



Л.В. Мороз, В.М. Дудник

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Роль регуляторного прогормону гепсидину в перебігу хронічного гепатиту С

Ключові слова

Хронічний гепатит С, вірус гепатиту С, гепсидин.

Хронічний гепатит С (ХГ-С) залишається складною проблемою гепатології. Природний перебіг хвороби і особливо ефективність противірусної терапії залежать від багатьох факторів, одне з провідних місць серед яких посідає порушення обміну заліза. Воно відіграє значну роль в організмі людини внаслідок входження до функціональних груп білків, що транспортують кисень, та залізовмісних метаболічних ферментів-цитохромів і каталаз [3].

Суперечки між вченими та клініцистами, що відбуваються протягом останніх років, сприяли розумінню процесів метаболізму заліза та відкриттю нових генів, в тому числі гена гепсидину (2001 рік), що відіграє провідну роль у регулюванні обміну заліза [4]. Гепсидин 25-амінокислотний пептид, збагачений цистеїном з 4 дисульфідними мостиками, синтезується в печінці [6]. В організмі людини гепсидин утворюється з С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника-прогепсидину та інгібує абсорбцію заліза в кишечнику і відіграє провідну роль у доставці іонів заліза до клітин [4, 5]. За останні роки численними дослідженнями встановлено, що зростання рівнів універсального гуморального регулятора метаболізму заліза гепсидину спостерігається при хронічних запальних процесах з виникненням анемії. Водночас зниження рівнів гепсидину відбувається при гемолітичній анемії, спадковому гемохроматозі (HFE) 1-го типу [1].

Мутації в гені гепсидину дали змогу віділити окрему форму гемохроматозу — підлітковий (ювенільний). Утворюється гепсидин головним чином гепатоцитами, що робить печінку голов-

ним регулятором обміну заліза в організмі [2]. Проте в доступній літературі зустрічаються поодинокі та досить протиречиві дані про зміни рівнів гепсидину та його прогормону під час хронічних хвороб печінки, особливо ХГ-С.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебували 69 пацієнтів з ХГ-С. Середній вік обстежених становив $(34,46 \pm 6,92)$ року. Серед хворих переважали особи з 1-м генотипом вірусу (61 чоловік), 2-й та 3-й генотипи виявлено у 2 та 6 хворих відповідно. У всіх визначали рівні АЛТ, сироваткового заліза, феритину, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), а також вірусне навантаження (високе — понад 600 000 МЕ/мл). Рівень Нерсидін Прогормон (прогепсидину) в сироватці крові визначали за методом ІФА (Elisa) на тест-системах DRG International Inc. (США). У 32 пацієнтів проведено пункційну біопсію печінки з подальшою оцінкою ступеня активності та фіброзу за METAVIR. За ступенем активності розподіл хворих був таким: мінімальна активність — у 6 хворих, слабка — у 15, помірна — у 11 пацієнтів з хронічним гепатитом С. Початкові ознаки фіброзу печінки виявлено у 8 хворих, помірний фіброз — у 11, тяжкий — у 8 хворих. Морфологічно цироз печінки діагностовано у 5 пацієнтів. Групу порівняння складала 31 практично здорова особа.

Результати та їхнє обговорення

За нашими даними, рівень сироваткового прогепсидину був значно нижчим у пацієнтів з ХГ-С порівняно з нормою та становив $(44,09 \pm 2,64)$

проти ($104,5 \pm 11,3$) нг/мл ($p < 0,001$). У хворих на ХГ-С з високим вірусним навантаженням, які переважали серед пацієнтів (48 осіб), рівень прогепсидину був вищим ($48,32$ нг/мл $\pm 3,08$ нг/мл) порівняно з групою із низьким вірусним навантаженням ($36,24$ нг/мл $\pm 2,45$ нг/мл). Зростання рівня прогепсидину в сироватці крові у хворих при ХГ-С з високим вірусним навантаженням пов'язано з потребою гальмування всмоктування заліза в кишечнику та вивільнення його з макрофагів для боротьби з високою реплікативною активністю вірусу, оскільки залізо в осередку будь-якого запалення є ґрунтом для розмноження мікроорганізмів. І в такому разі не залізо регулює рівень прогепсидину за принципом зворотного зв'язку, а підвищений рівень прогепсидину зумовлює зниження вмісту сироваткового заліза, що, на нашу думку, призводить до зламу принципу зворотного зв'язку.

Аналіз показників метаболізму заліза у хворих на ХГ-С засвідчив відсутність вірогідних змін вмісту заліза сироватки крові залежно від активності хвороби (табл. 1). Що стосується феритину, то найбільше підвищення його рівня спостерігалось у пацієнтів з помірною активністю процесу — в 1,65 та 2,14 рази відповідно більше порівняно з цим показником у хворих зі слабкою та мінімальною активністю. З іншого боку, зі зростанням активності ХГ-С знижується вміст прогепсидину в сироватці крові на 14,29 та 22,08 % відповідно у хворих зі слабкою та мінімальною активністю хвороби.

За нашими даними, у пацієнтів з ХГ-С вміст заліза в сироватці крові не залежить не тільки

від активності хвороби, а й від стадії фіброзу печінки (табл. 2). Таким чином, виникає потреба в пошуку маркерів метаболізму заліза, які б адекватно відображували прогресію фібротичних змін печінки. Відомим маркером прогресування фіброзу та цирозу печінки є зростання вмісту феритину в сироватці крові. Так, за нашими спостереженнями, у міру збільшення виразності фібротичних змін відбувалося зростання вмісту феритину на 23,47 і 50,85 % за помірного та тяжкого фіброзу відповідно. Максимальне зростання названого показника зареєстровано при розвитку цирозу печінки, що перевищувало в 2,46 рази ($p < 0,001$) вміст феритину за початкових ознак фіброзу.

Розвиток фібротичних і циротичних змін печінки у хворих на ХГ-С супроводжувався зниженням вмісту прогепсидину в сироватці крові, а саме за помірного і тяжкого фіброзу його рівень зменшувався на 15,65 і 24,42 % відповідно порівняно з таким при F1 стадії. Цироз печінки характеризувався подальшим зниженням вмісту прогепсидину, що становило 31,27 %.

Відомо, що рівень ІЛ-6 як одного з провідних прозапальних агентів у сироватці крові зростає під час запалення та призводить до індукції гепсидину гепатоцитами. Своєю чергою гепсидин блокує вихід заліза з макрофагів та абсорбцію його в кишечнику, що призводить до гіпоферемії, а в подальшому — до анемії. Однак у хворих на ХГ-С, за нашими даними, при зростанні рівня ІЛ-6 у сироватці крові та збільшенні активності запальних і фібротичних змін у тканині печінки знижувався вміст прогепсидину.

Таблиця 1. Залежність метаболізму заліза від активності хвороби

Показник	Активність		
	Мінімальна (n = 6)	Слабка (n = 15)	Помірна (n = 11)
Сироваткове залізо, мкмоль/л	23,27 \pm 3,56	25,63 \pm 4,31	27,1 \pm 5,23
Феритин, нг/мл	126,18 \pm 21,81*	164,14 \pm 35,8**	270,02 \pm 65,22
Прогепсидин, нг/мл	51,73 \pm 4,41*	47,03 \pm 5,40**	40,31 \pm 2,89

Примітка. Різниця зі значеннями показників у пацієнтів з помірною активністю хвороби статистично значуща:
* $p < 0,001$; ** $p < 0,01$.

Таблиця 2. Залежність метаболізму заліза від стадії фіброзу

Показник	Слабкий фіброз (n = 8)	Помірний фіброз (n = 11)	Тяжкий фіброз (n = 8)	Цироз (n = 5)
Сироваткове залізо, мкмоль/л	24,49 \pm 3,85	24,65 \pm 4,64	26,09 \pm 1,86	29,26 \pm 8,76
Феритин, нг/мл	121,46 \pm 18,68	158,71 \pm 19,92	247,1 \pm 44,82*	299,04 \pm 62,95*
Прогепсидин, нг/мл	54,71 \pm 6,68	46,15 \pm 2,70*	41,35 \pm 2,40*	37,6 \pm 0,93*

Примітка. * Різниця зі значеннями показників у пацієнтів зі слабким фіброзом статистично значуща ($p < 0,05$).

Висновки

Існує вплив реплікації вірусу гепатиту С на продукцію білка прогепсидину у пацієнтів з ХГ-С. При цьому його рівень залежить від вірусного навантаження, активності запального процесу в тканині печінки та ступеня фіброзу.

Прогепсидин є універсальним гуморальним регулятором метаболізму заліза при ХГ-С. Зни-

ження його рівня в сироватці крові призводить до перевантаження залізом у вигляді гіперферемії та гіперферитинемії.

Таким чином, вірус гепатиту С впливає на продукцію білка прогепсидину при ХГ-С, однак визначення залежності його рівня від вірусного навантаження, активності запального процесу та фіброзотворення потребує подальшого вивчення.

Список літератури

1. Деміхов В. Г., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. Роль гепсидина в патогенезі анемії хронічних захворювань // Гематологія і трансфузіологія. — 2006. — Т. 51, № 5. — С. 31—34.
2. Левина А. А., Казюкова Т. В., Цветаєва Н. В., Сергєєва А. І. Гепсидин як регулятор гомеостазу заліза // Педіатрія. — 2008. — Т. 87, № 1. — С. 67—74.
3. Deugnier Y., Brissot P., Loreal O. Iron and the liver : Update 2008 // J. Hepatol. — 2008. — N 48. — P. 113—123.
4. Ganz T. Molecular control of iron transport // J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — N 18. — P. 394—400.
5. Loreal O., Haziza-Pigeon C., Troadec M. B. et al. Hepsidin in iron metabolism // Curr. Protein. Pept. Sci. — 2005. — N 6. — P. 279—291.
6. Park C. H., Valore E. V., Waring A. J. et al. Hepsidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver // J. Biol. Chem. — 2001. — N 276. — P. 7806—7810.

Л. В. Мороз, В. М. Дудник

Роль регуляторного прогормона гепсидина в теченні хронічного вірусного гепатиту С

В статті проаналізована роль регуляторного прогормона гепсидина в теченні хронічного гепатиту С у 69 пацієнтів (середній вік — 34,46 років \pm 6,92 року). Визначали рівні АЛТ, сировоточного заліза, ферритину, інтерлейкіну-6, а також вірусну навантаження (висока — більше 600 000 МЕ/мл). Рівень Hepsidin Prohormone (прогепсидина) в сироватці крові визначали методом ІФА (Elisa) на тест-системах DRG International Inc. (США). У 32 пацієнтів була проведена пункційна біопсія печінки з наступною оцінкою ступеня активності та фіброзу за METAVIR. Показано, що реплікація вірусу гепатиту С впливає на продукцію білка прогепсидина у пацієнтів з ХГ-С, при цьому його рівень залежить від вірусної навантаження, активності запального процесу в тканині печінки та ступеня фіброзу. Крім того, зниження рівня прогепсидина в сироватці крові призводить до перевантаження залізом у вигляді гіперферемії та гіперферитинемії.

L. V. Moroz, V. M. Dudnyk

The role of regulatory protein hepcidin in the clinical course of chronic hepatitis C

In the article presence the analysis of the role of regulatory protein hepcidin in the clinical course of chronic viral hepatitis C in 69 patients (average age 34.6 \pm 6.92). The measurements were made for the levels of ALT, serum iron, ferritin, interleukin-6, and viral load (the high — more than 600 000 IU/ml). Serum levels of Hepsidin Prohormone (proHepsidin) was determined by IFA method (Elisa) — assay DRG International Inc. (USA), liver biopsy was performed in 32 patients with consequent estimation of the activity stage and grade of fibrosis by METAVIR. It was showed than virus replication influences on synthesis of prohepcidin in patients with chronic hepatitis C and level of this protein depends on the viral load, inflammation activity in liver and fibrosis stage. Besides, decreasing of blood serum prohepcidin levels resulted in the iron overload in a form of hyperferemia and hyperferitenemia.

Контактна інформація

Мороз Лариса Василівна, д. мед. н., проф., зав. каф. інфекційних хвороб
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 16а, кв. 8
Тел. (0432) 43-58-13

Стаття надійшла до редакції 2 червня 2009 р.