

© Рябоконт Ю.Ю., 2016
 УДК 616.36-002-06: 616-097]-07:[577.112:616-018.74]
 DOI 10.11603/1681-2727.2016.3.6887

Ю.Ю. Рябоконт

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ВМІСТУ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ З ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗІ ЗМІШАНОЮ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ

Запорізький державний медичний університет

У 214 хворих на хронічний гепатит С досліджено вміст С-реактивного протеїну у взаємозв'язку з біохімічними показниками функції ендотелію залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії. Виявлено підвищений вміст С-реактивного протеїну (CRP), який був найвищим у пацієнтів з клінічними проявами HCV-асоційованого кріоглобулінемічного геморагічного васкуліту, а ступінь виразності змін вмісту С-реактивного протеїну корелював зі ступенем виразності біохімічних ознак дисфункції ендотелію у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією.

Ключові слова: хронічний гепатит С, змішана кріоглобулінемія, С-реактивний протеїн, функція ендотелію.

Дослідження останніх десятиліть доводять, що хронічний гепатит С (ХГС) – системний патологічний процес, наслідком якого є ураження багатьох органів і систем [1]. Доведено, що HCV є провідним етіологічним чинником розвитку змішаної кріоглобулінемії, що підтверджено не лише високою частотою HCV-інфекції серед хворих на есенціальну змішану кріоглобулінемію, але й виявленням HCV-RNA в уражених васкулітом органах [1, 2]. Припускають, що HCV, який здатний реплікуватися в клітинах імунної системи, обумовлює їх хронічну стимуляцію, що створює умови для полі- та моноклональної проліферації В-лімфоцитів, продукції полі- й моноклонального IgM-RF, який є основою змішаних кріоглобулінів [3, 4].

Вважається, що дисфункція ендотелію є обов'язковим компонентом патогенезу практично будь-якого серцево-судинного, хронічного запального або автоімунного захворювання [5]. Ендотелій виконує вазорегулюючу функцію, синтезуючи вазодилататори, зокрема оксид азоту, та вазоконстриктори, зокрема ендотелін-1, взаємовідносини між якими регулюють самі ендотеліальні клітини на автокринному рівні регуляції [6].

Крім показників ендотеліозалежної функції ендотелію, на сьогодні одним з маркерів ендотеліальної дисфункції вважають CRP, який є високочутливим, але неспецифічним показником запалення. Підвищення рівня CRP може реєструватися вже через 12-48 год. від початку запалення [7]. Синтез CRP відбувається переважно в печінці та регулюється прозапальними цитокінами. Потенційними продуцентами CRP також є макрофаги/моноцити, гладком'язові клітини стінки судин, ендотеліоцити тощо [8]. Синтез CRP здійснюється протягом декількох годин після індукції, при цьому в подальшому концентрація його в плазмі крові залишається стабільною тривалий час [9]. Протягом гострої фази запалення рівень CRP може зростати в 10-100 разів внаслідок його надходження в кров з печінки [10]. CRP здатний зв'язувати молекули токсинів, що вивільняються з уражених тканин, з подальшим їх видаленням з кровотоку. CRP також бере участь у процесах опсонізації, фагоцитозу, активуючи класичну функцію компонентів комплекменту. Однак, циркулюючи в крові, CRP може мати цитотоксичну дію [11, 12].

Мета дослідження – визначити вміст CRP в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією та з'ясувати його взаємозв'язки з функціональним станом ендотелію.

Пацієнти і методи

У дослідження було включено 214 хворих на ХГС. Чоловіків було 123, жінок – 91. Вік хворих коливався від 19 до 60 років, у середньому склав (42,1±0,7) років. Всі пацієнти залучені в дослідження за випадковою ознакою та за інформованою згодою.

Залежно від наявності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії були сформовані групи хворих на ХГС: I група – 51 хворий без клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії; II група – 67 хворих із наявністю лише біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії за відсутності її клінічних проявів; III група – 68 пацієнтів з наявністю

змішаної кріоглобулінемії та окремих клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому (виражена загальна слабкість, артралгії); IV група – 28 пацієнтів із наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії та клінічної маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту.

Для діагностики змішаної кріоглобулінемії спектрофотометричним методом визначали вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові, для чого використовували методику, принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (рН=8,6) при 4 °С та 37 °С [13]. Вміст нітритів у сироватці крові, що є стабільними метаболітами оксиду азоту, визначали спектрофотометричним методом [14].

Визначення вмісту в сироватці крові ендотеліну-1 та CRP (DRG, USA) проведено методом ІФА за допомогою імуоферментного аналізатора SIRIOS (Німеччина) з використанням ELISA-наборів для кількісного виміру відповідно до методики, запропонованої виробником. Всі спеціальні лабораторні дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету (завідувач – проф. Абрамов А.В., свідоцтво про атестацію № 039/14 від 25.06.2014 р.)

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Результати

досліджень представлені у вигляді Me (Q25 – Q75), де Me – медіана, Q25 – нижній квантиль, Q75 – верхній квантиль. При оцінці достовірності різниці ознак між вибірками застосовували критерій Манна-Уїтні. Для оцінки ступеня зв'язку між ознаками – метод рангової кореляції Спірмена.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати аналізу вмісту CRP у хворих на ХГС визначили його вірогідне підвищення, порівняно зі здоровими людьми, як у пацієнтів без клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, так й у хворих з різним ступенем виразності цього позапечінкового прояву. Так, у хворих I групи вміст CRP перевищував відповідний показник здорових людей в 7 разів (p=0,0003), у пацієнтів II групи – в 8 разів (p=0,0006), у хворих III групи – в 9 разів (p=0,0005), у пацієнтів IV групи – в 17 разів (p=0,002). У хворих на ХГС за умов маніфестації клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера (IV група) вміст CRP виявився найвищим та перевищував аналогічний показник у пацієнтів I групи (p=0,02), які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, та II групи (p=0,02), які мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії (табл. 1).

Таблиця 1

Біохімічні показники функції ендотелію і вміст CRP у сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії, Me (Q₂₅ – Q₇₅)

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС (n=214)			
		I група (n=51)	II група (n=67)	III група (n=68)	IV група (n=28)
Кріоглобуліни, опт. од.	<2,5	2,1 (1,9-2,2)	3,8 (3,2-4,1)	4,1 (3,7-4,7) #	5,0 (4,1-5,3) ###
CRP, mg/l	0,1 (0,09-0,11)	0,7 (0,4-1,25) *	0,8 (0,4-1,6) *	0,9 (0,4-2,4) *	1,7 (0,9-4,2)*,*,*#
Ендотелін-1, ng/ml	0,81 (0,17-0,95)	0,83 (0,42-0,96)	0,95 (0,78-1,13) **,*	0,98 (0,69-1,15) **,*	1,13 (0,92-1,33) **,*,*##
Нітрити, мкмоль/л	9,51 (8,34-13,12)	9,32 (8,29-12,46)	9,29 (6,97-11,27)	7,63 (5,63-11,28) **,*	7,61 (5,64-8,29)*,*,*#

Примітки: 1. * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p=0,001-0,03);

2. ** – порівняно з хворими I групи (p=0,001-0,03);

3. # – порівняно з хворими II групи (p=0,003);

4. ## – порівняно з хворими III групи (p=0,02).

Результати дослідження ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХГС показали, що тільки при появі клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (II-IV групи) вміст ендотеліну-1 виявився вищим, порівняно як зі здоровими людьми, так і з пацієнтами I групи. Найвищий вміст ендотеліну-1 зафіксовано у хворих з клініч-

ними проявами HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. У пацієнтів IV групи цей показник перевищував аналогічний як у пацієнтів II групи (p=0,003), які мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії, так й у хворих III групи (p=0,02), які мали окремі клінічні прояви кріоглобулінемічного син-

дрому (виражена загальна слабкість, артралгії), та його рівень був на 40 % вищим порівняно зі здоровими людьми (табл. 1).

Поступове підвищення вмісту CRP та ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХГС при появі та прогресуванні біохімічних й клінічних ознак змішаної криоглобулінемії поєднувалося зі зниженням вмісту в сироватці крові стабільних метаболітів оксиду азоту у хворих з наявністю клінічних проявів HCV-асоційованого криоглобулінемічного синдрому. Вміст нітритів у пацієнтів III та IV груп виявився нижчим, порівняно як зі здоровими людьми, так й з хворими I групи, які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної криоглобулінемії. Найнижчим виявився вміст нітритів у сироватці крові пацієнтів з клінічними ознаками HCV-асоційованого геморагічного криоглобулінемічного васкуліту, він був на 20 % нижче, ніж у здорових людей, та достовірно нижче за відповідний показник хворих II групи, що мали лише біохімічні ознаки змішаної криоглобулінемії за відсутності її клінічних проявів (табл. 1).

Роль появи та прогресування виразності змішаної криоглобулінемії в формуванні дисфункції ендотелію підтверджували корелятивні зв'язки між кількісним вмістом змішаних криоглобулінів у сироватці крові та вмістом ендотеліну-1 ($r=+0,43$, $p<0,01$) та нітритів ($r=-0,39$, $p<0,05$) у сироватці хворих на ХГС. При HCV-асоційованій змішаній криоглобулінемії втягнення в патологічний процес ендотелію судин можна пояснити, з одного боку, відкладанням в стінці дрібних судин імунних комплексів, основним компонентом яких є криоглобуліни, а з іншого боку – можливістю низької реплікації HCV в ендотелії судин [15, 16].

Проведений корелятивний аналіз дозволив виявити взаємозв'язок між вмістом CRP та ендотеліном-1 у сироватці крові ($r=+0,38$, $p<0,05$).

CRP бере безпосередню участь у розвитку оксидативного стресу, індукції апоптозу імункомпетентних клітин, активації ендотелію та розвитку дисфункції ендотелію, має супресорний вплив на NO-синтазу [17-19]. Експериментально встановлено, що адсорбція на ендотелії CRP має прямий інгібуєчий вплив на стінку судин, призводячи до зменшення біодоступності оксиду азоту та збільшення продукції потенційного вазоконстриктора ендотеліна-1 [20]. Між підвищенням у крові рівня CRP і порушенням залежної від ендотелію вазодилатації існує корелятивний зв'язок [21, 22]. Виявлену в нашому дослідженні закономірність підтверджують й результати досліджень інших патологічних станів. Так, в дослідженнях [23, 24] показано, що збільшення вмісту сироваткового CRP асоціюється з більшим ремоделюванням судин та є предиктором цереброваскулярних порушень. У хворих з артеріальною гіпертензією, які

мають ураження нирок, існує чіткий зв'язок дисфункції ендотелію з рівнем CRP [25].

Висновки

1. У хворих на хронічний гепатит С підвищений вміст С-реактивного протеїну, який є найбільш вираженим у пацієнтів з клінічними проявами криоглобулінемічного геморагічного васкуліту.

2. Ступінь виразності змін вмісту С-реактивного протеїну корелює зі ступенем виразності біохімічних ознак дисфункції ендотелію у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною криоглобулінемією.

3. Визначення вмісту С-реактивного протеїну в сироватці хворих на хронічний гепатит С зі змішаною криоглобулінемією можна використати в практиці для оцінки функції ендотелію.

Література

1. Голубовська О.А. Епідеміологія та природний перебіг гепатиту С / О.А. Голубовська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 1-3.
2. Marcellin P. Viral hepatitis: impressive advances but still a long way to eradication of the disease / P. Marcellin, T. Asselah // *Liver International*. – 2014. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. 1-3.
3. HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия / Т.М. Игнатова, В.В. Серов, Н.А. Мухин [и др.] // *Клин. медицина*. – 2005. – № 6. – С. 37-43.
4. Edgar D.C. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia / D.C. Edgar, B.D. Lynn // *Kidney Internat*. – 2009. – Vol. 76. – P. 818-824.
5. Khatib M. Hepatitis C virus as a multifaceted disease: a simple and updated approach for extrahepatic manifestation of hepatitis C virus infection / M. Khatib, M. Eslam, S.M. Allavian // *Hepat. Mon.* – 2010. – Vol. 10, N 4. – P. 258-269.
6. Prevalence of rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C virus infection among Egyptians / R.H.A. Mohammed, H.I. ElMakhzangy, A. Gamal [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 29. – P. 1373-1380.
7. Aziz N. Analytical performance of a highly sensitive C-reactive protein-based immunoassay and the effects of laboratory variables on levels of protein in blood / N. Aziz, J.L. Fahey, R. Detels // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2003. – Vol. 10. – P. 652-657.
8. Jalal I. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? / I. Jalal, S. Devaraj, S.K. Venugopal // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – P. 1-6.
9. Pepys M.B. The renaissance of C reactive protein / M.B. Pepys, A. Berger // *BMJ*. – 2001. – Vol. 322. – P. 4-5.
10. Ridker P.M. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // P.M. Ridker, C.H. Hennekens, J.E. Buring // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 836-843.
11. Cottone S. Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial dysfunction in essential hypertension / S. Cottone, L. Vadala, M. Guarnery // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23, Suppl. 2. – P. S58.
12. Дмитриев В.А. С-реактивный белок и артериальная гипертония: существует ли связь? / В.А. Дмитриев, Е.В. Ощепкова, В.Н. Титов // *Терапевт. архив*. – 2006. – № 5. – С. 86-89.
13. Константинова Н.А. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов / Н.А. Константинова, А.Ю. Кирсанов // *Лабор. дело*. – 1989. – № 11. – С. 62-65.

14. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus related cryoglobulin vascular damage / D. Sansonno, F.A. Tucci, B. Ghbrehiwet [et al.] // J. Immunology. – 2009. – Vol. 183, N 9. – P. 6013-6020.
15. Серов В.В. Хронический вирусный гепатит / В.В. Серов, З.Г. Апросина. – М.: Медицина, 2004. – 384 с.
16. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV-syndrome / C. Ferri, A. Antonelli, M.T. Mascia [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2007. – Vol. 39, Suppl. 1. – P. S13-21.
17. Pasceri V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson, T.H. Edvard // Circulation. – 2004. – Vol. 102. – P. 2165-2168.
18. Koffer S. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation / S. Koffer, T. Nickel, M. Weis // Clin. Sci. – 2005. – Vol. 108. – P. 205-213.
19. Szalai A.J. The biological functions of C-reactive protein / A.J. Szalai // Vasc. Pharmacol. – 2002. – Vol. 39. – P. 105-107.
20. Clapp B.R. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability / B.R. Clapp, G.M. Hirschfield, C. Storry // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1530-1536.
21. Hingorani A.D. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans / A.D. Hingorani, J. Cross, A. Kharbanda // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 994-999.
22. Sinisalo J. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease / J. Sinisalo, J. Paronen, K.J. Matilla // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 149. – P. 403-411.
23. Arenillas J.F. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease / J.F. Arenillas, J. Alvarez-Sabin, C.A. Molina // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 2463-2468.
24. Визир В.А. Провоспалительная активация и сосудистый ремоделинг у больных гипертонической болезнью в динамике терапии аторвастатином и кандесартаном / В.А. Визир, А.В. Полякова, А.В. Демиденко // Запорожский мед. журн. – 2010. – № 4. – С. 9-11.
25. Perticone F. Inflammation mediates the link between endothelial dysfunction and mild to moderate renal insufficiency in essential hypertension / F. Perticone, R. Maio, G. Tripepi // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. S178.

INTERCOMMUNICATIONS OF MAINTENANCE C-REACTIVE PROTEIN WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS BY CHRONIC HEPATITIS C WITH MIXED CRYOGLOBULINEMIA

Yu.Yu. Riabokon

SUMMARY. At 214 patients by chronic hepatitis C maintenance of C-reactive protein is investigational in intercommunication with the biochemical indexes of function of endothelia depending on a presence and degree of expressed of mixed cryoglobulinemia. The increase of maintenance of C-reactive protein is educed, that was maximal for patients with the clinical displays of HCV-associated cryoglobulinemic hemorrhagic vasculitis, and the degree of expressed of changes of maintenance of C-reactive protein correlated with the degree of expressed of biochemical signs to disfunction of endothelia for patients by chronic hepatitis C mixed cryoglobulinemia.

Key words: chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, C-reactive protein, function endothelia.

Отримано 31.03.2016 р.