

2. Chiba T., Matsuzaki Y., Abei M. et al. Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis // J. Gastroenterol. – 1996. – V. 31. – P. 552-558.
3. Дьяченко А.А., Дьяченко А.Г. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирус гепатита С // Онкология. – 2001. – № 2. – С. 207-210.
4. Попова И.В., Джаналиев Б.Р. Морфологический анализ цирроза и первичного рака печени // Архив патологии. – 1990. – Вып. 3. – С. 43-48.
5. Мелато М., Перуццо Р., Лаурино Л. и др. Рак печени (анализ секционных данных) // Клини. медицина. – 1989. – № 11. – С. 47-49.
6. Черных С.Н., Зелигман В.С., Радугина Г.С. и др. О трудностях диагностики рака печени // Там же. – 1989. – № 10. – С. 81-84.
7. Логинов А.С., Аруин Л.И., Шепелева С.Д., Ткачев В.Д. Динамика морфологических изменений печени при первичном билиарном циррозе // Терапевт. архив. – 1994. – № 12. – С. 6-11.
8. Шалимов А.А., Береснев А.В., Короткий В.Н., Назаренко П.М. Хирургическое лечение и профилактика осложнений цирроза печени. – Киев: Здоров'я, 1988. – 136 с.
9. Хазанов А.И. Опыт длительного наблюдения за больными циррозом печени и циррозом-раком // Клини. медицина. – 1983. – № 8. – С. 75-78.
10. Подымова С.Д., Серов В.В., Жаворонкова Л.Ю. и др. Клинико-морфологические особенности цирроза печени // Клини. медицина. – 1978. – № 11. – С. 58-63.
11. Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К. Кардинальные вопросы алкогольной болезни печени // Терапевт. архив. – 1988. – № 7. – С. 69-74.
12. Шафф Ж., Лапиш К. Значение вируса гепатита В в развитии цирроза и опухолей печени // Архив патологии. – 1988. – № 11. – С. 47-51.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF CIRRHOSIS-LIVER CANCER

V.I. Dryzhak, Y.V. Uhlyar, V.D. Nykolyuk

SUMMARY. *The frequency of transformation of liver cirrhosis into cancer and morphological features of cirrhosis-liver cancer have been researched. It has been established that increase of cirrhosis-cancer morbidity rate is caused by increase of frequency of viral and alcoholic damages of liver (in 71,4 % patients). It has been revealed that morphological picture of cirrhosis-liver cancer is various and its features depend on etiologic factors.*

© Господарський І.Я., 2006
УДК 616.36-002.14-022.7+616-001.19-056.3]-085.37-036.8

І.Я. Господарський

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОФАНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На підставі аналізу результатів терапії імунофаном у 36 пацієнтів з хронічним гепатитом С (ХГС) виявлено особливості імуностимулювального та протівірусного впливу препарату у хворих з різними типами супутньої кріоглобулінемії та без неї. Виявлений виражений лікувальний вплив імунофану на перебіг ХГС на тлі кріоглобулінемії 2-го типу і слабку лікувальну ефективність – при 3-му типі.

Актуальність хронічних вірусних гепатитів з парентеральним механізмом передачі не викликає сумнівів, а багато проблем, пов'язаних з імунопа-

тогенезом і терапією цієї хвороби, залишаються нерозв'язаними. На сьогодні єдиною схемою лікування хворих на ХГС з доведеною у багатоцентрових дослідженнях ефективністю вважається поєднання препаратів рекомбінантного інтерферону і рибавіріну [1]. Але при цьому виявлено чимало передумов (резистентні генотипи вірусу, наявність цирозу печінки, перебіг гепатиту з низькими трансаміазами тощо), які різко знижують ефективність протівірусної терапії. У той же час залишається чимало інших факторів, які можуть

суттєво впливати на дієвість етіотропного лікування, проте залишаються недостатньо вивченими [2]. До таких чинників належать певні особливості імунної відповіді, а також позапечінкові прояви ХГС, передусім – кріоглобулінемії (КГЕ).

В останні роки у світі та в Україні значно зростає зацікавленість до кріоглобулінів – термолабільних білків сироватки крові, які стають нерозчинними при зниженні температури нижче 37 °С. На сьогодні більшість випадків так званої змішаної кріоглобулінемії (2-го і 3-го типів) асоціюється з реплікацією в організмі вірусу гепатиту С [3]. При цьому більшість дослідників вважає цю патологію основним імунопатогенетичним чинником розвитку позапечінкових проявів ХГС, на відміну від гепатиту В, коли такі синдроми формуються як результат патологічного впливу імунних комплексів [4].

Вважається також, що як самі віріони, так і специфічні антитіла до них можуть фіксуватися у складі кріопреципітатів. Це, з одного боку, погіршує можливості їх виявлення і зумовлює несправжньо-негативні результати діагностики ХГС, а з іншого – значно знижує ефективність етіотропної терапії, оскільки вірус у кріокомплексах практично невразливий для препаратів інтерферону. Зазначений момент резистентності, хоч і був описаний в літературі [5], проте до цього часу не враховувався при лікуванні хворих ні у багатоцентрових, ні у пілотних дослідженнях.

На сьогодні є дані літератури про значний терапевтичний вплив препаратів рекомбінантних інтерферонів на перебіг кріоглобулінемії у частини пацієнтів з ХГС [3]. Натомість інші дослідники свідчать про ефективність глюкокортикоїдів й недоцільність застосування інтерферонів і стимуляції імунної відповіді у таких хворих [5]. На нашу думку, такі суперечливі, а іноді – навіть протилежні твердження можуть бути пов'язані з формуванням у пацієнтів різних типів змішаної кріоглобулінемії. Враховуючи дані про нижчу ефективність інтерферонотерапії за умови супутньої кріопатії, а також високий ризик індукції аутоімунних розладів у таких пацієнтів [6], питання етіотропного і патогенетичного лікування у них потребує подальших досліджень.

В останні роки з'явилися дослідження, які свідчать про винятково важливу роль клітинного імунітету в патогенезі ХГС і формуванні ускладнень [1, 2]. Саме тому все більшу увагу привертають питання про лікувальну ефективність при хронічних вірусних гепатитах засобів, які відновлюють роботу клітинного імунітету, зокрема – синтетичних тимічних пептидів [2].

Метою дослідження було вивчення ефективності застосування нового тимічного імуностимулятора імунофану у хворих на ХГС із супутньою кріоглобулінемією залежно від її типу. Названий препарат є синтетичним гексапептидом з низькою молекулярною масою, високою тимічною активністю і здатністю стимулювати функцію Т-лімфоцитів без втягування у процес простагландинових механізмів. За рахунок останнього вдається уникнути загострення запального процесу, суттєво зменшується можливість розвитку алергічних реакцій, досягається регулювальний ефект на цитокиновий баланс [6]. Застосування препарату загалом безпечне, імунофан позбавлений негативних гепатотропних ефектів, що дозволяє використовувати його у пацієнтів з хронічним ураженням печінки.

Матеріали і методи

Обстежено 36 хворих на ХГС. Тривалість гепатиту у них була від 1 до 6 років. В усіх пацієнтів діагноз гепатиту С верифікували шляхом виявлення HCV РНК у сироватці крові, а за умови супутньої кріоглобулінемії – ще у кріопреципітаті. У дослідження не включали пацієнтів із супутньою HBV-інфекцією, ураженням печінки алкогольної етіології, а також симптомами цирозу печінки.

Маркери HCV визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА), HCV РНК – методом полімеразної ланцюгової реакції як у сироватці крові, так і у кріопреципітаті запропонованим нами методом [7]. Оскільки формування кріоглобулінів 1-го типу загалом характерне для деяких типів пухлин і лімфопрліферативних захворювань, але не властиве для HCV-інфекції, то в дослідження включили 12 пацієнтів без супутньої кріопатії (1-а група), у 9 були кріоглобуліни 2-го типу (2-а група), ще в 11 – 3-го (3-я група). Для встановлення вмісту кріоглобулінів використовувалась методика [8], принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при 4 °С та 37 °С. Типи кріоглобулінів визначали за методикою гістерезисних кривих оптичної щільності. Популяції і субпопуляції лімфоцитів визначали за експресією рецепторів за допомогою моноклонових антитіл. Концентрацію інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) встановлювали в ІФА за допомогою тест-систем «Протеиновый контур» (Росія). Усі дослідження проводили перед початком і протягом усього часу терапії з інтервалом в 1 місяць.

Усім пацієнтам призначали імунофан по 1 мл 0,005 % розчину внутрішньом'язово протягом 2 міс. У цей час пацієнти не отримували препарати інтерферонів з різних причин (матеріальні фактори, відмова, наявність протипоказань тощо).

Результати досліджень та їх обговорення

При порівнянні лабораторних показників функції печінки у хворих до лікування (табл. 1) можна

відзначити суттєво гірші результати у пацієнтів з 2-м типом криоглобулінемії, порівняно з представниками 1-ї групи. При цьому концентрація білірубину у хворих з 2-ї групи була вищою ($P < 0,05$).

Таблиця 1
Динаміка лабораторних показників функції печінки при різних типах криоглобулінемії протягом 2 міс. лікування ($M \pm m$)

Група	Білірубін, мкмоль/л		АлАТ, ммоль/(лхгод)		АсАТ, ммоль/(лхгод)	
	до лікування	через 2 міс.	до лікування	через 2 міс.	до лікування	через 2 міс.
1-а, n=16	22,4±1,1	15,2±0,7*	1,68±0,06	0,42±0,04*	1,23±0,06	0,52±0,03*
2-а, n=9	28,1±1,2**	19,1±0,6*	1,89±0,07	0,39±0,05*	1,48±0,10	0,39±0,05***
3-я, n=11	20,4±1,4	19,3±0,5**	0,78±0,06**	0,97±0,05***	0,64±0,06**	0,78±0,06**

Примітки (тут і далі): * – достовірна різниця ($P < 0,05$) порівняно з показником до лікування; ** – з показником у 1-й групі.

У пацієнтів зі супутньою криоглобулінемією 3-го типу, навпаки, концентрація білірубину, а також активність АлАТ і АсАТ були суттєво нижчими до лікування порівняно з хворими з криопатією 2-го типу і без неї. Активність лужної фосфатази до лікування була найвищою у представників 3-ї групи.

Вже протягом перших двох місяців терапії імунофаном спостерігалось значне покращання лабораторних показників функції печінки у пацієнтів з 1-ї і 2-ї груп. Згадані зміни були максимальними у хворих з криоглобулінемією 2-го типу ($P < 0,05$). Але при цьому практично не виявлено покращання показників у пацієнтів 3-ї групи, навпаки, спостерігалась тенденція до наростання активності траґсаміназ. Активність

лужної фосфатази протягом лікування достовірно не змінювалась протягом усього часу лікування ($P > 0,05$).

Таким чином, запропонована схема імунотропної терапії мала максимальний і найшвидший терапевтичний ефект у хворих на ХГС із супутньою криоглобулінемією 2-го типу, повільніший – у пацієнтів без криопатії. У випадку криоглобулінемії 3-го типу не виявлено позитивного впливу імунофану на динаміку біохімічних показників. Більше того, після 2 міс. лікування у таких пацієнтів помірно підвищилась активність АлАТ і АсАТ.

Паралельно з дослідженням біохімічної функції печінки визначали показники імунної відповіді (табл. 2).

Таблиця 2
Динаміка показників клітинної ланки імунітету і рівня ІЛ-2 при різних типах криоглобулінемії протягом 2 міс. лікування ($M \pm m$)

Група	CD3, %		CD4, %		CD8, %		ІЛ-2, мкг/л	
	до лікування	через 2 міс.	до лікування	через 2 міс.	до лікування	через 2 міс.	до лікування	через 2 міс.
1-а, n=16	56,2±2,2	64,7±1,6*	31,3±2,5	35,9±2,2	26,1±2,3	28,1±1,3	75,8±2,3	141,3±4,8*
2-а, n=9	53,6±2,8	63,6±2,2**	30,5±1,7	37,9±1,4*	27,3±1,6	28,2±2,1	58,2±3,8**	156,2±7,3*
3-я, n=11	63,4±2,2	75,7±1,4***	39,2±1,3	49,6±1,4***	25,7±2,2	25,3±1,4	131,1±11,1**	321,8±9,2**

При аналізі показників клітинної ланки до лікування можна відзначити відсутність достовірної різниці у концентрації CD3-лімфоцитів в усіх трьох групах пацієнтів ($P > 0,05$). Але при цьому відсоток CD4-клітин був найвищим у хворих з 3-м типом криоглобулінемії, за рахунок чого у них зберігалось нормальне співвідношення CD4/CD8. Натомість у пацієнтів 2-ї групи імунорегуляторний індекс до лікування був зниженим ($P < 0,05$) за рахунок високого рівня CD8-лімфоцитів. Вміст ІЛ-2 до лікуван-

ня був найнижчим у хворих з криоглобулінемією 2-го типу, найвищим – в осіб з криопатією 3-го типу.

Після терапії імунофаном показники клітинної ланки імунної відповіді у пацієнтів без супутньої криопатії суттєво збільшилися. У них спостерігали достовірне наростання вмісту CD3-лімфоцитів за умови тенденції до відновлення співвідношення CD4/CD8. Майже удвічі збільшився вміст ІЛ-2 ($P < 0,05$).

У хворих зі супутньою криоглобулінемією 2-го типу лікування зумовило наростання концентрації

CD3- і CD4-лімфоцитів, при цьому повністю відновився імунорегуляторний індекс. Рівень ІЛ-2 протягом лікування зріс у 2,5 разу, хоч і не відновився до нормального показника. Тобто у пацієнтів 2-ї групи імунофан мав не лише позитивний вплив на відновлення балансу імунітетів, але і виражений цитокінорегулювальний ефект.

У хворих з 3-м типом кріоглобулінемії за рахунок швидкого наростання рівня CD4-лімфоцитів ($P < 0,05$) і тенденції до зниження з боку CD8-клітин спостерігали надмірне зростання співвідношення CD4/CD8 ($P < 0,05$). Імунотерапія у таких пацієнтів за рахунок вираженого імуностимулювального впливу «розгальмовувала» клітинну

ланку, що потенційно може зумовити маніфестацію прихованих автоімунних реакцій. Рівень ІЛ-2 у цих хворих значно зріс ($P < 0,05$), а після закінчення лікування був достовірно вищим за нормальний показник ($P < 0,05$).

Привертає увагу різниця у частоті виявлення маркерів НС-вірусної інфекції у сироватці крові хворих з кріоглобулінемією та без неї. Так, специфічні антитіла класу М у пацієнтів з кріоглобулінемією 2-го типу виявлялися удвічі, а 3-го типу – у 8 разів рідше, ніж в обстежуваних без супутньої кріоглобулінемії ($P < 0,05$). За умови аналізу кріопреципиту частота виявлення анти-НСV ІgM суттєво не відрізнялася в усіх групах (табл. 3).

Таблиця 3

Наявність серологічних і генетичних маркерів НС-вірусної інфекції, %

Група	анти-НСV ІgM				НСV РНК			
	Сироватка крові		Кріопреципітат		Сироватка крові		Кріопреципітат	
	до лікування	через 2 міс.	до лікування	через 2 міс.	до лікування	через 2 міс.	до лікування	через 2 міс.
1-а, n=16	81,3	50,0*	–	–	100,0	62,5*	–	–
2-а, n=9	44,4	33,3*	88,9	44,4***	77,8	44,4	100,0	44,4**
3-я, n=11	9,1**	9,1**	72,7	63,6	44,4**	33,3	100,0	88,9**

Примітка. У 4 хворих після лікування феномен кріопреципітації перестав виявлятися, у них маркери вірусу знаходили в сироватці крові.

Подібні зміни спостерігалися і при обстеженні на наявність НСV РНК. Генетичний маркер вірусу гепатиту С не виявлявся в сироватці крові у третини пацієнтів з 2-м типом кріоглобулінемії та майже у двох третин – з 3-м ($P < 0,05$).

Ймовірність виявлення НСV РНК у сироватці крові хворих із супутньою кріоглобулінемією була суттєво вищою, ніж ймовірність ідентифікації у них анти-НСV ІgM, особливо при кріоглобулінемії 3-го типу ($P < 0,05$). Проте навіть за умови застосування полімеразної ланцюгової реакції залишається значна ймовірність хибно-негативних результатів обстеження на віруси за умови супутньої кріопатії (табл. 3). Саме тому при виявленні у пацієнта феномену кріопреципітації або інших клініко-лабораторних проявів кріопатії необхідно провести вірусологічне дослідження кріопреципиту, передусім – на наявність маркерів НС-вірусної інфекції.

Після проведеного імунотропного лікування у 30 % хворих на ХГС без супутньої кріоглобулінемії (1-а група) перестали виявлятися специфічні антитіла класу М, а майже у 40 % пролікованих – ще й НСV РНК ($P < 0,05$). Висока лікувальна ефективність імунофану проявилася також у групі пацієнтів з кріоглобулінемією 2-го типу. Більше

того, частота виявлення серологічних і ампліфікаційних маркерів НС-вірусної інфекції у сироватці крові та у кріопреципітаті після лікування була практично однаковою, а у 4 хворих (44,4 %) кріоглобуліни і кріопреципітація перестали виявлятися після 2 міс. застосування імунофану.

Натомість у пацієнтів 3-ї групи ефективність імунотропного лікування була значно нижчою, а саме лікування практично не вплинуло на лабораторні прояви кріоглобулінемії.

Враховуючи низьку клініко-біохімічну ефективність імунофану у хворих зі супутньою кріоглобулінемією 3-го типу, а також високу ймовірність індукції у них автоімунних проявів [9], він не може бути медикаментом вибору у цього контингенту пацієнтів. Призначення їм імунотерапії можливе, очевидно, лише після медикаментозної (антиагреганти) чи немедикаментозної (кріоплазмафільтрація) корекції кріоглобулінемії [10], що потребує подальшого вивчення.

Іншим перспективним напрямком продовження досліджень може бути вивчення ефективності комбінованого або послідовного застосування імунофану та препаратів рекомбінантного інтерферону у пацієнтів із супутньою кріоглобулінемією 2-го типу та без неї.

Висновки

1. Наявність криоглобулінемії 2-го типу не має суттєвого впливу на функцію печінки у пацієнтів з HCV-інфекцією, проте поглиблює імунний дисбаланс.

2. Клінічний перебіг ХГС на тлі супутньої криоглобулінемії 3-го типу характеризується меншими змінами біохімічних показників функції печінки та імунних зрушень, ніж у хворих з криоглобулінемією 2-го типу чи без неї.

3. Призначення імунофану протягом 2 міс. зумовлює виражений клінічний, імунологічний і вірусологічний ефекти у хворих на ХГС зі супутньою криопатією 2-го типу та у пацієнтів без криоглобулінемії.

4. У пацієнтів з ХГС терапія імунофаном має лікувальний вплив на перебіг супутньої криоглобулінемії 2-го типу, суттєво зменшуючи відсоток хворих з феноменом криопреципітації.

5. Застосування імунофану у хворих на ХГС зі супутньою криоглобулінемією 3-го типу малоефективне.

Література

1. Lasarte J.J., Garcia-Granero M., Lopez A. et al. Cellular immunity to hepatitis C virus core protein and the response to interferon in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 1998. – V. 28. – P. 815-822.

2. Inchauspe G., Vitvitski L., Major M.E. et al. Plasmid DNA expressing a secreted or a nonsecreted form of hepatitis C virus nucleocapsid: comparative studies of antibody and T-helper responses following genetic immunization // *DNA Cell Biol.* – 1997. – V. 16. – P. 185-195.

3. Гайфуллина Э.Г., Субаева Г.М. Феномен смешанной криоглобулинемии у больных хроническими вирусными гепатитами С // *Проблемы инфекции в клинической медицине: Матер. науч. конф.* – СПб, 2003. – С. 78-79.

4. Hadziyannis S.J. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection // *J. Viral Hepat.* – 1997. – V. 4. – P. 9-28.

5. Pellicano R., Leone N., Maiocco I.A. Epatopatia cronica da HCV e crioglobulinemia. Lo spettro clinico associato // *Minerva Med.* – 1999. – V. 90, N 1-2. – P. 1-5.

6. McMurray R.W. Hepatitis C-associated autoimmune disorders // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 1998. – V. 24. – P. 353-374.

7. Декларацийний патент 65142 А Україна, МПК G01N33/53, A61B5/00. Спосіб діагностики гепатитів В і С / Андрейчин М.А., Господарський І.Я., Луцук О.С. – № 2003065250; Заявл. 06.06.2003; Опубл. 15.03.2004. Бюл. № 3

8. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // *Лабор. дело.* – 1989. – № 11. – С. 62-65.

9. Ghinoli A., Mascia M.T., Puccini R. Manifestazioni autoimmuni e limfoproliferative HCV-correlate: l'esempio della crioglobulinemia mista // *G. Ital. Nefrol.* – 2004. – V. 21, N 3. – P. 225-237.

10. Kurushita N., Nhayashi N., Katayama K. High levels of serum interleukin-10 are associated with a poor response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – V. 2. – P. 169-174.

EFFECTIVENESS OF IMMUNOFAN APPLYING IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND CRYOGLOBULINAEMIA

I.Ya. Hospodarsky

SUMMARY. *On the basis of analysis of the results of immunofan therapy in 36 patients with chronic hepatitis C the peculiarities of immunostimulative and antivirus influence of remedy in patients with different types of contaminant cryoglobulinaemia as well as without it have been determined. A marked therapeutic influence of immunofan on the chronic hepatitis C course has been determined in the patients with the 2nd type cryoglobulinaemia and pure treatment effectiveness in case of the 3rd type.*