

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Козько В.М., Юрко К.В., Соломенник Г.О., Адейємі А.А., 2015
УДК 616.98-097:578.828.6:611.018.54

В.М. Козько, К.В. Юрко, Г.О. Соломенник, А.А. Адейємі

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ХГС І КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ХГС

Національний медичний університет, м. Харків

Визначено вміст С-реактивного білка (СРБ) у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. Дослідження СРБ проведено у 107 хворих, з них хворих на ХГС – 36, ВІЛ-інфекцію – 35, ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – 36. Встановлено достовірне підвищення вмісту СРБ у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($p < 0,001$). У ВІЛ-інфікованих осіб і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС не встановлено достовірного зв'язку між вмістом СРБ і клінічною стадією ВІЛ-інфекції ($p > 0,05$). Вміст СРБ у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС з фіброзом печінки був вірогідно вище, ніж у хворих без фіброзу ($p < 0,001$). Виявлено вищий рівень СРБ у пацієнтів із 3а генотипом HCV у хворих на ХГС ($p < 0,05$) і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($p < 0,01$) порівняно з 1b генотипом.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція, ко-інфекція ВІЛ/ХГС, С-реактивний білок.

С-реактивний білок (СРБ) був першим ідентифікованим представником групи так званих «білків гострої фази» (БГФ). Практично всі БГФ є нормальними складовими плазми крові, що мають різні фізико-хімічні властивості. Характерна риса, що об'єднує ці білки в одну групу – збільшення в крові їх концентрації у відповідь на цілий ряд стимулів (інфекційні хвороби, запалення, травма, некроз, пухлинний ріст), що призводять до тканинного пошкодження. Доведено, що підвищення рівня БГФ у крові відбувається за рахунок посилення їх синтезу печінкою з розвитком так званого синдрому системної запальної відповіді [1].

Останнім часом з'являється все більше даних про роль хронічних запальних процесів у патогенезі метаболічного синдрому (МС), інсулінорезистентності (ІР), цукрового діабету (ЦД) і серцево-судинних захворювань (ССЗ). Синтез СРБ запускається і контролюється певними медіаторами, в першу чергу цитокінами. Доведений зв'язок між ІР, рівнями інтерлейкінів (ІЛ)-1, ІЛ-6 і СРБ. Активовані цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлин (ФНП)- α) підсилюють продукцію глюкокортикоїдів,

зумовлюють лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, підвищення температури тіла, зниження концентрації заліза і цинку в сироватці крові. На відміну від короткоживучих цитокінів (для яких характерні добові коливання) вміст СРБ досить стабільний завдяки його відносно тривалому періоду напіввиведення з організму [1, 2].

СРБ є вторинним регулятором синдрому системної запальної відповіді та імуномодулятором, який активує функцію клітин пухкої сполучної тканини, клітин ретикулоендотеліальної системи, а також клітин, які реалізують реакції вродженого імунітету шляхом посилення постачання їх субстратом для отримання енергії (синтезу АТФ) насиченими і ненасиченими жирними кислотами. Після секреції СРБ, маючи спорідненість до фосфоліпідів, зв'язується з ліпопротеїнами дуже низької щільності і циркулює з ними в плазмі крові та міжклітинному середовищі. Більшість лікарів і науковців розглядають СРБ як маркер запалення. Запускаючи комплемент, адгезію, хемотаксис, фагоцитоз, модулюючи активність імунокомпетентних клітин і тромбоцитів СРБ фактично здійснює зв'язок між різними ланками запального процесу [3, 4].

СРБ синтезується в основному в печінці, хоча встановлено, що цей білок можуть синтезувати нейрони, клітини нирок, моноцити, лімфоцити і макрофаги альвеол. СРБ може синтезуватися атеросклеротичними бляшками, так як рівень СРБ в них значно вище, ніж в оточуючих тканинах. Ендотеліюцити аорти людини не тільки містять мРНК СРБ, але синтезують і секретують СРБ. мРНК СРБ знайдена також і в адипоцитах людини [5].

Низкою досліджень підтверджено, що підвищений рівень СРБ пов'язаний з ризиком розвитку ЦД. Збільшення базового рівня СРБ стимулює «патологічне» фосфорилування субстрату рецептора інсуліну та призводить до ІР і гіперглікемії. Відбувається глікозування аполіпопротеїну В у складі ліпопротеїнів низької щільності, прогресування запалення в судинах, гіперліпідемія та атерогенез. Таким чином, при ЦД 2 типу збільшення СРБ є основною причиною

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гіперглікемії та відповідно ІР. Відомо, що при ЦД 2 типу клітини не реагують на інсулін через порушення передачі сигналу від інсуліну, який проходить через трансмембранний інсуліновий рецептор і від нього до субстрату інсулінового рецептора. Підвищений рівень СРБ порушує передачу цього сигналу, в результаті чого знижується чутливість до інсуліну. При визначенні СРБ і глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) у 454 пацієнтів протягом 21 місяця, у 128 осіб (28 %) відбулося 166 судинних подій (інфаркт міокарду, аортокоронарне шунтування, інсульт, смерть). Статистичний аналіз показав, що у пацієнтів з рівнем СРБ вище 4,4 мг/л і HbA1C більше ніж 6,2 % найвищий ризик указаних патологій [6]. Так, В.В. Вельков (2008) доводить, що поєднане дослідження базового рівня HbA1C і СРБ свідчить про реальні показники гіперглікемії, тяжкість гіперліпідемії, запальні захворювання, які призводять до судинних ускладнень, тяжкість серцево-судинних ускладнень [3]. Інсулін має значну протизапальну дію, пригнічує синтез СРБ [7].

З роками у хворих з МС і ІР збільшуються сироваткові концентрації СРБ. Базова концентрація СРБ – це його рівень у практично здорових осіб. Вимірювання базового рівня СРБ має прогностичне значення, яке дозволяє оцінити ступінь ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). У цілому СРБ – це незалежний предиктор МС і ССЗ. За рекомендаціями американської кардіологічної асоціації визначено такі критерії оцінки співвідношення рівня СРБ і кардіоваскулярного ризику: <1 мг/л – ризик низький, 1-3 мг/л – ризик середній, >3 мг/л – ризик високий. Рівень СРБ від 3 до 10 мг/л – це ознака запального процесу, що має млявий перебіг та пов'язаний з високим ризиком ССЗ [8].

Нами встановлено, що у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС спостерігаються порушення ліпідного обміну, а саме підвищення у сироватці крові вмісту тригліцеридів, коефіцієнту атерогенності (КА), ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів дуже низької щільності і зменшення ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [9]. Таким чином, враховуючи виявлені порушення ліпідного обміну, ми вирішили визначити вміст СРБ у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, що допоможе прогнозувати ризик серцево-судинних порушень у досліджених пацієнтів.

Пацієнти і методи

Дослідження за темою роботи проводилися на кафедрі інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, розташованої на базі Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова, та в Харківському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом.

У дослідження включено 107 хворих, з них 35 ВІЛ-інфікованих осіб, 36 хворих на ХГС і 36 – на ко-інфекцію

ВІЛ/ХГС. Вік хворих коливався від 20 до 63 років. 29 хворим на ХГС і 24 хворим на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС проводили оцінку стану печінки за системою Fibromax (Fibrotest). F0 діагностовано у 9, F1 – у 13, F2 – у 3, F3 – у 2, F4 – у 2 хворих на ХГС. У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС F0 діагностовано у 8, F1 – у 9, F2 – у 2, F3 – у 3, F4 – у 2 пацієнтів. Генотипування вірусу гепатиту С (HCV) проводилося 67 пацієнтам: 33 хворим на ХГС і 34 на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. 1b генотип HCV виявлено у 20 хворих (60,6 %) на ХГС, а 3a – у 13 хворих (39,4). У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС 1b генотип HCV діагностовано в 14 випадках (41,2 %), а 3a – у 20 (58,8 %).

Клінічну стадію ВІЛ-інфекції у усіх досліджених пацієнтів установлювали згідно з клінічною класифікацією стадій ВІЛ-інфекції у дорослих і підлітків (ВОЗ, 2006 р.). 2-гу клінічну стадію (кл. ст.) ВІЛ-інфекції встановлено в 11 ВІЛ-інфікованих осіб і 11 хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, 3-тю кл. ст. – у 13 і 13, 4-ту кл. ст. – у 11 і 12 пацієнтів відповідно.

Групу порівняння склали 32 практично здорові особи, які були співвідносні за віком і статтю з хворими досліджуваних груп. Зразки сироватки крові для досліджень були взяті з інформованої згоди пацієнтів. Дослідження проводилися згідно з протоколом № 5 засідання комісії з питань етики та біоетики ХНМУ від 06.06.12 р.

Дослідження СРБ було проведено імуноферментним методом із використанням набору реагентів фірми "DRG-Diagnostics" (США) на імуноферментному фотокolorиметрі "HUMAREADER" фірми "Human" (Німеччина). Проводили визначення загального холестерину (ЗХ) і ЛПВЩ ферментативно-кolorиметричним методом на біохімічному аналізаторі BS-300M фірми «Sinnova» з діагностичними наборами фірми "СпайнЛаб" (Іспанія). КА розраховували за формулою: $KA = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$, де КА – коефіцієнт атерогенності, ум. од.; ЗХ – вміст ЗХ у сироватці крові, ммоль/л; ЛПВЩ – вміст ЛПВЩ у сироватці крові, ммоль/л.

Статистична обробка даних проводилася з використанням пакета прикладних програм «Statistica for Windows», 8.0. Використовувалися методи: описової статистики (визначення числових характеристик змінних – середньої арифметичної (M), середньої помилки вибірки (m), визначення достовірності відмінностей (p)), що перевіряються за t-критерієм Стьюдента-Фішера в репрезентативних вибірках, метод кореляційних структур [10].

Результати досліджень та їх обговорення

Дані щодо вмісту СРБ у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС (табл. 1), свідчать, що рівень СРБ був достовірно підвищеним у хворих усіх груп і дорівнював 3,17 мг/л у ВІЛ-інфікованих осіб, 3,87 мг/л у хворих на ХГС і 6,89 мг/л у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, порівняно з контролем – $1,04 \pm 0,24$ мг/л.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

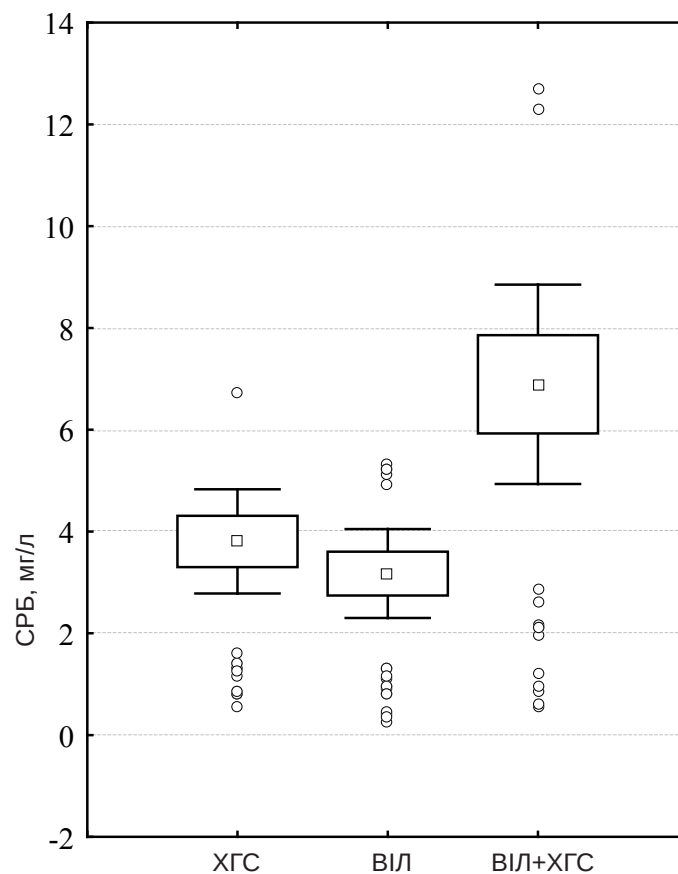
Таблиця 1

Вміст СРБ у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($M \pm m$)

Показник	Групи хворих			Контрольна група (n=32)
	ХГС (n=36)	ВІЛ-інфекція (n=35)	Ко-інфекція ВІЛ/ХГС (n=36)	
СРБ, мг/л	3,87±0,51 p<0,001	3,17±0,43 p<0,001 p1>0,05	6,89±0,69 p<0,001 p1<0,01 p2<0,001	1,04±0,24

Примітка. За наявності достовірних відмінностей порівняно з показниками: p – контрольної групи, p1 – хворими на ХГС, p2 – хворими на ВІЛ-інфекцію.

Однак, найзначніше збільшення СРБ спостерігалось у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, порівняно з хворими на ХГС і ВІЛ-інфекцію (мал. 1).



Мал. 1. Вміст СРБ у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

□ – середнє; – середнє±ст. похибка; – середнє±0,95 дов. інтервал ○ – викиди.

Вміст СРБ у ВІЛ-інфікованих осіб залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції представлено в табл. 2. Виявлено достовірне збільшення рівня СРБ, порівняно з контролем, у ВІЛ-інфікованих осіб усіх кл. ст., але не

дивлячись на тенденцію до підвищення його вмісту від стадії до стадії, він не виявив достовірного зв'язку з тяжкістю захворювання ($p > 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Вміст СРБ у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції (M±m)

Показник	Клінічна стадія ВІЛ-інфекції			Контрольна група (n=32)
	2 кл. ст. (n=11)	3 кл. ст. (n=13)	4 кл. ст. (n=11)	
СРБ, мг/л	3,02±0,80 p<0,05	3,09±0,60 p<0,01 p1>0,05	3,45±0,80 p<0,01 p1>0,05 p2>0,05	1,04±0,24

Примітка. За наявності достовірних відмінностей порівняно з показниками: p – контрольної групи, p1 – хворими 2 кл. ст., p2 – хворими 3 кл. ст.

Вміст СРБ у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції представлено в табл. 3. Дослідивши залежність вмісту СРБ від кл. ст. ВІЛ-інфекції у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, виявлено

достовірне збільшення вмісту СРБ у пацієнтів усіх кл. ст. хвороби від контролю, але також не виявлено достовірної різниці (p>0,05) між рівнем СРБ і кл. ст. хвороби.

Таблиця 3

Вміст СРБ у сироватці крові хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції (M±m)

Показник	Клінічна стадія ВІЛ-інфекції			Контрольна група (n=32)
	2 кл. ст. (n=11)	3 кл. ст. (n=13)	4 кл. ст. (n=11)	
СРБ, мг/л	7,07±1,50 p<0,001	6,97±1,90 p<0,05 p1>0,05	7,12±1,50 p<0,001 p1>0,05 p2>0,05	1,04±0,24

Примітка. За наявності достовірних відмінностей порівняно з показниками: p – контрольної групи, p1 – хворими 2 кл. ст., p2 – хворими 3 кл. ст.

Досліджено залежність вмісту СРБ від наявності фіброзу печінки у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС (табл. 4). Рівень СРБ у хворих на ХГС без ознак фіброзу печінки (за METAVIR) дорівнював (1,52±0,32) мг/л, а у хворих із наявністю фіброзу печінки (4,35±0,66) мг/л. Отже, виявлено достовірну різницю між вмістом СРБ у хворих без фіброзу та з наявністю фіброзу печінки у хворих на ХГС (t=3,88; p<0,001). Дослідження вмісту СРБ у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС також встановило достовірне підвищення рівня СРБ у хворих з наявністю фіброзу печінки (за METAVIR), ніж у хворих із відсутністю фіброзу (t=3,27; p<0,001).

Досліджено залежність вмісту СРБ від генотипу HCV у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. Так, вміст СРБ підвищувався у хворих на ХГС і склав (3,07±0,62) мг/л у пацієнтів із 1b генотипом HCV і (5,31±0,83) мг/л – у хворих із 3a генотипом. Отже, виявлено достовірно більш високий рівень СРБ у хворих на ХГС з 3a генотипом вірусу (t=2,15; p<0,05).

У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС також вміст СРБ збільшувався та становив (4,17±0,95) мг/л у пацієнтів із 1b генотипом HCV і (8,97±1,50) мг/л – у хворих із 3a генотипом (табл. 4). Встановлено достовірно більш високий рівень СРБ у хворих із 3a генотипом HCV (t=2,7;

p<0,01). Можливо, це пов'язано з тим, що саме 3-й генотип HCV викликає вірусіндукований стеатоз печінки та IP [11].

СРБ є предиктором розвитку серцево-судинних розладів, але найбільше діагностичне та прогностичне значення має поєднане його визначення з показниками ліпідного обміну [4]. При дослідженні ліпідного спектру визначено, що 3X у досліджених пацієнтів не мав достовірної різниці з аналогічним показником осіб контрольної групи – (4,41±0,79) ммоль/л та дорівнював: (4,13±0,11) ммоль/л у ВІЛ-інфікованих осіб, а у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – (4,12±0,18) і (4,35±0,15) ммоль/л відповідно. У досліджених пацієнтів, порівняно з контролем, відзначалося достовірне зниження вмісту ЛПВЩ. Так, у ВІЛ-інфікованих осіб вміст ЛПВЩ склав (1,21±0,07) ммоль/л, у хворих на ХГС – (1,08±0,09) ммоль/л і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – (1,04±0,14) ммоль/л, а в осіб контрольної групи – (1,47±0,03) ммоль/л. КА був підвищеним у всіх хворих і становив (2,72±0,19) ум. од. у ВІЛ-інфікованих осіб і (3,72±0,39) та (3,14±0,36) ум. од. у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС відповідно порівняно з контролем (2,12±0,04) ум. од.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 4

Вміст СРБ у сироватці крові хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС залежно від генотипу HCV (M±m)

Показник	ХГС		Ко-інфекція ВІЛ/ХГС	
	Генотип HCV			
	1b (n=20)	3a (n=13)	1b (n=14)	3a (n=20)
СРБ, мг/л	3,07±0,62	5,31±0,83	4,17±0,95	8,97±1,50

При вивченні кореляційного зв'язку між СРБ і показниками ліпідного обміну виявлено, що СРБ має пряму кореляцію з КА ($r=0,45$; $p<0,05$) і зворотну з ЛПВЩ ($-0,35$; $p<0,05$) у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, що свідчить про діагностичне та прогностичне значення даного показника для оцінки ризику розвитку ССЗ.

Висновки

1. Встановлено достовірне підвищення вмісту СРБ у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

2. У ВІЛ-інфікованих осіб і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС не встановлено достовірного зв'язку між вмістом СРБ і клінічною стадією ВІЛ-інфекції.

3. Вміст СРБ у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС з фіброзом печінки був вірогідно вище, ніж у хворих без фіброзу.

4. Виявлено вищий рівень СРБ у пацієнтів із 3a генотипом HCV у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС порівняно з 1b генотипом.

5. Проведення кореляційного аналізу виявило, що СРБ має прямий кореляційний зв'язок з КА ($r=0,45$) і зворотний з ЛПВЩ ($-0,35$) у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Література

1. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике / В.В. Вельков // Лабор. диагностика. – 2010. – № 4. – С. 39-76.
2. Гусев Д.Е. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления. / Д.Е. Гусев, Е.Г. Пономарь // Клини. медицина. – 2006. – № 2. – С. 25-30.
3. Shoelson S.E. Inflammation and insulin resistance. / S.E. Shoelson, J. Lee, A.V. Goldfine // J. Clin. Invest. – 2006. – N 11. – P. 1793-1801.
4. Вельков В.В. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый. Новое в клинической лабораторной диагностике атерогенеза: С-реактивный белок, холестерин, аполипопротеины / В.В. Вельков, – Пушино, 2005. – 110 с.
5. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? / [L.E. Bautista, P. Lopez-Jaramillo, L.M. Vera et al.] // J. Hypertension. – 2001. – N 19. – P. 857-861.
6. Joint effect of C-reactive protein and glycated hemoglobin in predicting future cardiovascular events of patients with advanced atherosclerosis / [M. Schillinger, M. Exner, J. Amighi et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108, N 19. – P. 2323-2328.
7. Вельков В.В. Сочетанное измерение уровней гликозилированного гемоглобина и С-реактивного белка в оценке

риска осложнений сахарного диабета / В.В. Вельков // Лабор. диагностика. – 2008. – № 3 (45). – С. 67-72.

8. Ferranti S.D. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk / S.D. Ferranti // Cardiovasc. Pathol. – 2007. – Vol. 16, N 1. – P. 14-21.

9. Козько В.М. Стан показників ліпідного обміну у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС / В.М. Козько, К.В. Юрко, Г.О. Соломенник // Гепатологія – 2014. – № 4 (26). – С. 33-39.

10. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине // А.Н. Зосимов. – Харьков: Торнадо, 2000. – 82 с.

11. Persico M. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases / M. Persico, A. Iolascon // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, N 10. – P. 1171-1176.

DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINATION OF C-REACTIVE PROTEIN IN HIV-INFECTED PERSONS, PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND CO-INFECTION HIV/HCV

V.M. Kozko, K.V. Yurko, H.O. Solomennyk, A.A. Adeyemi

SUMMARY. The article defines the content of C-reactive protein (CRP) in HIV-infected persons, patients with chronic hepatitis C and co-infection with HIV/HCV. Research CRP that was conducted in 107 patients, including patients with chronic hepatitis C - 36, HIV-infection - 35, and co-infection with HIV/HCV - 36. Found a significant increase ($p<0.001$) CRP content in HIV-infected persons, patients with chronic hepatitis C and co-infection with HIV/HCV. It was found significantly higher levels of CRP in patients with genotype 3a HCV-infection in patients with chronic hepatitis C ($p<0.05$) and co-infection of HIV/HCV ($p<0.01$). No significant association was found between the content of CRP and clinical stage of HIV infection ($p>0,05$) in HIV-infected persons and patients co-infected with HIV/HCV. It was detected credible link between high CRP content, presence of liver fibrosis ($p<0.001$) in patients with chronic hepatitis C and co-infected with HIV/HCV.

Key words: chronic hepatitis C, HIV-infection, co-infection of HIV/HCV, C-reactive protein.

Отримано 23.03.2015 р.