

УДК 616.36-002-036.12-022.6-053.2

В.С. Березенко¹, Р.В. Мостовенко², М.Б. Діба¹

Оцінка прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дітей за окремими показниками оксидативного стресу

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

²НДСЛ «Охматдит», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):67–71;doi10.15574/PP.2014.60.67

Мета — вивчити особливості прогресування хронічного вірусного гепатиту С у дітей за окремими показниками оксидативного стресу.

Пацієнти та методи. Оксидативний стрес визначено за кількістю кетондінітрофенілгідразонів за методом Дубініної Є.Є. Досліджено вихідний рівень 2,4 кетондінітрофенілгідразонів (спонтанна окисна модифікація білків) і накопичення 2,4 кетондінітрофенілгідразонів після стимуляції окисної модифікації білків середовищем Фентона (індукована окисна модифікація білків). Показник резервно-адаптаційних можливостей організму протистояти оксидативному стресу розраховано за формулою (2,4 кетондінітрофенілгідразон спонтанний × 100 / 2,4 кетондінітрофенілгідразон індукований).

Результати. Перебіг хронічного вірусного гепатиту С у дітей супроводжується підвищеною чутливістю білків сироватки крові до окиснення і накопиченням їх окисномодифікованих форм у сироватці крові. Найбільша деструкція білків під впливом вільних радикалів спостерігалась у дітей з ознаками прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту С та у хворих на цироз печінки. У здорових дітей ініціація процесів окисної модифікації білків приводила до збільшення кількості окислених білків у середньому на 30%, водночас, у дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит С, кількість продуктів окисної модифікації білків збільшилась практично у 2 рази, а у хворих на цироз печінки — у 2,5 рази.

Висновки. Отримані дані свідчать про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму хворих на хронічний вірусний гепатит С і цироз печінки, зниження їх здатності протидіяти оксидативному стресу. Проведено співставлення показника резервно-адаптаційних можливостей у дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит С і цироз печінки, з ультразвуковими маркерами фіброзу печінки. Встановлено, що показник резервно-адаптаційних можливостей $\leq 45\%$ може використовуватись як діагностичний критерій для оцінки прогресуючого фіброзу печінки (Sp — 76%; Se — 80%).

Ключові слова: діти, хронічний гепатит С, цироз печінки, окисна модифікація білків, резервно-адаптаційні можливості, фіброз печінки.

Вступ

Хронічний вірусний гепатит С (ХГС) у дітей залишається актуальною проблемою як в Україні, так і у світі. За офіційними даними, у світі налічується 170–210 млн людей, інфікованих вірусом гепатиту С (ВГС). Хронічні вірусні гепатити увійшли в десятку основних причин смерті на планеті. Епідемічна ситуація погіршується відсутністю симптоматики, особливо на ранніх етапах розвитку захворювання. Близько у 60% дітей ВГС виявляється випадково при обстеженні з приводу інших захворювань. Цироз печінки (ЦП) у дітей, хворих на ХГС, діагностується у межах 0–8% у період після інфікування 3–7 років [1, 16].

Основним патогенетичним механізмом прогресування хронічних вірусних гепатитів є розвиток фіброзу в печінці, кінцевою стадією якого є формування ЦП [10, 11]. Тому найважливішими завданнями експериментальних і клінічних досліджень ХГС є пошук і визначення ранніх маркерів фіброзу, що дасть змогу своєчасно виявити хворих із прогресуючим перебігом захворювання, які стануть групу ризику розвитку ЦП.

Сьогодні доведено ключову роль оксидативного стресу в розвитку та прогресуванні ВГС-асоційованих захворювань печінки [1, 7, 8, 12, 15]. За даними медичної літератури, при ХГС спостерігається більша активація оксидативної системи, ніж при хронічному гепатиті В (ХГВ), що пов'язано з особливостями інфекційного процесу при ХГС і фактором вірусу. Доведено, що core білок ВГС має властивості безпосередньо індукувати оксидативний стрес у гепатоцитах, на відміну від вірусу гепатиту В (ВГВ) [7, 15]. Встановлено, що ВГС призводить до зниження експресії гену гепсидину та підвищеного надходження заліза із шлунково-кишкового тракту і його накопичення в печінці з подальшою активацією оксидативного пошкодження гепатоцитів [13]. Вільні радикали, які утворюються внаслідок оксидативного ураження тканини печінки, стимулюють процеси фіброгенезу в гепатоцитах.

Останнім часом все більша увага науковців приділяється окисній деструкції білків [6, 17, 18]. Вплив вільних радикалів на білки різного типу приводить до складних модифікацій у структурі білкової молекули і, відповідно, до зміни її фізико-хімічних і біологічних властивостей. Залежно від інтенсивності генерації активних форм кисню ступінь окиснення може бути різним: від поодиноких ушкоджень амінокислотних залишків до агрегації і фрагментації білкових молекул [9, 14]. Наслідком цього можуть стати порушення в структурі активних центрів ферментів, центрів скріплення транзиторних білків, зміна їх антигенних властивостей. Шляхи та кінцеві продукти окисної модифікації білків (ОМБ) складні, проте існує ряд характерних хімічних форм, які утворюються в більшості випадків. До таких продуктів окиснення відносяться карбонільпохідні білки [5, 9, 14]. За даними літератури, наявність кетондінітрофенілгідразонів при спонтанній ОМБ вказує на ступінь їх деструкції, а збільшення їх кількості після індукції процесів ОМБ свідчить про виснаження резервно-адаптаційних можливостей (РАМ) організму протистояти оксидативному стресу [2, 4].

Матеріали та методи дослідження

Стан ОМБ визначено за методом Дубініної Є.Є [2]. Принцип методу полягає в тому, що внаслідок окиснення білків утворюються альдегідні та кетонні групи аміноки-

Таблиця 1

Розподіл обстежених дітей за віком і статтю (абс., %)

Показник	ХГС (n=94)	ЦП (n=20)	Здорові (n=20)
Стать:			
- хлопчики	57 (60,6)	12 (60,0)	11 (55,0)
- дівчатка	37 (39,4)	8 (40,0)	9 (45,0)
Вік (років):			
- 3–5	14 (14,9)	-	3 (15,0)
- 6–9	19 (20,2)	3 (15,0)	5 (25,0)
- 10–17	61 (64,9)	17 (85,0)	12 (60,0)

Таблиця 2

Розподіл обстежених дітей з хронічним вірусним гепатитом С і цирозом печінки залежно від тривалості хвороби та активності запального процесу (абс., %)

Показник	ХГС (n=94)	ЦП (n=20)
Тривалість захворювання:		
- <36 міс.	22 (23,4)	-
- ≥36 міс.	49 (52,1)	11 (55,0)
- невідома	23 (24,5)	8 (40,0)
Активність захворювання		
Неактивний	33 (35,1) *	-
Мінімальна	37 (39,4) *	19 (95,0)
Низька	20 (21,3) *	1 (5,0)
Помірна та висока	4 (4,2)	-

Примітка: * – p<0,05 між групами.

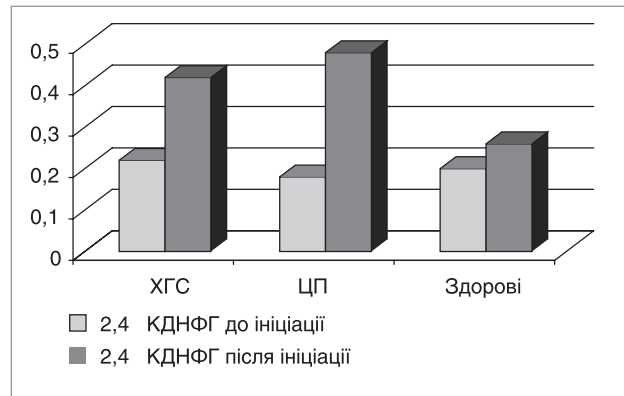


Рис. 1. Кількість 2,4-КДНФГо (нмоль/мг білка) до та після ініціації в групах обстежених дітей

слотних залишків білків, які взаємодіють з 2,4 динітрофенілгідразоном (2,4-ДНФГ). Утворені похідні 2,4-ДНФГ рееструються при довжині хвилі 530 нм на спектрофотометрі «Spekol-11». На довжині хвилі 530 нм зареєстровано кетондинітрофенілгідразони основного характеру (2,4-КДНФГо). проведено дослідження спонтанної ОМБ (вихідний рівень 2,4-КДНФГо) та індукованої ОМБ (накопичення 2,4-КДНФГо після стимуляції ОМБ середовищем Фентона: FeSO₄ і H₂O₂). Вміст 2,4-КДНФГо в нмолях на 1 мг білка розраховано з використанням коефіцієнта молярної екстинкції (21 000 М⁻¹ см⁻¹) для похідних 2,4-ДНФГ. Показник РАМ організму протистояти окислювальному стресу розраховано за формулою (2,4-КДНФГо спонтанний x 100 / 2,4-КДНФГо індукований) [4].

Для визначення показника РАМ обстежено 94 дитини ХГС і 20 дітей з ЦП, який встановлено за даними ультразвукового дослідження (УЗД) і морфологічного дослідження біоптату печінки.

Сформовані групи не мали вірогідних відмінностей ні за віком, ні за статтю. Середній вік хворих на ХГС становив 12 (9,0–15,0) років, хворих на ЦП – 12,6 (11,5–14,5) року, здорових – 11 (9–13) років.

Середня тривалість захворювання і дітей зі встановленим шляхом інфікування у хворих на ХГС становила ≥6 років (Ме 79,8 міс.; 48,0–108,0 міс.), у хворих на ЦП – ≥9 років (Ме 112,9 міс.; 87,0–126,0 міс.), (p<0,01). У 45% дітей з ЦП та у 24,5% дітей з ХГС тривалість захворювання не встановлена (табл. 2).

Третина хворих на ХГС мала неактивний гепатит. Мінімальна активність захворювання встановлена в 39% хворих на ХГС і 95% дітей з ЦП (p<0,05). Низька активність захворювання спостерігалася у 20 (21,3%) хворих на ХГС та лише в 1 (5%) дитини з ЦП (p<0,05).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження ОМБ в обстежених дітей дало змогу встановити, що окислення білків відбувається як у хво-

рих, так і у здорових дітей. На думку Ф.З. Меерсона, помірна активація вільнорадикальних процесів є частиною загального адаптаційного механізму, направленого на підтримання клітинного гомеостазу [3]. Проведений попередній аналіз показав, що кількість 2,4-КДНФГо в сироватці крові обстежених дітей не залежала від віку дитини (r=0,18). Не встановлено відмінностей у кількості продуктів ОМБ між хлопчиками та дівчатками. До ініціації ОМБ кількість 2,4-КДНФГо в сироватці крові була практично однаковою як у здорових, так і у хворих на ХГС дітей (p>0,05), (табл. 3). Водночас, кількість 2,4-КДНФГо в сироватці крові у хворих на ЦП була суттєво нижчою, ніж у хворих на ХГС і здорових однолітків.

Ініціація процесів ОМБ в умовах *in vitro* при генерації активних форм кисню середовищем Фентона приводила до збільшення кількості 2,4-КДНФГо як у здорових, так і у хворих однолітків. Однак у здорових дітей ці зміни були незначними, на відміну від хворих із ХГС і ЦП, а у 3 здорових взагалі знизилася кількість 2,4-КДНФГо, що свідчило про підвищену стійкість білків сироватки крові в цих дітей до оксидантів. Як видно з таблиці 3, у здорових дітей ініціація процесів ОМБ приводила до збільшення кількості окислених білків у середньому на 30%, водночас, у хворих на ХГС кількість продуктів ОМБ збільшилась практично в 2 рази, а у хворих на ЦП – у 2,5 рази (рис. 1).

За даними науковців, наявність КДНФГо при спонтанній ОМБ вказує на ступінь окислювальної деструкції білка, а збільшення їх кількості після ініціації процесів окислення білків (індукційна ОМБ) свідчить про виснаження РАМ організму протидіяти оксидативному стресу [4].

Для більш детального аналізу впливу активності запального процесу на показники ОМБ сформовано дві підгрупи: 1-а – з активним гепатитом (АЛТ≥40 ммоль/л), 2-а – з неактивним (АЛТ<40 ммоль/л). Результати наведено в таблиці 4. Активність запального процесу в печінці не впливала на кількість 2,4-КДНФГо в сироватці крові

Таблиця 3

Кількість 2,4-КДНФГо в сироватці крові до та після ініціації в групах обстежених дітей, нмоль /мг білка, Ме (UQ-LQ)

Довжина хвилі	Показник		
	ХГС (n=94)	ЦП (n=20)	здорові (n=20)
2,4-КДНФГо			
- до ініціації	0,22 (0,1–0,3) ¹	0,18 (0,06–0,2)	0,23 (0,07–0,3) ³
- після ініціації	0,42 (0,3–0,6) ²	0,48 (0,2–0,7)	0,28 (0,1–0,3) ³
- відсоток зростання	160,5 (59,5–212,9) ^{1,2}	189,9 (106,7–260,0) ³	30,5 (14,4–42,2)

Примітки: ¹ – p<0,05 між ХГС і ЦП; ² – між ХГС і здоровими; ³ – p<0,05 між ЦП і здоровими.

Таблиця 4

Кількість 2,4-КДФГо у сироватці крові в підгрупах хворих на хронічний вірусний гепатит С залежно від активності запального процесу, нмоль/мг білка, Me (UQ-LQ)

Довжина хвили	Показник		
	АЛТ≥40 (n=61)	АЛТ<40 (n=33)	здорові (n=20)
2,4-КДФГо - до ініціації - після ініціації	0,25 (0,13–0,32) 0,47 (0,32–0,74) ^{1, 2}	0,20 (0,10–0,29) 0,39 (0,20–0,59) ³	0,23 (0,07–0,3) 0,28 (0,1–0,3)

Примітки: ¹ – p<0,05 між групою з активним гепатитом і неактивним гепатитом;

² – між групою з активним гепатитом і здоровими; ³ – p<0,05 між групою з неактивним гепатитом і здоровими.

Таблиця 5

Показник резервно-адаптаційних можливостей у групах обстежених дітей (%), Me (UQ-LQ)

Група	ХГС (n=94)	ХГС тривалість <36 міс. (n=22)	ХГС тривалість ≥36 міс. (n=48)	ЦП (n=20)	Здорові діти (n=20)
РАМ	49,3 ^{1, 2} (31,9–62,7)	55,4 ^{4, 8} (42,0–75,9)	49,3 ^{5, 6} (35,0–62,9)	32,6 ^{3, 8} (25,0–43,5)	79,2 ⁷ (70,3–87,4)

Примітки: ¹ – p<0,05 між ХГС та здоровими; ² – p<0,05 між ХГС та ЦП; ³ – p<0,05 між ЦП та здоровими; ⁴ – p<0,05 між групою з тривалістю захворювання >36 міс. та групою з тривалістю захворювання <36 міс.; ⁵ – p<0,05 між групою з тривалістю захворювання >36 міс. та здоровими; ⁶ – p<0,05 між групою з тривалістю захворювання >36 міс. та ЦП; ⁷ – p<0,05 між групою з тривалістю захворювання <36 міс. та контролем; ⁸ – p<0,05 між групою з тривалістю захворювання <36 міс. та ЦП.

до ініціації (спонтанна ОМБ), про що свідчила відсутність вірогідної різниці за кількістю цих продуктів ОМБ у сформованих підгрупах хворих дітей. Після ініціації ОМБ у хворих на ХГС незалежно від активності запального процесу збільшується кількість утворених 2,4-КДФГо.

Слід зазначити, що у хворих на ЦП з активним запальним процесом у печінці (АЛТ≥40) кількість 2,4-КДФГо в сироватці крові була значно меншою, ніж у хворих на ХГС з активним гепатитом (p<0,01 між групами на всіх довжинах хвили), (рис. 2).

Виявлені зміни, можливо, зумовлені тим, що у хворих на ХГС відмічались вірогідно вищі медіани АЛТ, ніж у хворих на ЦП (відповідно 72,0 [69,0–74,5] МО/мл) і (49,0 [44,0–54,5] МО/мл), (p<0,01). Однак після ініціації у хворих на ЦП кількість 2,4-КДФГо значно підвищилась і кількість ОМБ була практично такою самою, як і в групі хворих на ХГС з активним гепатитом.

У хворих на ЦП ВГС-етіології показники спонтанної ОМБ практично не відрізнялись від показників групи контролю. Враховуючи те, що, на відміну від ХГС, ЦП супроводжується значними змінами структури тканини, причиною виявленого нами зниження кількості продуктів ОМБ до індукції у хворих на ЦП порівняно з хворими на ХГС, на нашу думку, слід вважати наявність більш суттєвих структурних пошкоджень білків сироватки крові у дітей з ЦП.

Таким чином, перебіг ХГС у дітей супроводжується підвищеною чутливістю білків сироватки крові до окислення і накопиченням їх окислених форм у сироватці крові. Підвищення кількості 2,4-КДФГо в сироватці крові після ініціації у хворих на ХГС відбувається як у хворих з активним гепатитом, так і з неактивним, тобто не залежить від активності запального процесу в печінці. Доведено, що при важкому окислювальному стресі знижуються процеси протеолізу окислених білків у печінкових епітеліальних клітинах, що приводить до їх накопичення, а порушення балансу між інтенсивністю ОМБ і їх протеолізом може бути одним із маркерів ураження тканин [2].

Враховуючи те, що будь-яке хронічне захворювання знижує компенсаторно-адаптаційні можливості організму, ми визначили РАМ організму шляхом розрахунку інтегрального показника РАМ [4].

Показник РАМ організму ≥70% встановлено у 70% (n=14) здорових дітей, в 11 (12%) дітей з ХГС та в жодній дитині з ЦП. Показник РАМ (50–69%) мали 3 (15%) дити-

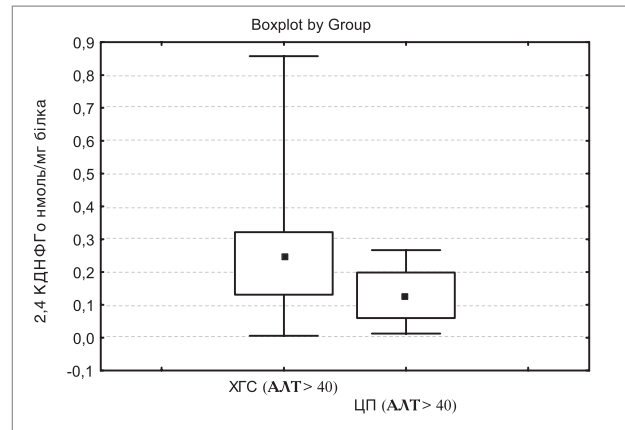


Рис. 2. Кількість 2,4-КДФГо у хворих з активним хронічним вірусним гепатитом С і цирозом печінки

ни групи контролю, 47 (50%) дітей з ХГС і 4 (20%) дитини з ЦП. Показник РАМ (<50%) мали 36 (38%) дітей з ХГС і 16 (80%) дітей з ЦП і жодна дитина з групи контролю.

За даними проведеного дослідження, при збільшенні терміну захворювання показник РАМ знижувався (r=-0,36; p<0,05). Слід зазначити, що цей показник не мав значущого кореляційного зв'язку з АЛТ (τ=0,06; p=0,36), також не було відмінностей між підгрупами хворих з активним та неактивним ХГС (p>0,05). Показник РАМ організму наведено в таблиці 5.

Аналіз величини розрахованого показника РАМ показав, що у хворих на ХГС і ЦП він був суттєво нижчим, ніж у здорових дітей. Хворі на ХГС із невеликим терміном захворювання (<36 міс.) порівняно зі здоровими дітьми не мали вірогідних відмінностей за медіанами показника РАМ, на відміну від хворих із тривалістю ХГС ≥36 міс., де виявлено вірогідні відмінності за цим показником, розрахованим для 2,4-КДФГо.

Розподіл показника РАМ у групах обстежених дітей наведено на гістограмі (рис. 3). Майже третина дітей з ХГС мали такі ж низькі значення показника РАМ, як і хворі на ЦП. У 11 дітей з ХГС показник РАМ становив <30%, що може свідчити про прогресуючий перебіг ХГС у цих хворих.

Враховуючи, що показник РАМ, розрахований для 2,4-КДФГо, у хворих на ЦП був значно нижчим, ніж в

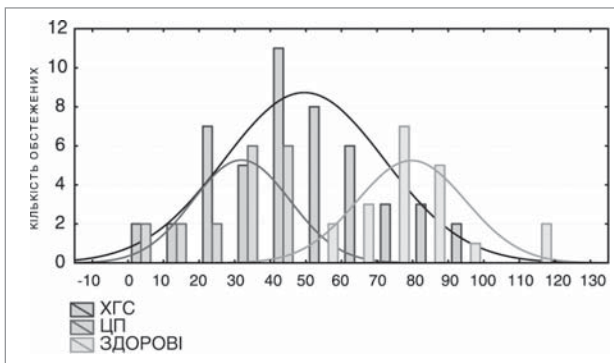


Рис. 3. Гістограма розподілення показника резервно-адаптаційних можливостей у групах обстежених дітей

Таблиця 6

Показник резервно-адаптаційних можливостей у групах хворих залежно від стадії фіброзу печінки за даними УЗД, абс. (%)

РАМ (%)	ХГС		ЦП
	стадія фіброзу		
	УЗ-маркери фіброзу відсутні (n=58)	F2-F3 (n=36)	F4 (n=20)
≥55	27 (46,0)	3 (8,3)	—
50-54	11 (20,0)	7 (19,4)	2 (10,0)
49-46	6 (10,3)	7 (19,4)	2 (10,0)
≤45	14 (24,1)	19 (52,8)	16 (80,0)

інших досліджуваних групах, а також те, що він не залежав від активності запального процесу в печінці ($\tau=0,01$; $p=0,85$), ми вважали за можливе розглянути цей показник як маркер прогресування ХГС.

Ми провели співставлення показника РАМ у хворих на ХГС із відсутніми УЗД-маркерами фіброзу печінки, та з УЗД-маркерами, характерними для стадії фіброзу

F2-F3, а також із цим показником у хворих на ЦП. Результати наведено в таблиці 6.

У групі дітей з ХГС, які не мали УЗД-ознак фіброзу печінки, медіана показника РАМ становила 65,0 [52,5–76,6] %; у дітей з УЗД-ознаками фіброзу F2-F3 — 41,7 [24,6–54,9] %; у хворих на ЦП — 35,6 [25,0–48,4] %. Ураховуючи те, що в більшості хворих, які мали ЦП, показник РАМ становив $\leq 45\%$, ми обрали цей критерій як діагностичний для прогресуючого фіброзу печінки (специфічність — 76%; чутливість — 80%).

Індивідуальний аналіз перебігу захворювання 33 дітей з ХГС із низьким показником РАМ ($\leq 45\%$) показав, що ці діти були з терміном захворювання ≥ 6 років, і серед них, за даними високочастотного УЗД печінки з доплерометрією, 19 (57,6%) дітей мали ознаки просунутого фіброзу (ущільнення глісонової капсули, двофазний кровоток у печінковій вені, збільшення кількості ехопозитивних структур на одиницю площі печінки). У 14 дітей з низьким показником РАМ не виявлено ознак просунутого фіброзу за даними УЗД.

Перевагою запропонованого методу дослідження є те, що прогресуючий перебіг захворювання діагностується в дітей з відсутньою клінічною симптоматикою та незначними проявами фіброзу за даними УЗД.

Висновки

Перебіг ХГС у дітей супроводжується оксидативним стресом, про що свідчить підвищена чутливість білків сироватки крові до окислення, і накопиченням їх окислених форм у сироватці крові.

Розрахунок показника РАМ дитини протистояти оксидативному стресу у хворих на ХГС може бути додатковим критерієм виразності фіброзних змін у печінці і дає змогу лікарів діагностувати прогресуючий перебіг ХГС у дитини раніше, ніж з'являться УЗ-ознаки ЦП.

Показник РАМ $\leq 45\%$ може використовуватись як діагностичний критерій, що характеризує прогресуючий перебіг ХГС у дитини (специфічність — 76%; чутливість — 80%).

ЛІТЕРАТУРА

- Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / Алексей Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 4. — С. 21–25.
- Дубинина Е. Окислительная модификация белков / Е. Дубинина, В. Шугалей // Успехи современной биологии. — 1993. — Т. 113, вып. 1. — С. 71–81.
- Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным нагрузкам и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшеничкова. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
- Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов [и др.] // Современные проблемы токсикологии. — 2005. — № 3. — Р. 43–46.
- Adaptation of protein carbonyl detection to the requirements of proteome analysis demonstrated for hypoxia/reoxygenation in isolated rat liver mitochondria / T. Reinheckel, S. K?rn, S. M?hring [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. — 2000. — Vol. 1; № 376 (1). — P. 59–65.
- Berlett B.S. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress / B.S. Berlett, E.R. Stadtman // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 15; № 272 (33). — P. 20313–20316.
- Choi J. Mechanisms of liver injury. III. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus / J. Choi, J. Ou // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2006. — Vol. 290 (5):G. — P. 847–851.
- Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis B and C / N. Fujita, R. Sugimoto, N. Ma [et al.] // J. Viral Hepatol. — 2008. — Vol. 15. — P. 498–507.
- Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins / R.L. Levine, D. Garland, C.N. Oliver [et al.] // Methods in Enzymol. — 1990. — Vol. 186. — P. 464–478.
- Friedman S.L. Liver fibrosis — from bench to bedside / Scott L. Friedman // J. Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 38–53.
- Friedman S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury / S.L. Friedman // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 275. — P. 2247–2250.
- Hepatocyte NAD(P)H oxidases as an endogenous source of reactive oxygen species during hepatitis C virus infection / N.S. de Mochel, S. Seronello, S.H. Wang [et al.] // Hepatology. — 2010. — Vol. 52 (1). — P. 47–59.
- Hepcidin expression in the liver relatively low level in patients with chronic hepatitis C / N. Fujita, R. Sugimoto, M. Takeo [et al.] // Mol. Med. — 2007. — Vol. 13. — P. 97–104.
- Levine R.L. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease / R.L. Levine // Free Radic. Biol. Med. — 2002. — Vol. 1; № 32 (9). — P. 790–796.
- Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein / M. Okuda, K. Li, M.R. Beard [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 366–375.

16. Shepard C.W. Global epidemiology of hepatitis C virus infection / C.W. Shepard, L. Finelli, M.J. Alter // *Lancet Infect Dis.* — 2005. — Vol. 5. — P. 558—567.
17. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease / M.J. Davies, S. Fu, H. Wang, R.T. Dean // *Free Radic. Biol. Med.* — 1999. — Vol. 27. — P. 1151—1163.
18. Stadtman E.R. Protein oxidation / E.R. Stadtman, R.L. Levine // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 899. — P. 191—208.
19. Zaltron S. Chronic HCV infection epidemiological and clinical relevance / S. Zaltron, A. Spinetti, L. Biasi // *BMC Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 12, Suppl. 2 [PMID: 23173556 DOI: 10.1186].

Оценка прогрессирующего течения хронического вирусного гепатита С у детей с отдельными показателями оксидативного стресса

В.С. Березенко¹, Р.В. Мостовенко², М.Б. Дыба¹

¹ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

²НДСБ «Охматдет», г. Киев, Украина

Цель — изучить особенности прогрессирующего течения хронического вирусного гепатита С (ХГС) у детей по отдельным показателям оксидативного стресса.

Пациенты и методы. Оксидативный стресс определен по количеству кетондинитрофенилгидразонов по методу Дубининой Е.Е. Исследованы исходный уровень 2,4 кетондинитрофенилгидразонов (спонтанная окислительная модификация белков) и количество 2,4 кетондинитрофенилгидразонов после стимуляции окислительной модификации белков средой Фентона (индуцированная окислительная модификация белков). Показатель резервно-адаптационных возможностей организма противостоять оксидативному стрессу был рассчитан по формуле (2,4 кетондинитрофенилгидразон спонтанный × 100 / 2,4 кетондинитрофенилгидразон индуцированный).

Результаты. Течение хронического вирусного гепатита С у детей сопровождается повышенной чувствительностью белков сыворотки крови к окислению и накоплением их окисномодифицированных форм в сыворотке крови. Наибольшая деструкция белков под влиянием свободных радикалов наблюдалась у детей с признаками прогрессирующего течения хронического вирусного гепатита С и у больных циррозом печени. У здоровых детей инициация процессов окислительной модификации белков приводила к увеличению количества окисленных белков в среднем на 30%, в то же время, у детей, больных хроническим вирусным гепатитом С, количество продуктов окислительной модификации белков увеличилось практически в 2 раза, а у больных циррозом печени — в 2,5 раза.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об истощении резервно-адаптационных возможностей организма больных хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени, снижение их способности противодействовать оксидативному стрессу. Проведено сопоставление показателя резервно-адаптационных возможностей у детей, больных хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени, с ультразвуковыми маркерами фиброза печени. Установлено, что показатель резервно-адаптационных возможностей ≤45% может использоваться в качестве диагностического критерия для оценки прогрессирующего фиброза печени (Sp — 76%; Se — 80%).

Ключевые слова: дети, хронический гепатит С, цирроз печени, окислительная модификация белков, резервно-адаптационные возможности, фиброз печени.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):67–71;doi10.15574/PP.2014.60.67

Evaluation of progressive chronic hepatitis C in children according to certain markers of oxidative stress

V.S. Berezenko¹, R.V. Mostovenko², M.B. Dyba¹

¹The State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of The National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,

²The National Children's Specialized Hospital «Oxmatdyt»

Purpose — to study the peculiarities of chronic hepatitis C progression in children according to certain markers of oxidative stress.

Patients and methods. Oxidative stress was determined according to the number of ketone dinitrophenylhydrozones according to Ye.Ye. Dubinina's method. The initial level of basic 2.4 ketone dinitrophenylhydrozones (spontaneous protein oxidative modification and accumulation of basic 2.4 ketone dinitrophenylhydrozones after stimulation of protein oxidative modification by the Fenton reaction environment (induced protein oxidative modification) were determined. The rate of adaptation reserve possibilities of the organism to resist oxidative stress was calculated according to the formula (spontaneous basic 2.4 ketone dinitrophenylhydrozones × 100 / induced basic 2.4 ketone dinitrophenylhydrozones).

Results. The progression of chronic hepatitis C in children is accompanied by the increased sensitivity of serum proteins to oxidation and the accumulation of their oxidative modifications in serum. The greatest destruction of proteins under the influence of free radicals was observed in children with markers of progressive chronic hepatitis C, as well as in those suffering from liver cirrhosis. In healthy children the initiation of protein oxidative modification processes led to an average of a 30% increase of the oxidized proteins number, while in children with chronic hepatitis C the number of protein oxidative modification products was practically twice as much, and in children with liver cirrhosis a 150% increase was observed.

Conclusion. The data received testify to the depletion of adaptation reserve possibilities of the organism of children suffering from chronic hepatitis C and liver cirrhosis, as well as to their reduced ability to resist oxidative stress. A comparison of adaptation reserve possibilities rate in children with chronic hepatitis C and liver cirrhosis with ultrasound markers of fibrosis was conducted. It was determined that the adaptation reserve possibilities rate ≤45% can be used as a diagnostic criterion for the evaluation of progressive liver fibrosis (Sp — 76%; Se — 80%).

Key words: children, chronic hepatitis C, liver cirrhosis, protein oxidative modification, adaptation reserve possibilities, liver fibrosis.

Сведения об авторах:

Березенко Валентина Сергеевна - д.мед.н., учений секретарь, руководитель научной группы изучения фиброгенеза печени и методов его коррекции ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-26.

Мостовенко Раиса Васильевна - к.мед.н., зав. инфекционно-боксованным отделением НДСБ «ОХМАТДЕТ». Адрес: ул. В. Черновола, 28/1; тел.: (044) 483-80-26.

Дыба Марина Борисовна - к.мед.н., ст. н. сотр. отделения заболеваний печени и органов пищеварения ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-26.

Статья поступила в редакцию 2.12.2014 г.