская Л.С. Клинико-лабораторные и иммунологические особенности острых гепатитов В, С и манифестной формы микст-гепатита В+С у инъекционных наркопотребителей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2002. – 25 с.
8. Самонина С.В. Клинические особенности и эффективность иммуномодулирующей терапии вирусного гепатита С у подростков, употребляющих наркотические вещества: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 24 с.
9. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. Наркотики. – М.: Триада-Х, 2000. – 206 с.
10. Русаков С.В., Кубышкин А.В. Микрометод определения в крови α_1 -ингибитора протеиназ и α_2 -макроглобулина // Клин. лаб. диагностика. – 1995. – № 1. – С. 8-10.
11. Мясников Н.К. Патогенетическая фармакотерапия острой фазы абстинентного синдрома при опийной наркомании // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 3. – С. 48-49.

ACTIVITY OF SYSTEM OF ANTIPROTEASES IN THE PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS, USING KRUGS

A.M. Bondarenko

SUMMARY. The data on dynamics of a level of basic serum inhibitors of proteinases – a1-inhibitor of proteinases (a1-IP) and a2-macroglobulin (a2-MG) in blood of the patients with parenteral viral mono- and mixed-hepatitis, using drugs, are given in the article. It is shown, that the level of a1-IP is in an inverse dependence on a degree of current severity of parenteral viral hepatitis in the patients using drugs and abstinence reduces a reserve of the system of inhibitors of proteases and can cause its decompensation.