

Оценка липопероксидных процессов у пациенток с хроническими парентеральными вирусными гепатитами и коинфекцией ВИЧ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени

Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, С.И. Колесников, Л.А. Гребенкина, М.А. Рашидова, Е.В. Тимофеева, О.Я. Лешенко, О.А. Никитина

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить изменения параметров липопероксидации – антиоксидантной защиты у женщин фертильного возраста с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), в том числе при их сочетании с ВИЧ (вирусом иммунодефицита человека) инфекцией в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени.

Материалы и методы. Обследованы 99 женщин репродуктивного возраста, из них 44 пациентки с хроническими парентеральными вирусными гепатитами, 27 пациенток с коинфекцией ВИЧ (ВИЧ+гепатиты В и/или С) и 28 практически здоровых женщин (контрольная группа).

Результаты. У пациенток с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией с наличием минимальной и низкой степени активности воспалительного процесса в сравнении с пациентками с ХВГ-моноинфекцией отмечались более высокое содержание продуктов перекисного окисления липидов (увеличение содержания диеновых конъюгатов и кетодиенов и сопряженных триенов) на фоне снижения значений общей антиоксидантной активности, активности супероксиддисмутазы, а также концентрации жирорастворимых витаминов – α -токоферола и ретинола. В группе с ХВГ и ВИЧ с умеренной и высокой степенью активности отмечались сходные, но еще более выраженные изменения в системе липопероксидации.

Заключение. Наличие коинфекции – ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией с минимальной и низкой, а также с умеренной и высокой степенью активности воспалительного процесса, характеризуется более интенсивными липопероксидными процессами и выраженной недостаточностью антиоксидантных факторов, чем при ХВГ-моноинфекции.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, окислительный стресс, антиоксиданты, степень активности воспалительного процесса в печени.

Evaluation of lipid peroxidation processes in patients with chronic parenteral viral hepatitis and HIV co-infection depending on degree of inflammatory process activity in the liver

L.I. Kolesnikova, M.A. Darenkaya, S.I. Kolesnikov, L.A. Grebenkina, M.A. Rashidova, E.V. Timofeeva, O.Ya. Leshenko, O.A. Nikitina

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

The aim of the study. To evaluate of parameters of lipid peroxidation – antioxidant defense changes in women of fertile age with chronic viral hepatitis (CVH) and with HIV (human immunodeficiency virus) infection, depending on the degree of inflammatory process activity in the liver.

Materials and methods. 99 women of reproductive age were examined, of them 44 patients with chronic parenteral viral hepatitis, 27 patients with HIV co-infection (HIV + hepatitis B and/or C) and 28 practically healthy women (control group).

Results. Patients with CVH in combination with HIV-infection with the presence of minimal and low degree of inflammatory activity in comparison with patients with CVH-monoinfection had a higher content of lipid peroxidation products (an increase in the content of diene conjugates and ketodienes and conjugated trienes), reduced values of total antioxidant activity, superoxide dismutase activity, as well as the concentration of fat-soluble vitamins α -tocopherol and retinol. In the group with CVH and HIV with moderate and high degree of activity, similar, but even more pronounced changes in the system of lipid peroxidation were observed.

Conclusion. The presence of co-infection – CVH in combination with HIV infection with minimal and low, as well as moderate and high inflammatory activity, is characterized by more intensive lipid peroxidation processes and a pronounced lack of antioxidant factors than with CVH-monoinfection.

Keywords: chronic viral hepatitis, HIV-infection, oxidative stress, antioxidants, degree of inflammatory process activity in the liver.

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АОА – антиоксидантная активность
АОЗ – антиоксидантная защита
АОС – антиоксидантная система
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АФК – активные формы кислорода
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
дв.св. – двойные связи
ДК – диеновые конъюгаты
ИФА – иммуноферментный анализ

КД – кетодиены
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СОД – супероксиддисмутазы
СТ – сопряженные триены
ТБК-АП – ТБК-активные продукты (продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой)
ХВГ – хронический вирусный гепатит
GSH – восстановленный глутатион
GSSG – окисленный глутатион

Вирусные гепатиты с парентеральным (гемоконтактным) механизмом передачи возбудителя занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии населения, что

обусловлено высокой распространенностью, частотой ризициации, тяжестью течения заболевания [1, 2]. Вирусные гепатиты в 80% случаев приходится на хронические фор-

мы, основными возбудителями которых являются вирусы гепатитов В и С [3, 4].

В Российской Федерации носителями хронического вирусного гепатита В являются около 3 млн человек, число пациентов с хроническим гепатитом С составляет более 5 млн человек [5]. В Иркутской области отмечаются более низкие темпы роста заболеваемости хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), при этом основной удельный вес среди гепатитов занимает ХВГ С – 80,1%, на долю ХВГ В приходится 18,1% [6].

В последнее время особенно актуальна проблема сочетанной патологии ХВГ и ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) инфекции, что связано с высокой распространенностью и общими путями передачи коинфекции [3, 7, 8]. Имеются исследования, согласно которым наличие ХВГ приводит к быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции и развитию СПИДа [9, 10]. Установлена возможность внепеченочной репликации вируса, в частности в иммунокомпетентных клетках, которые могут становиться резервуаром инфекции, источником реинфицирования гепатоцитов и причиной стойкой иммунной недостаточности [7, 11]. Зарегистрировано более быстрое сокращение клеток CD4⁺, которое препятствует достижению устойчивого ответа на вирусы у пациентов с гепатитом. Важнейшим продолжением коинфекции является прогрессирующий фиброз печени, приводящий к циррозу, как конечная стадия заболевания печени, а в некоторых случаях к печеночной карциноме [12].

Являясь системным воспалительным заболеванием, ХВГ приводит к изменению состояния многих органов и систем организма, а также основных констант гомеостаза [11, 12]. Отмечено, что при воспалении, в условиях хронической гипоксии клеток и нарушенной циркуляции, появляется целый каскад воспалительных факторов, запускающий процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) биомембран [13, 14]. Кроме того, клетки воспалительного инфильтрата интенсивно продуцируют и накапливают провоспалительные цитокины, протеолитические ферменты и ряд других биологически активных соединений, обладающих прооксидантным действием [15]. Многокомпонентная антиоксидантная система (АОС) служит защитным буфером, определяющим переход в патологическое состояние, соответственно, сбой в ее функционировании будет способствовать развитию состояния окислительного стресса и определять степень тяжести заболевания [16]. Однако в настоящее время остаются не выясненными механизмы развития окислительного стресса и снижения резервов антиоксидантной защиты (АОЗ) при наличии ХВГ и его сочетания с ВИЧ-инфекцией.

Сведения об авторах:

Колесникова Любовь Ильинична – акад. РАН, проф., д.м.н., научный руководитель ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, г.н.с. ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Гребенкина Людмила Анатольевна – д.б.н., г.н.с. лаб. патофизиологии ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Рашидова Мария Александровна – и.о. м.н.с. лаб. физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»; e-mail: stellam90@mail.ru

Тимофеева Елена Валентиновна – аспирант ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Леценко Ольга Ярославна – д.м.н., зав. лаб. социальнозначимых инфекций ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Никитина Ольга Андреевна – к.б.н., м.н.с. лаб. патофизиологии ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Цель работы: оценить изменения параметров липопероксидации – АОЗ у женщин фертильного возраста с ХВГ, в том числе при их сочетании с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени.

Материалы и методы

В исследовании приняла участие 71 женщина репродуктивного возраста, среди которых 44 пациентки с хроническими парентеральными вирусными гепатитами (средний возраст 28,9±7,5 года), 27 пациенток с коинфекцией ВИЧ (ВИЧ+гепатиты В и/или С; средний возраст 31,7±3,5 года). Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. Селул, 2008). В группу с ХВГ входили пациентки с хроническим парентеральным вирусным гепатитом В (ХВГ В; 19,43%); с хроническим парентеральным вирусным гепатитом С (ХВГ С; 22,50%) и больные хроническим парентеральным вирусным микст-гепатитом В+С (ХВГ В и С; 3,7%; $p>0,05$). Группу пациенток с коинфекцией ВИЧ составляли женщины с ВИЧ и ХВГ В (6; 22%), ХВГ С (10,37%) и ХВГ В и С (11,41%; $p>0,05$). Пациенток исследуемых групп разделили на подгруппы в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени: с минимальной, низкой, умеренной или высокой степенью активности. В связи с малочисленностью и отсутствием статистически значимых различий подгруппы были объединены в группы пациенток с минимальной и низкой степенью активности воспалительного процесса (24 при наличии ХВГ и 17 с ВИЧ/ХВГ) и группы пациенток с умеренной и высокой степенью активности ХВГ (20 – с ХВГ и 10 – с ВИЧ/ХВГ).

В качестве контроля использовали данные практически здоровых женщин (28, средний возраст 31,33±3,46 года) с отрицательными результатами анализов на наличие вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, отсутствии острых или обострения хронических заболеваний на момент обследования.

Клиническое обследование женщин, больных вирусными гепатитами В и С и коинфекцией ВИЧ, проводилось в гепатологическом отделении ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» г. Иркутска и Иркутском Областном Центре СПИД. Диагноз гепатита устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, клинических данных (наличие симптомокомплекса хронического гепатита, увеличение и уплотнение печени), результатов биохимико-серологических исследований (пигментные, ферментные, белковые тесты) и при выявлении маркеров HCV, HBV методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для оценки остроты воспалительного процесса проведено гистологическое исследование с определением степени активности ХВГ. Использовали классификацию степени активности хронического гепатита с оценкой индекса гистологической активности по R.G. Knodell и соавт. (1981). Данный индекс учитывает в баллах морфологические компоненты хронического гепатита: перипортальные некрозы, внутридольковые фокальные некрозы, дистрофию гепатоцитов, воспалительный инфильтрат в портальных трактах, фиброз. Кроме того, для оценки

Контактная информация:

Даренская Марина Александровна – д.б.н., в.н.с. лаб. патофизиологии ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»; тел.: 8(964)227-52-72; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Таблица 1. Уровень аминотрансфераз у пациентов с ХВГ и ХВГ с ВИЧ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени (M±σ, Ме, 25-й и 75-й процентилях)

Показатель	Контроль (n=28)	ХВГ (n=44)				ХВГ/ВИЧ (n=27)			
		Минимальная степень активности (n=10)	Низкая степень активности (n=14)	Умеренная степень активности (n=10)	Высокая степень активности (n=10)	Минимальная степень активности (n=5)	Низкая степень активности (n=12)	Умеренная степень активности (n=4)	Высокая степень активности (n=6)
Индекс глистолипидной активности, средний балл	–	2	5	9	13	2	6	10	14
АЛП, ЕД/л	16,93±4,77 15,6 (11,0 и 24,4)	63,14±41,1 50,9 (44,56 и 71,3)*	69,11±31,1 51,18 (50,51 и 70,9)*	76,35±60,11 53,0 (39,14 и 92,47)*	76,42±60,11 52,49 (44,11 и 105,0)*	59,4±62,1 51,4 (47,8 и 75,25)*	64,85±44,76 62,38 (59,23 и 89,11)*	68,12±56,36 48,57 (54,63 и 111,23)*	66,45±32,15 65,23 (54,25 и 100,12)*
АСТ, ЕД/л	21,23±3,33	78,12±42,13 59,63 (58,11 и 95,47)*	81,12±45,23 74,11 (69,9 и 98,36)*	95,87±56,77 69,89 (92,33 и 97,74)*	99,55±73,78 85,21 и 114,51*	79,28±69,11 54,69 (69,36 и 88,9)*	78,44±67,77 58,96 (74,54 и 94,12)*	80,26±57,36 74,5 (65,1 и 99,71)*	83,11±69,84 70,44 (68,51 и 115,37)*
Общий билирубин, ЕД/л	6,91±0,65	11,23±6,15 8,95 (5,14 и 14,56)	13,45±9,12 10,12 (9,45 и 18,12)*	12,87±8,9 11,78 (9,11 и 23,99)*	15,65±11,21 12,73 (11,45 и 16,99)*	15,24±9,23 10,44 (8,81 и 19,56)*	18,94±9,12 17,12 (16,24 и 22,09)*	17,07±15,62 10,78 (11,04 и 23,99)*	17,49±14,05 12,73 (14,45 и 26,33)*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – статистически значимые различия между показателями контрольной группы и клиническими группами; ← → – статистически значимые различия между показателями исследуемых групп.

Таблица 2. Состояние системы липопероксидации у пациентов с ХВГ и ХВГ с ВИЧ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени (M±σ, Ме, 25-й и 75-й процентилях)

Показатель	Контроль	ХВГ с минимальной и низкой степенью активности		ХВГ с умеренной и высокой степенью активности		ХВГ/ВИЧ с минимальной и низкой степенью активности		ХВГ/ВИЧ с умеренной и высокой степенью активности	
		Дв. св., усл. ед.	2,12±0,39 2,12 (1,86 и 2,3)	2,38±1,02 2,57 (1,51 и 3,20)	2,41±1,45 2,40 (1,33 и 3,40)	1,94±0,78 1,74 (1,60 и 2,18)*	2,37±1,17 2,12 (1,22 и 3,36)	2,02±1,21 1,54 (1,22 и 2,60)	1,83±0,89 1,66 (1,28 и 1,98)*
ДК, МКМОЛЬ/Л	1,15±0,37 1,15 (0,88 и 1,38)	0,89±0,56 0,80 (0,54 и 1,02)*	1,10±1,53 0,79 (0,40 и 1,07)	0,90±0,42 0,82 (0,64 и 1,06)*	0,90±0,42 0,82 (0,64 и 1,06)*	0,89±0,43 0,82 (0,56 и 1,14)*	0,89±0,43 0,82 (0,56 и 1,14)*	0,89±0,43 0,82 (0,56 и 1,14)*	
КП и СТ, усл. ед.	0,37±0,26 0,39 (0,16 и 1,08)	0,23±0,16 0,20 (0,09 и 0,35)*	0,37±0,43 0,22 (0,10 и 0,45)	1,13±0,63 1,00 (0,74 и 1,25)	1,13±0,63 1,00 (0,74 и 1,25)	1,22±0,74 1,09 (0,68 и 1,45)	1,22±0,74 1,09 (0,68 и 1,45)	1,22±0,74 1,09 (0,68 и 1,45)	
ТБК-АП, МКМОЛЬ/Л	1,03±0,49 0,96 (2,12 и 0,60)	1,59±1,01 1,49 (0,69 и 2,24)*	2,40±2,18 1,97 (0,84 и 2,75)*	1,13±0,63 1,00 (0,74 и 1,25)	1,13±0,63 1,00 (0,74 и 1,25)	1,22±0,74 1,09 (0,68 и 1,45)	1,22±0,74 1,09 (0,68 и 1,45)	1,22±0,74 1,09 (0,68 и 1,45)	

степени выраженности воспалительного процесса проводили исследование активности сывороточных аминотрансфераз: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина на автоматическом анализаторе ВТС-330.

В соответствии с количеством баллов установлена соответствующая степень активности воспалительного процесса: минимальная, низкая, умеренная или высокая.

Диагноз ВИЧ-инфекции выставлен на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден обнаружением специфических антител к белкам ВИЧ I типа методом ИФА и иммунного блотинга. Определение содержания в сыворотке крови лимфоцитов CD4⁺ проводили с помощью метода проточной цитофлюориметрии на оборудовании «FACSCount» с использованием моноклональных антител фирмы «Beckton Dickinson» (США), вирусную нагрузку (РНК ВИЧ, ДНК HBV, РНК HCV) определяли с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Исследуемые клинические группы сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, потреблению алкоголя, табакокурению и в случае коинфекции ВИЧ пациентки ранее не получали антиретровирусную терапию ($p>0,05$).

Материалом для исследования служили сыворотка крови и гемолизат. Интенсивность процесса окислительного стресса оценивали по содержанию его субстратов с сопряженными двойными связями (дв.св.), а также продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) и кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) по методу И.А. Волчегорского (1989). Содержание ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) определяли флуориметрически по методу В.Б. Гаврилова и соавт. (1987). О состоянии системы АОЗ судили по общей антиокислительной активности (АОА) крови (метод Г.И. Клебанова и соавт., 1988), а также по содержанию ее компонентов: α -токоферола и ретинола по методу Р.Ч. Черняускене и соавт. (1984), активности фермента – супероксиддисмутазы (СОД) методом Н.Р. Misra, I. Fridovich (1972), содержанию восстановленного и окисленного глутатионов (GSH и GSSG) по методу P.J. Hisin, R. Hilf (1976). Регистрацию оптических плотностей и флуоресценцию проводили с помощью спектрофлуорофотометра «SHIMADZU-1501» (Япония), состоящего из двух блоков: спектрофотометра UV-1650PC и спектрофлуориметра RF-1501.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ STATISTICA 6.1 (Stat-Soft Inc, США). Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Для анализа статистически значимых различий в случае нормального распределения использовали параметрический критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального – непараметрический критерий Манна–Уитни. Для представления количественных данных приводили описательные статистики: среднее (M), стандартное отклонение (σ), медиану (Me) и межквартильный диапазон (25-й, 75-й процентиля). Корреляционный анализ осуществляли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Анализ гистологических изменений и биохимическая оценка выраженности воспалительного процесса у пациенток с ХВГ и ХВГ с ВИЧ приведены в табл. 1. Установлено статистически значимое увеличение параметров – АЛТ,

АСТ и билирубина у пациенток с ХВГ и ХВГ с ВИЧ вне зависимости от степени выраженности воспалительного процесса в сравнении с контрольными значениями ($p<0,05$), при отсутствии значимых различий между группами с различной степенью активности воспаления. Нами также не установлено статистически значимых корреляционных связей между гистологическими изменениями в печени и биохимическими характеристиками выраженности патологического процесса (АЛТ, АСТ, общим билирубином; $p>0,05$).

Данные, свидетельствующие об изменениях содержания компонентов про- и антиоксидантного статуса у пациенток с ХВГ и ХВГ с ВИЧ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени, представлены в табл. 2, 3.

Оценка содержания продуктов ПОЛ у женщин, больных ХВГ, показала более низкие значения продуктов липопероксидации – ДК в 1,3 раза ($p=0,047$) и КД и СТ в 1,6 раза ($p=0,023$) на фоне повышения содержания конечных ТБК-АП ПОЛ в 1,5 раза ($p=0,013$) в группе с минимальной и низкой степенью активности в сравнении с группой контроля (см. табл. 2). В группе пациенток с ХВГ с умеренной и высокой степенью активности отмечалось более существенное увеличение конечных ТБК-АП – в 2,3 раза ($p=0,002$) в сравнении с контролем. У пациенток с ХВГ и ВИЧ-коинфекцией при наличии минимальной и низкой степени активности отмечались более высокие значения продуктов ПОЛ как в сравнении с контролем [увеличение содержания ДК в 1,7 раза ($p<0,001$) и КД и СТ в 2,4 раза ($p<0,001$)], так и по отношению к показателям группы с ХВГ [увеличение содержания ДК в 2,2 раза ($p<0,001$) и КД и СТ в 3,9 раза ($p<0,001$)] (см. табл. 2). В случае с группой с ХВГ/ВИЧ с умеренной и высокой степенью активности воспалительного процесса изменения были сходными: повышенные величины ДК в 1,6 раза ($p=0,002$) и КД и СТ в 2,4 раза ($p<0,001$) при сравнении с контролем и ДК в 1,7 раза ($p=0,004$) и КД и СТ в 2,4 раза ($p<0,001$) при сравнении с группой с ХВГ.

Анализ изменений в системе АОЗ в группе с ХВГ с минимальной и низкой степенью активности в сравнении с контролем показал статистически значимое снижение величины общей АОА в 1,6 раза ($p<0,001$) и активности СОД в 1,3 раза ($p<0,001$), с одновременным увеличением содержания ретинола в 1,3 раза ($p=0,048$) и восстановленного глутатиона в 1,2 раза ($p=0,013$; см. табл. 3). В группе с ХВГ и умеренной и высокой степенью активности по отношению к контрольным величинам также наблюдалось снижение величины общей АОА в 1,7 раза ($p<0,001$), активности СОД в 1,3 раза ($p<0,001$), а также α -токоферола в 1,4 раза ($p<0,001$) и GSSG в 1,1 раза ($p=0,014$; см. табл. 3). В группе пациенток с ХВГ и ВИЧ при минимальной и низкой степени активности по отношению к контролю отмечалось статистически значимое снижение значений общей АОА в 2,2 раза ($p<0,001$), активности СОД в 1,1 раза ($p<0,001$), а также концентрации жирорастворимых витаминов α -токоферола в 1,3 раза ($p<0,001$) и ретинола в 1,2 раза ($p=0,019$). В группе с ХВГ и ВИЧ и умеренной и высокой степенью активности в сравнении с контролем также наблюдалось снижение величины общей АОА в 1,8 раза ($p<0,001$), активности СОД в 1,1 раза ($p<0,001$), а также α -токоферола в 1,6 раза ($p<0,001$; см. табл. 3). Сравнительный анализ уровня антиоксидантов в группах с минимальной и низкой степенью активности выявил сниженные значения общей АОА в 1,3 раза ($p=0,006$), ретинола в 1,6 раза ($p=0,012$), увеличение активности СОД

Таблица 3. Состояние системы АОЗ у пациенток с ХВГ и ХВГ с ВИЧ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени (M±σ, Me, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	Контроль	ХВГ с минимальной и низкой степенью активности	ХВГ с умеренной и высокой степенью активности	ХВГ/ВИЧ с минимальной и низкой степенью активности	ХВГ/ВИЧ с умеренной и высокой степенью активности
Общая АОА, усл. ед.	17,37±4,35 17,4 (13,65 и 18,69)	10,69±2,89 10,52 (10,52 и 12,90)*	10,33±3,40 10,52 (9,25 и 12,41)*	7,94±3,12 7,75 (6,28 и 8,60)*	9,81±1,74 8,60 (8,60 и 10,71)*
СОД, усл. ед.	1,85±0,08 1,86 (1,85 и 1,89)	1,42±0,36 1,52 (1,18 и 1,68)*	1,42±0,40 1,52 (1,16 и 1,71)*	1,64±0,23 1,66 (1,47 и 1,78)*	1,67±0,10 1,70 (1,65 и 1,73)*
α-Токоферол, мкмоль/л	10,11±2,02 10,1 (8,53 и 11,22)	8,23±4,80 6,60 (5,51 и 9,99)	7,12±2,77 6,89 (5,17 и 9,24)*	7,62±1,68 8,02 (6,83 и 8,34)*	6,49±2,25 7,20 (4,66 и 7,95)*
Ретинол, мкмоль/л	0,94±0,18 0,92 (0,80 и 0,99)	1,18±0,61 1,10 (0,66 и 1,51)*	1,13±0,76 0,86 (0,61 и 1,51)	0,76±0,32 0,68 (0,52 и 0,92)*	0,56±0,24 0,46 (0,41 и 0,70)*
GSH, ммоль/л	2,17±0,40 2,17 (1,95 и 2,40)	2,57±0,71 2,42 (2,09 и 2,94)*	2,30±0,46 2,28 (2,01 и 2,40)	2,17±0,53 2,07 (1,79 и 2,43)	2,29±0,37 2,20 (2,18 и 2,53)
GSSG, ммоль/л	2,01±0,22 1,98 (1,89 и 2,08)	1,95±0,43 1,87 (1,65 и 2,34)	1,81±0,32 1,80 (1,66 и 1,97)*	2,32±0,58 2,44 (1,92 и 2,86)	2,00±0,35 1,95 (1,81 и 2,22)

в 1,2 раза ($p<0,001$) и GSSG в 1,2 раза ($p<0,001$) у пациенток с ХВГ/ВИЧ в сравнении с группой с ХВГ и сниженные более чем в 2 раза значения ретинола ($p=0,030$) у больных с ХВГ/ВИЧ и умеренной и высокой степенью активности в сравнении с ХВГ и сходной степенью активности воспалительного процесса (см. табл. 3).

Обсуждение

Полученные данные об активности аминотрансфераз при наличии ХВГ и ХВГ/ВИЧ соответствуют многочисленным результатам о динамике изменений этих ферментов при исследуемых патологиях [2, 5]. Как известно, печень вовлечена во многие метаболические реакции, и ее повреждения приводят к значительным нарушениям в организме и усугублению развития других патологических процессов. Одним из механизмов, приводящих к гибели гепатоцитов, является окислительный стресс [17]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии дисбаланса в системе ПОЛ-антиоксиданты у пациенток с ХВГ и ХВГ/ВИЧ, причем с возрастанием степени активности воспалительного процесса в печени отмечалось более интенсивное накопление токсичных метаболитов липопероксидации, в особенности в группе пациенток с ХВГ. В то же время наличие ВИЧ-коинфекции при ХВГ характеризовалось более выраженными нарушениями в системе пероксидного каскада, что характеризовалось увеличенным содержанием первичных и вторичных продуктов как в группе с минимальной и низкой степенью активности воспалительного процесса, так и в группе с умеренной и высокой степенью. В данном случае можно говорить о коморбидном эффекте двух инфекционных патологий, приводящем к более быстрому прогрессированию патологического процесса в печени, в отличие от моноинфекции [7]. Считается, что активные формы кислорода (АФК) играют важную

роль в патогенезе ХВГ, причем именно с данными метаболитами связывают различные нарушения, сопровождающие ХВГ [18]. Так, экспериментально доказано, что АФК могут способствовать развитию очагов фиброза в печени, резистентности инфицированных клеток к инсулину, интерферону-α, нарушению обменных процессов [19–22]. Ряд исследователей связывают развитие многочисленных патологических явлений в печени при наличии гепатита (воспаление, клеточный рост, ангио- и канцерогенез) с продолжительной активацией транскрипционных факторов NF-κB и STAT-3, в чем ведущую роль играет существенное накопление АФК [23]. В условиях прогрессирования воспалительного процесса окислительный стресс может вызывать как гибель гепатоцитов, так и включение адаптивных защитных механизмов, которые приводят к росту клеточного редокс-статуса и появлению нового соотношения АФК/антиоксиданты [17]. В результате исследования установлено, что у больных с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией с минимальной и низкой степенью активности в сравнении с группой с моноинфекцией ХВГ отмечалось более выраженное снижение активности факторов АОЗ, что выражалось более низкими значениями общей АОА, ретинола, накоплением окисленной формы глутатиона. В случае с умеренной и высокой степенью отличия касались только ферментативного компонента системы АОЗ – ретинола. Имеются исследования относительно истощения защитных и инактивирующих механизмов фактора NF-κB у больных ХВГ, а также снижения активности ферментов антиоксидантного действия, что может способствовать развитию эндогенной интоксикации при гепатитах [24]. Показано также, что ферменты антиокислительной защиты, в особенности тиолдисульфидной системы, являются особым объектом повреждения при ВИЧ-инфекции, так как нарушения их активности косвенно свидетельствует о нарушениях метаболизма клеток [25].

Можно заключить, что наличие гиперпероксидации (повышение продуктов ПОЛ) при снижении адаптационных возможностей системы АОЗ (низкий уровень жирорастворимых витаминов – α -токоферола и ретинола, активности антиоксидантных ферментов) у больных с коинфекцией может являться фактором риска дальнейшего прогрессирования патологического процесса.

Заключение

Наличие коинфекции – ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, при нарастании активности воспалительного

процесса характеризуется более интенсивными липопероксидными процессами и выраженной недостаточностью антиоксидантных факторов, чем у пациентов с ХВГ-моноинфекцией, что является важным патогенетическим фактором, оказывающим влияние на течение инфекционного процесса. Полученные результаты необходимо учитывать при уточнении тяжести заболевания, прогноза его течения, а также оптимизации патогенетической терапии путем усиления антиоксидантного воздействия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Юшук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Белый П.А. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2014;10:77-81 [Yushchuk ND, Znoyko OO, Dudina KR, Belyi PA. The problem of viral hepatitis C in the Russian Federation. *Ter Arkh*. 2014;10:77-81 (In Russ.)].
2. Pol S. Hepatitis C virus: 25 years-old, the end? *Med Sci (Paris)*. 2013;29(11):998-1003. doi: 10.1051/medsci/20132911016
3. Яковлев А.А., Комарова А.А., Мусатов В.Б., Цинзерлинг В.А., Карнаухова Е.В. Хронические вирусные гепатиты и их исходы: что нас ждет в ближайшее десятилетие. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015;2:13-21 [Jakovlev AA, Komarova AA, Musatov VB, Cinzerling VA, Karnauhova EV. Chronic viral hepatitis and their outcomes: what awaits us in the next decade. *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii*. 2015;2:13-21 (In Russ.)].
4. Aman W, Mousa S, Shiha G, et al. Current status and future directions in the management of chronic hepatitis C. *Virol J*. 2012;9: 57. doi: 10.1186/1743-422X-9-57
5. Зубкин М.Л., Червинко В.И., Овчинников Ю.В., Крюков Е.В., Котенко О.Н. Хроническая HCV-инфекция: взгляд интерниста (II часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(11):138-48 [Zubkin ML, Chervinko VI, Ovchinnikov JuV, Krjukov EV, Kotenko ON. Chronic HCV infection: an internist's view (part II). *Ter arkh*. 2016;88(11):138-48 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20168811138-148
6. Колесников С.И., Савилов Е.Д., Савченков М.Ф., Лещенко Я.А., Малов И.В., Анганова Е.В., Астафьев В.А., Шугаева С.Н. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристика). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016;71(6):472-81 [Kolesnikov SI, Savilov ED, Savchenkov MF, Leshchenko JA, Malov IV, Anganova EV, Astafev VA, Shugaeva SN. Sanitary and epidemiological welfare of the population of Siberia (medical, demographic, and epidemiological characteristics). *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2016;71(6):472-81 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn640
7. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии – новый тренд в исследованиях общественного здоровья. *Журнал микробиологии*. 2016;4:66-75 [Savilov ED, Kolesnikov SI, Briko NI. Comorbidity in epidemiology is a new trend in public health research. *Zhurnal mikrobiologii*. 2016;4:66-75 (In Russ.)].
8. Соколова Е.В., Покровский В.В., Ладная Н.Н. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2013;11:10-5 [Sokolova EV, Pokrovskii VV, Ladnaia NN. The HIV infection situation in the Russian Federation. *Terapevticheskij arkhiv*. 2013;11:10-5 (In Russ.)].
9. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Тимофеева Е.В., Лещенко О.Я., Вантеева О.А., Рашидова М.А. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):17-21 [Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaja MA, Grebenkina LA, Timofeeva EV, Leshchenko OJa, Vanteeva OA, Rashidova MA. Evaluation of pro and antioxidant status in women with HIV and co-infection. *Terapevticheskij arkhiv*. 2016;88(11):17-21 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016881117-21
10. Астафьев В.А., Савилов Е.Д., Чemezova Н.Н., Степаненко Л.А. Оценка заболеваемости вирусным гепатитом С в Иркутской области по интегральному эпидемиологическому показателю. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;6:120-2 [Astafev VA, Savilov ED, Chemezova NN, Stepanenko LA. Assessment of the incidence of viral hepatitis C in the Irkutsk region by the integral epidemiologic index. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2012;6:120-2 (In Russ.)].
11. Федоров Б.А., Колесникова Л.И., Сутурин Л.В., Шолохов Л.Ф., Гребенкина Л.А., Диденко Е.Л. Состояние гормонально-метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В и С. *Фундаментальные исследования*. 2011;2: 157-60 [Fedorov BA, Kolesnikova LI, Suturina LV, Sholohov LF, Grebenkina LA, Didenko EL. The state of hormone-metabolic homeostasis in women of reproductive age with viral hepatitis B and C. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011;2:157-60 (In Russ.)].
12. Иоанниди Е.А., Чернявская О.А. Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция. Волгоград: ВГМУ, 2008. 69 с. [Ioannidi EA, Chernjavskaja OA. Chronic viral hepatitis and HIV infection. Volgograd: VGMU, 2008. 69 p. (In Russ.)].
13. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Баирова Т.А., Бимбаев А.Б.Ж. Эссенциальная артериальная гипертензия и гены ренин-ангиотензиновой системы. Новосибирск: Наука; 2008. 108 с. [Kolesnikova LI, Dolgih VV, Bairova TA, Bimbaev ABZh. Essential arterial hypertension and genes of the renin-angiotensin system. Novosibirsk: Nauka; 2008. 108 p. (In Russ.)].
14. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Лабыгина А.В., Сутурин Л.В., Долгих М.И., Шипхинева Т.И., Даржаев З.Ю., Цыренов Т.Б., Ринчиндоржиева М.П. Характеристика процессов липопероксидации у женщин различных популяций с гиперпролактинемией и бесплодием. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;LX(5):55-61 [Kolesnikova LI, Darenskaja MA, Grebenkina LA, Labygina AV, Suturina LV, Dolgih MI, Shiphineeva TI, Darzhaev ZJu, Cyrenov TB, Rinchindorzhieva MP. Characterization of lipoperoxidation processes in women of different populations with hyperprolactinemia and infertility. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2011;LX(5):55-61 (In Russ.)].
15. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гудзовская Д.А., Косторная И.В. Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;18(6):38-42 [Gejvandova NI, Jagoda AV, Gudzovskaja DA, Kostornaja IV. Serum phospholipids, lipid peroxidation and antioxidant protection indicators as additional non-invasive markers of chronic viral hepatitis C activity. *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008;18(6):38-42 (In Russ.)].
16. Плахтий Л.Я., Нагоев Б.С., Отараева Б.И., Тадеева А.К., Цховребов А.Ч. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Успехи современного естествознания*. 2010;9:141-3 [Plahthij LJ, Nagoev BS, Otaraeva BI, Tadeeva AK, Chovrebov ACh. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with chronic viral hepatitis C. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2010;9:141-3 (In Russ.)].
17. Коркогашвили Л.В., Романова С.В., Колесов С.А. Оксид азота, его метаболиты и система глутатиона у детей с хроническим вирусным гепатитом В и С. *Вестник Российской академии медицинских наук*.

- наук. 2013;10:26-30 [Korkotashvili LV, Romanova SV, Kolesov SA. Nitric oxide, its metabolites and glutathione system in children with chronic viral hepatitis B and C. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2013;10:26-30 (In Russ.)].
18. Смирнова О.А., Иванов А.В., Иванова О.Н., Валуев-Эллистон В.Т., Кочетков С.Н. Клеточные системы защиты от окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума: механизмы регуляции и влияние вируса гепатита С. *Молекулярная биология*. 2011;45(1):127-41 [Smirnova OA, Ivanov AV, Ivanova ON, Valuev-Elliston VT, Kochetkov SN. Cell defense systems against oxidative stress and endoplasmic reticulum stress: mechanisms of regulation and the effect of hepatitis C virus. *Molecular biology*. 2011;45(1):127-41 (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0026893311010122
 19. Mahmood S, Kawanaka M, Kamei A, Izumi A, Nakata K, Niyama G, Ikeda H, Hanano S, Suehiro M, Togawa K, Yamada G. Immunohistochemically evaluation of oxidative stress markers in chronic hepatitis C. *Antioxid. Redox Signal*. 2006;6:19-24. doi: 10.1089/152308604771978318
 20. Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Nakashima T, Okanoue T. Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Res*. 2008;38:348-53. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00280.x
 21. Nishina S, Hino K, Korenaga M, Vecchi C, Pietrangelo A, Mizukami Y, Furutani T, Sakai A, Okuda M, Hidaka I, Okita K, Sakaida I. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. *Gastroenterology*. 2008;134:226-38.
 22. Fujita N, Horiike S, Sugimoto R, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashi Y, Hasegawa K, Ma N, Kawanishi S, Adachi Y, Kaito M. Hepatic oxidative DNA damage correlates with iron overload in chronic hepatitis C patients. *Free Radic Biol Med*. 2007;42:353-62.
 23. Gong G, Waris G, Tanveer R, Siddiqui A. Human hepatitis C virus NS5A protein alters intracellular calcium levels, induces oxidative stress, and activates STAT-3 and NF-kappa B. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:9599-9604.
 24. Цейликман В.Э., Бабин К.А., Виноградов Д.Б., Шатрова Ю.М., Изаровский Б.В., Манухина Е.Б., Дауни Г.Ф., Цейликман О.Б., Мингазов А.Х. Особенности окислительного стресса у больных алкогольным делирием, инфицированных вирусами гепатита С и иммунодефицита человека. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(5):778-781 [Cejlikman VJe, Babin KA, Vinogradov DB, Shatrova JuM, Izarovskij BV, Manuhina EB, Dauni GF, Cejlikman OB, Mingazov AH. Features of oxidative stress in patients with alcoholic delirium, infected with hepatitis C viruses and human immunodeficiency. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2013;94(5):778-81 (In Russ.)].
 25. Костюшов В.В., Бокал И.И., Петров С.А. Изучение активности ферментов антиоксидантной системы крови при ВИЧ-инфекции. *Биомедицинская химия*. 2010;56(5):596-601 [Kostjushov VV, Bokalk II, Petrov SA. The study of the activity of enzymes of the antioxidant system of blood in HIV infection. *Biomedicinskaja himija*. 2010;56(5):596-601 (In Russ.)].
 26. Арипходжаева Г.З. Глутатионовая система и интоксикационный синдром при хроническом гепатите С. Эпидемиология и инфекционные болезни. *Актуальные вопросы*. 2014;4:39-42 [Ariphodzhajeva GZ. Glutathione system and intoxication syndrome in chronic hepatitis C. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2014;4:39-42 (In Russ.)].

Поступила 24.01.2018