

Є. В. Нікітін, О. Є. Іванникова

## СТАН ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С У ВАГІТНИХ

Одеський державний медичний університет

Хронічний гепатит С (ХГС) сьогодні є однією з найважливіших медичних проблем у всьому світі. За оцінкою експертів ВООЗ, на нашій планеті інфіковано вірусом гепатиту С (HCV) понад 300 млн людей. Показник частоти виявлення маркерів HCV у різних країнах різний і залежить не від істинного зараження вірусом, а від програм дослідження хворих [2; 6; 8]. Важливе значення має проведення досліджень на наявність HCV у вагітних, тому що цей збудник може передаватися вертикальним шляхом, справляти негативний вплив на перебіг вагітності та спричинювати ускладнення під час пологів.

Сьогодні питання патогенезу ХГС, на жаль, залишаються не до кінця з'ясованими. Як один із можливих механізмів ушкодження гепатоцитів розглядається інтенсифікація вільнорадикального окиснення (ВРО) у відповідь на втручання і подальшу реплікацію HCV. Відомо, що надлишкове радикалоутворення призводить до порушення перебігу основних внутрішньоклітинних процесів, ушкодження біомембран клітин, тканинної дегенерації та запалення. Такі негативні зміни, якщо їх не усунути, можуть призвести до розвитку і подальшого прогресування гострих і хронічних захворювань [3–5; 9–11].

Однак питання ролі реакцій перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), особливості їх перебігу при ХГС у вагітних дотепер не вивчалися. До того ж, не досліджувалася активність фіброзоутворення у таких жінок, її зв'язок з концентрацією продуктів

ПОЛ.

**Мета** роботи — вивчити стан процесів ПОЛ та їх взаємозв'язок з основними маркерами цитолізу гепатоцитів у вагітних, хворих на ХГС.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 97 жінок із ХГС у II–III триместрах вагітності. Діагноз ХГС встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних даних, підтверджували результатами лабораторного обстеження, виявленням маркерів HCV (aHCV, aHCV IgG, aHCV IgM). За методом ПЛР визначали RNA HCV. У результаті проведених досліджень відзначали такі генотипи HCV: 1b — у 47, 1a — у 8, 2a — у 6 і 3a — у 4 вагітних.

Тривалість можливого захворювання коливалася від 10 міс. до 5 років.

Згідно з класифікацією хронічних гепатитів (Лос-Анджелес, 1994), всі вагітні з ХГС розподілені на дві групи:

I — 33 жінки зі слабо вираженою активністю гепатиту (активність АлАТ не перевищувала 3 норм і в середньому дорівнювала  $(1,58 \pm 0,23)$  ммоль/(г-л));

II — 32 жінки з помірно вираженою активністю гепатиту (підвищення активності АлАТ у 3–10 разів, середній показник становив  $(4,79 \pm 0,26)$  ммоль/(г-л)).

Контрольну групу утворили 32 вагітні, в яких маркери вірусних гепатитів не виявлялися.

У сироватці крові й еритроцитах усіх вагітних вивчали концентрацію продуктів ПОЛ — дієнових кон'югатів (ДК) і мало-

нового діальдегіду (МДА). Для вивчення вмісту ДК використовували метод, запропонований І. Д. Стальною, що базується на тому, що стадія утворення вільних радикалів у молекулах поліненасичених жирних кислот супроводжується системою спряжених подвійних зв'язків. Внаслідок цього виникає новий максимум у спектрі поглинання 233 нм.

Кількість МДА досліджували за методом І. Д. Стальної і Т. Г. Гаришвілі: за умов високої температури в кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою. У результаті цієї реакції утворюється забарвлений триметиновий комплекс із максимумом поглинання 532 нм.

Для визначення ступеня фіброзоутворення в печінці використовували неінвазивний метод М. Вонасіні, що ґрунтується на комплексній оцінці параметрів, які опосередковано свідчать про інтенсивність фіброзування в печінковій тканині [1; 7; 12]. Для розрахунку значення дискримінантної лічильної шкали (ДЛШ) використовували такі показники: кількість тромбоцитів; протромбіновий час у вигляді Міжнародного нормалізованого відношення (INR); співвідношення АлАТ/АсАТ. Діапазон оцінки становив 0–11 балів. Результати індексу фіброзу за ДЛШ оцінювали так: 0–3 бали — слабкий фіброз; 4–6 — помірний фіброз; 7 і більше — цироз печінки.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на персональному комп'ютері Intel Celeron 2300 за допомогою



програм Microsoft Office 2007, Statistica + for Windows. Бази даних формували в таблицях Microsoft Excel. Для оцінки вірогідності відносних показників (%) розраховували частку альтернативної ознаки в генеральній сукупності, середню помилку вибірки при визначенні частки за умов повторного засобу відбору, при цьому коефіцієнт довіри  $t=3,0$ , а вірогідність —  $0,9973$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з табл. 1, у вагітних із ХГС відзначали підвищення концентрації початкового продукту ПОЛ — ДК. Якщо у сироватці крові вагітних I групи отримані значення перевищували результат здорових вагітних лише в 1,1 разу, а в еритроцитах — у 1,2 разу, то у вагітних II групи — відповідно в 1,2 і в 1,4 разу ( $P<0,05$ ), тобто збільшення кількості ДК у вагітних із ХГС відбувалося разом із зростанням активності гепатиту.

При проведенні статистичного аналізу встановлений прямий кореляційний зв'язок між вмістом ДК у сироватці крові вагітних із ХГС і активністю АлАТ ( $r=0,953$ ), сила зв'язку розцінена як виражена.

Кількість МДА також була підвищеною в крові вагітних із ХГС (див. табл. 1). Тенденція до збільшення вмісту МДА була аналогічною. Найвища кратність підвищення рівня МДА відзначена у групі вагітних із помірно вираженою активністю ХГС, вона становила 1,5 у сироватці крові та 1,7 в еритроцитах порівняно з відповідними результатами, встановленими у здорових вагітних ( $P<0,05$ ).

Відзначений прямий виражений кореляційний зв'язок між концентрацією МДА й активністю АлАТ у сироватці крові вагітних із ХГС ( $r=0,923$ ).

Таким чином, втручання і подальша репродукція HCV у вагітних із слабо і помірно вираженою активністю ХГС супроводжується підвищенням концентрації продуктів ПОЛ —

ДК і МДА, що справляє негативний вплив на стан біомембран клітин, у тому числі й гепатоцитів.

Для отримання уявлення про активність фіброзування в тканині печінки у вагітних із слабо вираженою активністю ХГС розраховували показник

ДЛШ (табл. 2). У ході проведення досліджень відзначена тромбоцитопенія різного ступеня вираженості у жінок із ХГС. Як видно з табл. 2, у I групі спостереження переважали вагітні, в яких кількість тромбоцитів була нормальною або дещо зниженою — 21 жінка (63,6 %).

Таблиця 1

### Концентрація дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду у сироватці крові й еритроцитах вагітних, $M \pm m$

Показник	Здорові вагітні, n=32	Вагітні з ХГС	
		Слабо виражена активність, n=33	Помірно виражена активність, n=32
ДК			
Сироватка крові, нмоль/л	12,74±0,31	14,06±0,29*	15,23±0,78*
Еритроцити, нмоль/л завису	8,03±0,17	9,71±0,32*	11,47±0,25*
МДА			
Сироватка крові, нмоль/л	268,92±7,43	294,23±10,62*	418,32±10,63*
Еритроцити, нмоль/л завису	156,08±6,24	213,68±11,57*	261,59±8,21*

Примітка. \* — вірогідна різниця порівняно з показниками здорових вагітних ( $P<0,05$ ).

Таблиця 2

### Розподіл вагітних із хронічним гепатитом за показниками дискримінантної лічильної шкали залежно від активності гепатиту

Показник	Вагітні з ХГС			
	Слабо виражена активність, n=33		Помірно виражена активність, n=32	
	абс.	P, %	абс.	P, %
Кількість тромбоцитів 180 г/л і більше 160–179 г/л 140–159 г/л	7	21,21±0,21	5	15,62±0,16
	14	42,42±0,42	10	31,25±0,31
	12	36,36±0,36	17	53,12±0,53
АлАТ/АсАТ >1,7 1,2–1,69 0,6–1,19 <0,6	13	39,39±0,39	10	31,25±0,31
	10	30,30±0,30	9	28,12±0,28
	8	24,24±0,24	10	31,25±0,31
	2	6,06±0,06	3	9,37±0,09
INR 1,1 1,2–1,4 >1,4	5	15,15±0,15	3	9,37±0,09
	24	72,73±0,73	22	68,75±0,69
	4	12,12±0,12	7	21,87±0,22
ДЛШ 0–3 (слабкий фіброз) 4–6 (помірний фіброз)	20	60,60±0,61	14	43,75±0,44
	13	39,39±0,39	18	56,25±0,56



У групі з помірною активністю ХГС відзначена більш виражена тромбоцитопенія, що спостерігалася у 17 (53,1 %) вагітних. Лише у 5 (15,6 %) вагітних II групи кількість тромбоцитів у периферичній крові відповідає фізіологічним показникам.

При розрахунку показника співвідношення АлАТ/АсАТ встановлені такі результати (див. табл. 2): значення АлАТ/АсАТ понад 1,2 відзначали у 23 (69,7 %) вагітних із слабо й у 19 (59,4 %) вагітних із помірно вираженою активністю ХГС. Значне зниження цього співвідношення встановлено у 10 (30,3 %) вагітних I групи та 13 (40,6 %) вагітних II групи.

Показник INR був зниженим у більшості вагітних обох груп спостереження: у 28 (89,8 %) жінок із слабо і 29 (90,6 %) жінок із помірно вираженою активністю ХГС.

Слід відмітити той факт, що в I групі вагітних в основному індекс фіброзу за ДЛШ дорівнював 0–3 бали, що відповідало ознакам слабого фіброзу. У II групі таке значення індексу фіброзу встановлено лише у 14 вагітних, а у 18 отримані значення свідчили на користь помірного фіброзу.

Вагітні II групи частіше скаржилися на швидку втомлюваність, зниження працездатності, періодичну появу відчуття тяжкості в правому підребер'ї, диспептичні розлади, які супроводжувалися гіпо- та диспротеїнемією (гіпоальбумінемією, гіперγ-глобулінемією). При УЗД органів черевної порожнини збільшення розмірів печінки встановлено у 21 вагітної, печінки та селезінки — у 11 вагітних.

Отже, результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що активація процесів ВРО ліпідів є одним із безпосередніх механізмів ушкодження не лише гепатоцитів, але й тромбоцитів при ХГС. Саме вільнорадикальні форми кисню, що генеруються внаслідок втручання та подальшої реплікації HCV, призводять до

виникнення «метаболічної інтоксикації», порушення цілісності біомембран, перебігу основних внутрішньоклітинних біохімічних процесів, функціональної недостатності печінкових клітин і тромбоцитів. В окремих випадках може розвиватись апоптоз або лізис гепатоцитів. У таких хворих спостерігаються ознаки хронічного гепатиту, фіброз печінки, а також тромбоцитопенія різного ступеня вираженості.

З метою запобігання подальшому прогресуванню хронічного гепатиту, на наш погляд, до комплексної терапії вагітних із ХГС варто включати препарати, яким притаманна антиоксидантна активність.

## Висновки

1. У вагітних, хворих на ХГС, спостерігається залежна від активності хвороби інтенсифікація процесів ПОЛ.

2. Процеси фіброзоутворення посилюються разом з інтенсифікацією ПОЛ, що свідчить про їх участь у патогенезі хвороби.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Бабак О. Я.* Стан сироваткових маркерів фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки / О. Я. Бабак, О. В. Колеснікова // *Сучасна гастроентерологія*. — 2008. — № 3 (41). — С. 9-13.

2. *Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение* / Ю. В. Лобзин, К. В. Жданов, В. М. Волжанин, Д. А. Гусев. — СПб. : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. — 192 с.

3. *Гриднев О. Є.* Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О. Є. Гриднев // *Сучасна гастроентерологія*. — 2005. — № 5. — С. 80-83.

4. *Громашевская Л. Л.* Нарушение метаболических процессов во внеклеточном матриксе, их регуляции при развитии фиброза печени: маркеры его в сыворотке больных хроническим гепатитом С / Л. Л. Громашевская, Л. Л. Пинский // *Лабораторная диагностика*. — 2004. — № 4. — С. 3-10.

5. *Громашевська Л. Л.* Метаболічна інтоксикація у патогенезі та діагностиці патологічних процесів / Л. Л. Громашевська // *Лабораторна діагностика*. — 2006. — № 1 (35). — С. 3-12.

6. *Нове в діагностиці, лікуванні та вторинній профілактиці хронічного гепатиту С : метод. рекомендації* / Зап. держ. мед. ун-т, Терноп. держ. мед. акад. ім. І. Я. Горбачевського. — К., 2005. — 32 с.

7. *Применение дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброобразования в печени у больных с хроническими гепатитами* / О. Н. Минушкин, С. И. Леонтьев, Л. В. Масловский [и др.] // *Гепатология*. — 2005. — № 1. — С. 16-23.

8. *Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні* / А. Л. Гураль, В. Ф. Марієвський, Т. А. Сергєєва [та ін.] // *Інфекційні хвороби*. — 2007. — № 3. — С. 23-31.

9. *Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней* / А. П. Шепелев, И. В. Корниенко, А. В. Шестопалов [и др.] // *Вопросы медицинской химии*. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 110-116.

10. *Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease* / F. J. Romero, F. Bosch-Morell, M. J. Romero [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 1998. — Vol. 106 (Suppl. 5). — P. 1229-1234.

11. *Oxidative stress and antioxidant defense in alcoholic liver disease and chronic hepatitis C* / A. Par, E. Roth, G. Rumi [et al.] // *Orv. Hetil.* — 2000. — Vol. 23. — P. 1655-1659.

12. *Pinzani M.* Fibrosis in chronic liver disease: diagnostic and management / M. Pinzani, K. Rombouts, S. Colagrande // *J. Hepatology*. — 2005. — Vol. 42. — P. S12-S36.

