

УДК 616.36-002.2-008.9-06:616.151.5

**ПОКАЗНИКИ ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ
ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

Н.В. Верба, К.Л. Сервецький, Т.В. Чабан, Є.В. Нікітін

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

Ключові слова: хронічний гепатит С, тромбоцити, перекисне окислення ліпідів, фіброз печінки.

**ПОКАЗАТЕЛИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА
И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

Н.В. Верба, К.Л. Сервецкий, Т.В. Чабан, Е.В. Никитин

Под наблюдением находились 62 больных хроническим гепатитом С с противопоказаниями к интерферонотерапии. В зависимости от активности воспалительного процесса в печени больные были разделены на две группы. Первую группу составили 30 больных с минимальной активностью гепатита, вторую – 32 больных со слабо выраженной активностью гепатита. Исследованы показатели тромбоцитарного звена гемостаза и содержания продуктов перекисного окисления липидов.

Выявлены нарушения в функционировании тромбоцитарного звена гемостаза: снижение общего количества тромбоцитов, увеличение их ширины распределения и среднего объёма, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени. Также в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С повышалась концентрация продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида и диеновых конъюгатов. Данные изменения коррелировали с активностью воспалительных процессов в печени и углублялись по мере их прогрессирования. Выявлено наличие прямой умеренно выраженной корреляционной связи между активностью АЛТ, концентрацией малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в сыворотке крови больных, средним объемом и шириной распределения тромбоцитов и обратной умеренно выраженной – между активностью гепатита, содержанием в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов и общим количеством тромбоцитов.

Ключевые слова: хронический гепатит С, тромбоциты, перекисное окисление липидов, фиброз печени.

INDICES OF PLATELET HEMOSTASIS AND LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

N.V. Verba, K.L. Servetsky, T.V. Chaban, E.V. Nikitin

The study included 62 patients with chronic hepatitis C with contraindications to interferon. Depending on the activity of the inflammatory process in the liver, the patients were divided into two groups. The first group included 30 patients with minimal activity of hepatitis B, the second one - 32 patients with mild hepatitis activity. Platelet hemostasis indices and content of lipid peroxidation products were checked in the patients.

Dysfunctioning of platelet hemostasis was revealed in the patients with chronic hepatitis C: reduction in the total number of platelets, increase in their distribution width and average volume, lengthening of activated partial thromboplastin time. Also the concentration of lipid peroxidation products - malondialdehyde and diene conjugates increases in the serum of the patients with chronic hepatitis C. These changes correlated with inflammatory activity in the liver and deepened in their progression. Presence of direct moderately manifested correlation between ALT levels, concentration of malondialdehyde and diene conjugates in serum of patients' blood, the average volume and platelet distribution width and reverse moderately manifested connection between the activity of hepatitis, blood serum levels of lipid peroxidation products and the total number of platelets was revealed.

Key words: chronic hepatitis C, platelets, lipid peroxidation, liver fibrosis.

Вступ. Дані про спрямованість змін функціонального стану тромбоцитів в умовах хронічної HCV-інфекції суперечливі. Встановлено, що порушення з боку згортальної системи крові спостерігаються у 35-60 % хворих на хронічний гепатит С (ХГС). На початкових стадіях вирішальне значення в патології гемостазу при ХГС належить його тромбоцитарній ланці [1, 2]. Реплікація вірусу в клітинах кісткового мозку, підвищення циркулюючих імунних комплексів і зниження кількості глікопротеїну Ів на мембранах може призводити до ослаблення адгезивно-агрегацій-

них властивостей тромбоцитів [2]. З іншого боку, у хворих на ХГС відбувається підвищення чутливості тромбоцитів до агрегуючих агентів із перевагою функціонально активних клітин, що викликає вивільнення аденозиндифосфату, посилення агрегації та порушення мікроциркуляції в печінці [3, 4].

Причиною утворення «неповноцінних» тромбоцитів з порушеними властивостями може бути також їх первинне утворення з мегакаріоцитів внаслідок реплікації HCV у клітинах кісткового мозку або в результаті порушення синтезу тромбопоетину [3, 4, 5].

Іншим фактором є активуючий систему гемостазу вплив інтерлейкінів -1, -6, -10, фактору некрозу пухлини- α , що супроводжується підвищенням кількості тромбоксану A2 і лейкотрієнів з розвитком агрегації, реакції вивільнення вмісту гранул тромбоцитів і подальшим внутрішньосудинним згортанням крові [6, 7]. Зміни функціональної спроможності тромбоцитів можуть також бути зумовленими надмірною активацією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) мембран цих клітин.

Однак, в літературі переконливих даних про безпосередній або опосередкований (через посилення процесів ПОЛ) вплив HCV на функціонування системи гемостазу наразі немає, а виражені порушення у згортальній системі крові у хворих на ХГС не завжди діагностуються і лише в термінальну стадію захворювання.

Мета дослідження: вивчити показники тромбоцитарної ланки гемостазу та стан ПОЛ у хворих на ХГС з протипоказаннями до інтерферонотерапії (ІФН-терапії) та з'ясувати зв'язок цих змін з активністю запального процесу в печінці.

Матеріали та методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходились 62 хворих на ХГС з протипоказаннями до ІФН-терапії, які за ступенем біохімічної активності патологічного процесу, згідно класифікації EASL були розділені на 2 рівні групи: I група – 30 осіб із мінімальною (активність АЛАТ не перевищувала 3-х норм), II група – 32 особи зі слабо вираженою (АЛАТ в межах 4-5 норм) активністю патологічного процесу.

Діагноз ХГС підтверджували виявленням у сироватці крові специфічних антитіл (аHCV, аHCV-IgM, аHCVNS3, аHCVNS4, аHCVNS5) за допомогою ІФА та RNA HCV методом ПЛР.

Про зміни у тромбоцитарній ланці гемостазу судили за наступними показниками: загальна кількість (PLT), ширина розподілу (PDW) і середній об'єм (MPV) тромбоцитів, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ). Вміст продуктів ПОЛ вивчали за концентрацією у сироватці крові хворих малонового діальдегіду (МДА) за методом І.Д. Стальної та Т.Г. Гаришвілі (1977), дієнових кон'югатів (ДК) – за методом І.Д. Стальної (1977). Ступінь фіброзу печінки (ФП) у хворих на ХГС визначали методом ФіброТест за шкалою METAVIR.

Для порівняння отриманих показників тромбоцитарної ланки гемостазу та ПОЛ (ДК та МДА) обстежено 30 здорових осіб.

Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). За допомогою критерію Ст'юдента-Фішера (t) оцінювали вірогідність різниці середніх величин у групах порівняння (p). Для виявлення кореляційної залежності між окремими показниками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення.

В результаті дослідження в обох групах виявлені певні зміни у тромбоцитарній ланці гемостазу (табл. 1).

**Показники тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ХГС
залежно від активності запального процесу в печінці (M±m)**

Показник	Зорові особи (n = 30)	Хворі з мінімальною активністю гепатиту (n = 30)	Хворі зі слабо вираженою активністю гепатиту (n = 32)
PLT, Г/л	282,07±2,78	240,23±2,39*	226,63±2,22* **
PDW, %	15,57±0,12	17,13±0,15*	19,27±0,14* **
MPV, fL	11,4±0,10	17,50±0,23*	20,43±0,31* **
АЧТЧ, с.	27,5±0,20	30,9±0,14*	35,83±0,35* **

Примітка:

* — різниця достовірна порівняно з показниками у здорових осіб ($p < 0,001$);

** — різниця достовірна порівняно з показниками хворих із мінімальною активністю гепатиту ($p < 0,001$).

Як видно з таблиці 1, PLT у хворих I-ї групи була нижчою на 14,83 %, у хворих II-ї групи – на 19,65% порівняно з показниками здорових осіб ($p < 0,001$). PDW у хворих із мінімальною активністю гепатиту перевищувала показники здорових осіб на 10,02 %, а MPV – на 27,19% ($p < 0,001$).

Одночасно у хворих із слабо вираженою активністю гепатиту PDW була вищою порівняно з фізіологічними показниками на 53,51%, а MPV – на 79,21% ($p < 0,001$). Тривалість АЧТЧ подовжувалась у хворих I-ї групи порівняно з показниками здорових обстежених на 12,19%, тоді як у хворих II-ї групи – на 20,29% ($p < 0,001$).

Отримані дані свідчать про наявність певних порушень у тромбоцитарній ланці гемостазу навіть при мінімальній активності запального процесу в печінці хворих на ХГС.

Вміст МДА та ДК у сироватці крові хворих I групи перевищувала показники здорових осіб на 90,91% та

60,74% відповідно ($p < 0,001$). Рівень МДА у сироватці хворих II групи перевищував фізіологічні показники на 157,58% та був вищим за показники хворих I групи на 34,92% ($p < 0,001$). Концентрація ДК у сироватці крові хворих II групи була вищою, ніж у здорових осіб, на 185,19% та на 77,42 % порівняно з відповідними показниками у сироватці крові хворих I групи ($p < 0,001$) (див. табл. 2).

При визначенні активності процесів фіброзоутворення у 3 (10%) хворих ознаки ФП були відсутні. У 15 (50,00%) хворих із мінімальною активністю гепатиту виявлений слабо виражений (F1), а у 11 (36,67%) – помірно виражений (F2) та лише в 1 (3,33 %) хворого був виражений (F3) ФП. На відміну від хворих I-ї групи, при слабо вираженій активності гепатиту переважали хворі із F2 (18 осіб – 56,25%), у 10 (31,25%) хворих діагностовано F1, а у 1-го (3,12%) хворого – цироз печінки у стадії компенсації (F4).

**Концентрація продуктів ПОЛ у сироватці хворих на ХГС
залежно від активності гепатиту (M±m)**

Показник	Здорові особи (n = 30)	I група (n = 30)	II група (n = 32)
МДА, мкмоль/л	3,3±0,02	6,3±0,05*	8,5±0,01* **
ДК, мкмоль/л	13,5±0,10	21,7±0,20*	38,5±0,31* **

Примітка:

* – різниця достовірна порівняно з показниками у здорових осіб ($p < 0,001$);

** – різниця достовірна порівняно з показниками у хворих із мінімальною активністю гепатиту ($p < 0,001$).

При цьому у хворих із F0 PLT була у середньому нижчою фізіологічних показників на 4,34%, із F1 – на 5,68%, тоді як при F2 – на 9,56%, при F3 – на 12,36%, при F4 – на 15,78%. У хворих з F4 збільшення тромбоцитарних індексів було найбільш суттєвим (PDW і MPV перевищували такі у здорових обстежених на 18,75% та 20,33% відповідно). PDW і MPV у хворих із F0 були у середньому вищими за показники здорових осіб на 6,54% та 7,81% відповідно, з F1 – на 10,56% та 11,56%, з F2 – на 12,48% та 14,45% з F3 – 13,42% та 16,78%. Це, на нашу думку, свідчить, що прогресування ФП у хворих на ХГС супроводжується поглибленням порушень у тромбоцитарній ланці гемостазу.

При статистичній обробці отриманих даних виявлено зворотний помірно виражений зв'язок між активністю АлАТ та PLT ($r = -0,545$) та прямий помірно виражений зв'язок між активністю АлАТ та PDW і MPV ($r = 0,658$ та $r = 0,644$ відповідно).

Коефіцієнт кореляції між рівнем PDW і MPV та МДА дорівнював –

$r = -635$ та $r = 763$ відповідно, а між концентрацією PDW і MPV та ДК – $r = -723$ та $r = 564$, що, на нашу думку, може свідчити про опосередкований вплив процесів ПОЛ на функціональну спроможність тромбоцитів.

Таким чином, виявлено зміни показників тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ХГС, що виражалося у зниженні загальної кількості тромбоцитів; збільшенні їх ширини розподілу та зменшення середнього об'єму; подовженні АЧТЧ; а також активіацію процесів вільнорадикального окислення ліпідів, на що вказувало підвищення у сироватці крові хворих концентрації продуктів ПОЛ – МДА та ДК. Встановлено, що такі зміни мали місце навіть при мінімальній активності запального процесу в печінці та поглиблювались у міру його прогресування. Встановлена наявність кореляційного зв'язку між активністю процесів ПОЛ та показниками тромбоцитарної ланки гемостазу, що свідчить про негативний вплив продуктів пероксидації на стан системи гемостазу у хворих з HCV-інфекцією.

Висновки

1. У хворих на ХГС відзначені порушення тромбоцитарної ланки гемостазу: зниження PLT, збільшення PDW та MPV, чіткість яких залежала від активності ХГС.
2. Виявлено збільшення концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих (МДА та ДК), що корелювало з активністю запального процесу в печінці.
3. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між порушеннями у системі ПОЛ та загальною кількістю тромбоцитів і тромбоцитарними індексами, що свідчить про безпосередню участь цих процесів у механізмах подальшого прогресування ХГС.
4. У міру прогресування ФП відбувалось поглиблення порушень у тромбоцитарній ланці та системі ПОЛ/АОС.

Література

1. Донцов Д.В. Роль иммуногематологических нарушений в патогенезе хронического гепатита С // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1.
2. Blackard J.T., Kemmer N., Sherman K.E. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 15–22.
3. Корой П.И. Механизмы нарушения и особенности регуляции функции тромбоцитов при хронических заболеваниях печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2003. – 23 с.
4. Жмуромская 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.
5. Корой П.И. Клинико-патогенетическое значение нарушений гемостатического гомеостаза при хронических заболеваниях печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ставрополь, 2010. – 41 с.
6. Леонова Л.М. Особенности иммуногематологического статуса у больных хроническим вирусным гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 17 с.
7. Никитин В.Ю., Сухина И.А., Цыган В.Н. и др. Иммунологическая характеристика стадий хронического гепатита С и оценка факторов иммунной системы как прогностических критериев заболевания // *Журнал инфектологии*. – 2009. – Т. 1. – № 1. – С. 30–40.