

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2005
УДК 616-006-02:616.36-002.14-022.7

Ю.В. Лобзін, К.В. Жданов, В.Л. Пастушенков, Д.А. Гусєв, А.В. Шкуро

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІС

Військово-медична академія ім. С.М. Кірова, Санкт-Петербург (Росія)

Досліджено рівень різних онкомаркерів у 89 хворих на хронічний гепатит С (ХГС). Встановлено, що посилення процесів фіброгенезу супроводжується збільшенням сироваткового вмісту α -фетопротейну (АФП) і зменшенням синтезу альбуміну. При цьому найзначніше підвищення рівня АФП спостерігається на стадії тяжкого фіброзу з наступним зниженням при трансформації в цироз печінки.

Зміна вмісту АФП при одночасному зниженні білково-синтетичної функції печінки (гіпоальбумінемія) свідчить про прогресування циротичних процесів з трансформацією в цироз печінки на фоні пригнічення регенерації або її утворення первинної гепатокарциноми.

На фоні противірусної терапії відзначається зниження вмісту АФП навіть за відсутності вірусологічної відповіді, що може свідчити про зменшення активності як склеротичних, так і неопластичних процесів у печінці.

Гепатит С (ГС) є однією з глобальних проблем сучасної медицини. Це визначається повсюдним його поширенням, а також високим рівнем захворюваності, інвалідизації та смертності. За даними ВОЗ, на сьогодні у світі нараховується більше 200 млн «носіїв» ГС, при цьому їх число зростає з кожним роком. Частота захворюваності ГС, що реєструється, у Російській Федерації за останні 4 роки варіювала від 93,8 до 125,1 на 100 тис. населення з незмінною тенденцією до росту.

На сьогодні багато аспектів HCV-інфекції залишаються невирішеними, а деякі потребують глибшого вивчення. Зокрема, досі не визначені чинники, що відображають темпи прогресування інфекційного процесу і, насамперед, фіброгенезу в печінці. Одним з можливих підходів до розв'язання цієї проблеми є дослідження у хворих на ГС онкологічних маркерів печінки й органів травного каналу (ТК), що визначаються на різних стадіях захворювання.

Онкомаркери – велика група чинників, що виявляються в злоякісних і асоційованих зі злоякіс-

ним ростом клітинах. Вона включає ембріональні антигени, такі як: α -фетопротейн, раковий ембріональний антиген (РЕА), онкофетальні трансплантаційні антигени, диференціювальні антигени, продукти онкогенів, ростові та трансформуючі фактори, ферменти й ізоферменти та ін. Пухлинні маркери є макромолекулами – в основному білками з вуглеводним або ліпідним компонентом. Вони утворюються усередині або на поверхні пухлинних клітин, або ж відбувається індукція їх синтезу в інших клітинах.

Для гепатології найбільш цікавими є онкомаркери органів гепатобіліарної та гастроінтестинальної систем, що мають загальні ембріональні корені розвитку і функціонально-морфологічного зв'язку. До них можна віднести: АФП, РЕА, вуглеводний антиген 19-9 (СА 19-9), раковий антиген 72-4 (СА 72-4).

Метою дослідження було вивчення клінічного значення визначення основних онкологічних маркерів печінки і ТК для прогнозу захворювання й ефективності противірусної терапії хворих на ХГС.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 89 пацієнтів із ХГС. Вік хворих варіював від 17 до 59 років (середній вік – $31,2 \pm 1,2$). Чоловіків було 62 (69,7 %), жінок – 27 (30,3 %). Ймовірна тривалість інфікування коливалася від 1 до 20 років і в середньому склала ($3,4 \pm 0,5$) року.

Аналіз можливих способів зараження, виявлених при зборі епідеміологічного анамнезу, показав, що найчисленнішою групою були хворі з невстановленим шляхом передачі збудника (45 %). У 26 % випадків мали місце парентеральні втручання з немедичною метою (уживання наркотиків – 19 % і татування – 7 %). У 26 пацієнтів (29 %) в анамнезі простежувалися часті парентеральні медичні маніпуляції: переливання крові та їх компонентів, численні ін'єкції лікарських засобів, лікування в стоматолога.

Комплексне обстеження включало: клінічний огляд хворого; ультразвукове дослідження органів черевної порожнини; загальноклінічні аналізи крові й сечі; біохімічне дослід-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ження крові; дослідження крові на специфічні маркери вірусних гепатитів у ІФА; молекулярно-біологічні дослідження крові й тканини печінки з використанням ПЛР і генотипування; пункційну біопсію печінки; вивчення сироваткового вмісту таких онкомаркерів: АФП, РЕА, СА 19-9, СА 72-4.

Оцінка ефективності протівірусної терапії (комбіноване застосування рекомбінантного стандартного або пегільованого інтерферону (ІФН)- α і рибавіріну, монотерапія рекомбінантним стандартним ІФН- α) у 40 хворих на ХГС проводилась в рандомізованому відкритому контрольованому дослідженні відповідно до вимог *Good Clinical Practice* (GCP).

Результати досліджень та їх обговорення

ХГС характеризувався малосимптомним, але прогресуючим перебігом, що мало залежав від біологічних властивостей самого вірусу. Спостерігали незначне підвищення активності АлАТ (у 3-4 рази), деяку диспротеїнемію – альбуміни ($48,9 \pm 0,9$) %; γ -глобуліни ($22,5 \pm 0,6$) %. Переважав 3а-генотип збудника (50,9 %) при помірно низькому рівні вірусемії (<2 млн копій/мл – 67,3 %). Морфологічні ознаки гепатиту виявлялися слабкою активністю патологічного процесу – ($4,3 \pm 0,2$ бала) і переважно помірним фіброзом – ($1,9 \pm 0,1$). При цьому запальна активність зростала в міру прогресування фіброзу і закономірно знижувалася на фоні циротичної трансформації.

При вивченні сироваткового вмісту основних онкологічних маркерів було виявлено, що середньостатистичні значення АФП, РЕА, ракового антигену 72-4 перебували в межах фізіологічних коливань. При цьому рівень вуглеводного антигену 19-9 дещо перевищував верхню межу норми (табл. 1).

У свою чергу, частота відхилення від норми (підвищення) показників зазначених онкологічних маркерів склала для АФП 21,3 %, СА 19-9 – 12,7 %, РЕА – 11,0 %.

Наведені дані свідчать, передусім, про високу частоту підвищення рівня АФП у хворих на ХГС. Більше того, у наших дослідженнях було встанов-

лено, що між фіброгенезом і синтезом АФП є прямий достовірний взаємозв'язок ($r=0,35$; $P=0,03$). Це особливо важливо, оскільки провідною в прогнозі хвороби нині вважається патоморфологічна картина змін у печінці.

Основною патоморфологічною ознакою розвитку цирозу печінки є прискорення склеротичних процесів. Одночасно в тій чи іншій мірі змінюються регенераційні процеси. Склерозування – це послідовне заміщення клітин печінки сполучнотканинними елементами – білками: колагеном, еластином та ін. Основою регенерації є перетворення низькодиференційованої ембріональної клітини у високодиференційований гепатоцит. Ці клітини печінки принципово відрізняються за синтезованими білками. Перша синтезує АФП, а друга – альбумін й інші білки крові. Якщо переважають регенеративні процеси, кількість АФП буде збільшуватися, якщо склеротичні, то вміст альбуміну зменшуватиметься. При значному збільшенні кількість АФП процеси нормальної регенерації, мабуть, виходять з-під контролю організму і можуть призвести до формування первинної гепатокарциноми.

Для вивчення прогностичної значимості онкологічних маркерів доцільно було оцінити їх вміст на різних стадіях HCV-інфекції. Для достовірного трактування отриманих результатів додатково використовувалися дві групи порівняння, в яких визначався сироватковий вміст онкомаркерів. Контрольна група включала 15 здорових людей, що не мають захворювань печінки і порівнювані з хворими на ХГС за статтю та віком. Інша група порівняння складалася з 10 хворих на HCV-інфекцію з первинною гепатокарциномою.

Було встановлено, що на перших етапах фіброгенезу вміст АФП дещо підвищувався порівняно з показниками контрольної групи (на першій стадії фіброзу – в 1,6 разу, на другій – в 1,3 разу), проте зазначені параметри не виходили за межі фізіологічних коливань і статистично значимо не відрізнялися між собою. На третій стадії фіброзу спостерігалось збільшення вмісту АФП у сироватці крові до ($12,45 \pm 3,36$ нг/мл ($P < 0,05$), що перевищувало його рівень у контрольній групі в 4 рази, а значення цього показника на другій стадії фіброзу – майже в 3 рази. У свою чергу, четверта стадія фіброзу характеризувалася зниженням вмісту АФП у сироватці крові до ($7,03 \pm 2,08$) нг/мл порівняно з попередньою стадією HCV-інфекції. При цьому, незважаючи на розташування в інтервалі нормальних величин, рівень АФП суттєво перевищував значення в осіб контрольної групи – в 2,3 разу ($P < 0,05$, табл. 2).

Таблиця 1

Вміст онкологічних маркерів у сироватці крові хворих на ХГС (M \pm m)

Онкомаркер	Хворі на ХГС	Норма
АФП, нг/мл	$6,08 \pm 0,59$	1,0-10,0
СА 19-9, од./мл	$36,90 \pm 3,48$	до 35,0
РЕА, нг/мл	$2,31 \pm 0,78$	до 5,0
СА 72-4, од./мл	$2,12 \pm 0,91$	до 4,6

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Вміст АФП у сироватці крові хворих на ХГС залежно від стадії фіброзу

Стадія фіброзу	Кількість хворих	АФП (N 1,0-10,0 нг/мл)
Контрольна група	15	3,11±0,53
F1	34	4,82±0,71
F2	34	4,16±0,65
F3	9	12,45±3,36*
F4	12	7,03±2,08*
Первинна гепатокарцинома	10	38,63±8,12**

Примітки (тут і далі): * – достовірна різниця порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$); ** – $P < 0,01$.

У групі хворих на ХГС, що мають гепатокарциному, було виявлено значне достовірне збільшення вмісту АФП, (38,63±8,12) нг/мл, порівняно з різними стадіями фіброзу. Проте ці хворі були включені в наше дослідження в якості групи порівняння для встановлення зони ризику формування неопластичних процесів на фоні фіброгенезу.

Що стосується абсолютного вмісту альбуміну в сироватці крові, то, незважаючи на нормальні показники на різних стадіях фіброзу, відзначалося достовірне зниження його рівня у хворих з тяжким фіброзом до (41,40±0,56) г/л і цирозом (38,6±0,84) г/л, порівняно зі здоровими особами. Зменшення вмісту альбуміну, мабуть, свідчило про пригнічення білково-синтетичної функції печінки в пацієнтів із ХГС. Можливо, у першу чергу, це було пов'язано з розвитком у ній склеротичних процесів.

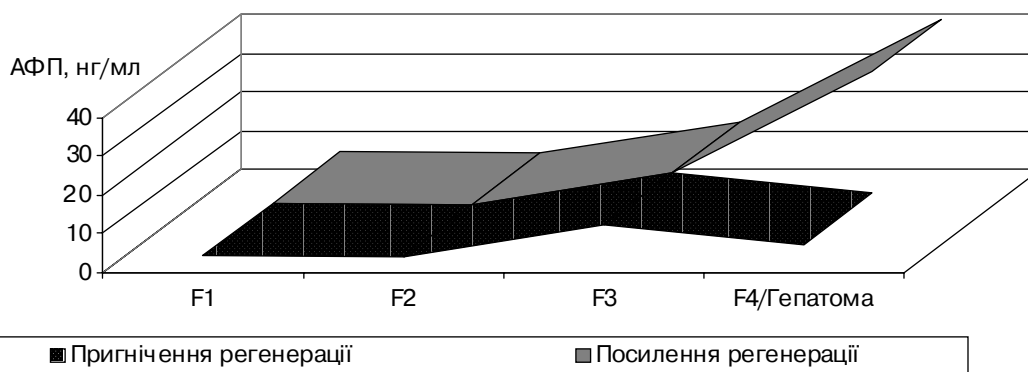
Крім того, проведений кореляційний аналіз також показав, що між вмістом альбуміну й АФП у сироватці крові хворих на ХГС існує обернена залежність ($r = -0,32$, $P = 0,01$).

З урахуванням цього можна припустити, що на початку HCV-інфекції склеротичні й регенеративні процеси перебувають у певному балансі між собою. Це відповідає I-II стадіям фіброзу і характеризується незначним у межах норми збільшенням вмісту в сироватці крові АФП, а також відсутністю змін рівня альбуміну. Пізніше відбувається подальша активізація розподілу низькодиференційованих гепатоцитів з наростанням у крові вмісту АФП і тенденцією до зниження – альбуміну, що, з одного боку, свідчить про посилену регенерацію, а з іншого – про прогресування фіброзу. Водночас, збільшення низькодиференційованих гепатоцитів є основою для розвитку неопластичних процесів. У свою чергу, зниження рівня АФП на стадії цирозу припускає глибокі порушення регенерації.

Таким чином, збільшення вмісту АФП з можливим наступним його зменшенням і зниження кількості альбуміну визначають тенденцію подальшого розвитку HCV-інфекції: прогресування склеротичних процесів із трансформацією в цироз печінки на тлі пригнічення регенерації або її посилення з поділом низькодиференційованих гепатоцитів, що не регулюється, і утворенням первинної гепатокарциноми (мал. 1).

Зниження синтезу альбуміну і деяких білків крові, пов'язане з порушенням білково-синтетичної функції гепатоцитів і виникаюче при запальних захворюваннях печінки, призводить до формування диспротеїнемії. При цьому в крові збільшується вміст білків глобулінової фракції за рахунок імуноглобулінів, що підтверджується виявленою сильною прямою залежністю між рівнями АФП і глобулінів ($r = 0,75$, $P = 0,001$).

Особливий інтерес, на наш погляд, викликають кореляційні зв'язки між АФП і віком ($r = 0,46$, $P = 0,0001$), а також АФП і 1-м генотипом ВГС



Мал. 1. Закономірність розвитку регенеративних процесів у печінці залежно від вмісту АФП у сироватці крові хворих на ХГС.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

($r=0,38$, $P=0,007$). У науковій літературі широко обговорюється питання про тяжкість гепатиту і можливих його ускладнень залежно від генотипу збудника. При цьому більшість дослідників прийшла до висновку, що генотип вірусу не впливає на перебіг і наслідки HCV-інфекції. З іншого боку, вважається, що старший вік частіше асоціюється з «насиченим» парентеральним анамнезом (насамперед гемотрансфузії) і 1-м генотипом ВГС. У свою чергу, в осіб молодого віку найчастіше зараження 3а-генотипом збудника відбувається при внутрішньовенному введенні наркотиків.

У наших дослідженнях було встановлено, що генотип 3а спостерігався в 50,9 % хворих, 2 – у 7,0 %, 1b – у 31,6 %. Мікст генотип виявлявся в 10,5 % пацієнтів, при цьому частіше спостерігалось поєднання 1b і 3а генотипів. Достовірно переважання 3а генотипу, мабуть, було пов'язано з переважним інфікуванням осіб молодого віку на фоні парентерального застосування наркотичних засобів. При цьому в хворих із генотипом 1b вміст у крові АФП був достовірно вищим, ніж у пацієнтів, заражених генотипом 3а – ($10,99 \pm 1,76$) і ($4,34 \pm 0,58$) нг/мл, відповідно; $P < 0,01$.

Отримані результати показали, що саме більш зрілий вік і 1-й генотип збудника при високих значеннях сироваткового АФП (понад 10 нг/мл), мабуть, визначають можливість розвитку тяжкого ускладнення HCV-інфекції – первинної гепатокарциноми.

Поряд з АФП на різних стадіях захворювання були досліджені й інші онкологічні маркери (табл. 3). Як видно, істотних змін у вмісті досліджуваних онкомаркерів у сироватці крові не відбувалося на перших стадіях фіброзу (F1-F2). У свою чергу, тяжкий фіброз супроводжувався достовірним підвищенням у крові рівня СА 19-9, що перевищував такий у здорових осіб у 3,3 разу і суттєво відрізнявся від цього показника на стадіях слабого і по-

мірного фіброзу. Інші досліджувані онкомаркери (РЕА, СА 72-4) перебували в межах фізіологічних коливань. Проте вміст РЕА був вірогідно вище порівняно з таким в осіб контрольної групи і пацієнтів на ранніх етапах фіброгенезу. Подібна тенденція спостерігалась на стадії цирозу. Рівень СА 19-9 досягав ($69,49 \pm 6,78$) од./мл і перевищував контроль у 5,3 разу, вірогідно відрізняючись від такого показника при помірному фіброзі. На цій стадії також відбувалося статистично значиме помірне збільшення вмісту в сироватці крові РЕА до ($7,99 \pm 2,61$) нг/мл. За даними літератури, невелике або помірне збільшення рівня РЕА відбувається в 20-50 % випадків при цирозі печінки і хронічному гепатиті.

Таким чином, з онкологічних маркерів, що визначалися, тільки вміст СА 19-9 і, меншою мірою, РЕА суттєво зростає у міру прогресування фіброзу. При цьому на стадії цирозу печінки ці показники приблизно відповідали таким у хворих на гепатокарциному.

Необхідно відзначити, що між вмістом СА 19-9 і РЕА встановлено сильну пряму залежність ($r=0,60$, $P=0,003$). Крім того, рівень СА 19-9 корелював зі збільшеним вмістом холестерину ($r=0,29$, $P < 0,05$) і підвищеною активністю лужної фосфатази ($r=0,30$, $P < 0,05$) у сироватці крові. Мабуть, це пов'язано з розвитком прихованого холестазу, що поступово розвивається при ГС. Сьогодні доведено, що цей онкомаркер виводиться винятково з жовчю і всмоктується в кров із жовчовивідних шляхів. Тому навіть незначний холестаза може бути причиною підвищення рівня СА 19-9. Це допомагає пояснити відзначене раніше достовірне підвищення вмісту СА 19-9 у процесі фіброгенезу.

Підвищення рівня СА 19-9 корелювало і з віком пацієнтів. Швидше за все, цей феномен має те ж пояснення, що і збільшення вмісту АФП.

Роль кореляційних закономірностей між дея-

Таблиця 3

Вміст деяких онкомаркерів у сироватці крові хворих на ГС на різних стадіях захворювання

Стадія фіброзу (F)	Онкологічні маркери		
	СА 19-9 (N до 35,0 од./мл)	РЕА (N до 5,0 нг/мл)	СА 72-4 (N до 4,6 од./мл)
Контрольна група	$13,24 \pm 1,85$	$1,93 \pm 0,44$	$2,08 \pm 0,51$
Слабкий фіброз (F1)	$24,39 \pm 2,23$	$2,11 \pm 0,48$	$1,91 \pm 0,47$
Помірний фіброз (F2)	$22,87 \pm 2,58$	$1,58 \pm 0,38$	$1,54 \pm 0,42$
Тяжкий фіброз (F3)	$44,01 \pm 4,89^*$	$4,32 \pm 1,61^*$	$2,16 \pm 0,53$
Цироз (F4)	$69,49 \pm 6,78^{**}$	$7,99 \pm 2,61^*$	$2,38 \pm 0,68$
Гепатокарцинома	$63,72 \pm 6,9^{**}$	$9,83 \pm 3,08^*$	$3,31 \pm 0,94$

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кими лабораторними показниками і рівнем РЕА менш значна, тому що рівень ракового ембріонального антигену протягом тривалого періоду захворювання залишався в межах норми і незначно підвищувався тільки на стадії цирозу. Проте наявність прямих достовірних взаємозв'язків його з віком ($r=0,29$, $P<0,05$), тривалістю інфікування ($r=0,55$, $P<0,001$) й інтенсивністю цитолізу – з АлАТ ($r=0,29$, $P<0,01$) і АсАТ ($r=0,33$, $P<0,05$) частково пояснює збільшення вмісту РЕА при ГС.

Статистично значимих взаємозв'язків між клініко-лабораторними показниками і рівнем СА 72-4 виявлено не було.

Зміну вмісту АФП у сироватці крові в зіставленні з клініко-лабораторними й гістологічними показниками також вивчали у 40 хворих на ХГС, яким призначалася протівірусна терапія. 21 пацієнт одержував комбіновану терапію рекомбінантним ІФН- α (стандартним – 16 і пегільованим – 5) з рибавірином і 19 – монотерапію стандартним рекомбінантним ІФН- α . Стандартний ІФН- α призначали парентерально по 3 млн МО 3 рази на тиждень, пегільований – по 180 мкг або 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень, рибавірин – усередину по 800-1200 мг (залежно від генотипу ВГС і маси тіла) на добу. Загальна тривалість комбінованої терапії при За-генотипі HCV склала 6 міс. В інших випадках лікування продовжувалося до 1 року.

У контрольну групу були включені 26 пацієнтів із ХГС, що одержали тільки базисну терапію (полівітаміни, гепатопротектори й ін.). Необхідно відзначити, що обидві групи були статистично однорідними і не різнилися за статтю, віком, масою тіла, гадаюю тривалістю інфекційного процесу, вірусним

навантаженням, генотипом вірусу, рівнем цитолітичного синдрому, вмістом АФП, ступенем активності та стадією патологічного процесу в печінці. У всіх пацієнтів відзначався цитоліз гепатоцитів, а в крові методом ПЛР визначали РНК HCV.

Динаміка основних клініко-лабораторних показників на фоні протівірусної терапії наведена в таблиці 4. З наведених даних видно, що етіотропне лікування суттєво знижувало частоту виявлення цитолітичного синдрому (за рівнем активності АлАТ) і РНК HCV, а також вміст АФП після лікування в дослідній групі порівняно з контрольною, а також з показниками до лікування. При цьому статистично суттєвих розбіжностей у контрольній групі до і після терапії не спостерігалось. Відповідно, достовірна загальна відповідь на лікування відзначалася тільки у дослідній групі. У цьому зв'язку заслуговує на увагу значне зниження рівня АФП у хворих на ХГС на фоні протівірусної терапії, ефективність якої склала ($62,5\pm 7,7$) %.

З огляду на отримані останнім часом результати про перевагу комбінованої протівірусної терапії порівняно з монотерапією ІФН- α , ми провели порівняльний аналіз між поєднаним застосуванням ІФН- α з рибавірином і використанням ІФН- α у монорежимі у хворих на ХГС.

Необхідно відзначити, що порівнювані групи також були статистично однорідні за основними клініко-лабораторними і морфологічними показниками.

З отриманих результатів слід відзначити достовірне зниження частоти виявлення цитолітичного синдрому, РНК HCV, рівня активності АлАТ після лікування як у групі хворих з комбінованою терапією, так і серед пацієнтів із моноінтерферонотерапією (табл. 5).

Таблиця 4

Динаміка основних клініко-лабораторних показників у хворих на ХГС на тлі протівірусної терапії ($M\pm m$)

Період	Показник	Дослідна група	Контрольна група
До лікування	АлАТ>N (%)	100,0	100,0
	АлАТ (од./л)	$174,3\pm 16,4$	$201,8\pm 29,6$
	РНК HCV (%)	100,0	100,0
	АФП (нг/мл)	$9,9\pm 1,7$	$7,5\pm 1,9$
Після лікування	АлАТ>N (%)**	$35,0\pm 7,6^{***}$	$88,5\pm 6,4$
	АлАТ (од./л)**	$42,6\pm 6,6^{***}$	$173,6\pm 21,8$
	РНК HCV (%)**	$40,0\pm 7,8^{***}$	$92,3\pm 5,3$
	АФП (нг/мл)*	$3,7\pm 1,1^*$	$6,8\pm 1,6$
	Відповідь на лікування (%)**	$62,5\pm 7,7$	$7,7\pm 5,3$
	* $P<0,05$; ** $P<0,001$ при порівнянні двох груп (дослідної і контрольної)	* $P<0,05$; *** $P<0,001$ при порівнянні у групах (до і після лікування)	

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 5

Динаміка основних клініко-лабораторних показників залежно від варіанту протівірусної терапії у хворих на ХГС (M±m)

Період	Показник	Монотерапія	Комбінована терапія
До лікування	АлАТ>N (%)	100,0	100,0
	АлАТ (од./л)	185,8±18,7	160,4±14,9
	РНК HCV (%)	100,0	100,0
	АФП (нг/мл)	9,1±1,4	11,3±2,0
Після лікування	АлАТ>N (%)*	52,6±11,2***	19,0±8,7***
	АлАТ (од./л)	46,2±7,2***	37,7±5,4***
	РНК HCV (%)*	52,6±11,2***	28,6±10,1***
	АФП (нг/мл)	4,2±2,3*	3,2±0,9*
	Відповідь на лікування (%)*	47,4±11,2	76,2±9,5
* P<0,05 при порівнянні двох груп (монотерапія і комбінована терапія)		* P<0,05; *** P<0,001 при порівнянні у групах (до і після лікування)	

При цьому одночасно в двох групах виявлялося статистично значиме зменшення вмісту АФП. Причому ця тенденція спостерігалася й у хворих старшого віку, інфікованих переважно 1b генотипом вірусу, рівень АФП у яких був попередньо підвищений. Зокрема, вміст АФП після лікування пацієнтів, інфікованих 1b- і не 1b-генотипом, не відрізнявся – (4,5±1,4) і (2,9±0,6) нг/мл відповідно; P>0,05. Що стосується порівняння ефективності двох варіантів лікування, то відповідь на комбіновану терапію виявилася суттєво вищою – (76,2±9,5) і (47,4±11,2) % (P<0,05). Більше того, при поєднанні двох препаратів первинна ремісія розвивалася з високою частотою – (66,7±16,7) % – у хворих, що мають такий важливий предиктор резистентності до ІФН-терапії, як 1b-генотип збудника.

Вивчення залежності відповіді на лікування від початкового рівня АФП показало, що пацієнти з відсутністю вірусологічної відповіді попередньо мали суттєво підвищений вміст даного онкомаркера порівняно з хворими, які досягли первинної ремісії – (18,6±5,3) і (5,3±0,9) нг/мл, P<0,01. Отже, початковий рівень АФП до лікування є однією з прогностичних ознак ефективності протівірусної терапії. У свою чергу, відсутність статистично значимих розбіжностей за рівнем АФП після лікування між двома групами пацієнтів залежно від наявності вірусологічної відповіді свідчила про зменшення активності як склеротичних, так і неопластичних процесів у печінці навіть на фоні активної реплікації збудника, що зберігалась – (4,1±1,9) і (3,6±1,5) нг/мл.

Висновки

1. Посилення процесів фіброгенезу супроводжується збільшенням сироваткового вмісту АФП і

зменшенням синтезу альбуміну. При цьому найзначніше підвищення рівня АФП спостерігається на стадії тяжкого фіброзу з наступним зниженням при трансформації в цироз печінки.

2. Встановлена закономірність зміни вмісту АФП при одночасному зниженні білково-синтетичної функції печінки (гіпоальбумінемія) визначають тенденцію подальшого розвитку HCV-інфекції: прогресування циротичних процесів з трансформацією в цироз печінки на фоні пригнічення регенерації або її посилення з діленням низькодиференційованих гепатоцитів, що не регулюється, і утворенням первинної гепатокарциноми.

3. Підвищення рівня АФП у сироватці крові відбувається переважно в осіб старшого віку в міру прогресування HCV-інфекції, викликаної 1-м генотипом збудника.

4. На фоні протівірусної терапії відзначається зниження вмісту АФП навіть за відсутності вірусологічної відповіді, що може свідчити про зменшення активності як склеротичних, так і неопластичних процесів у печінці.

5. Початковий вміст у крові АФП може бути прогностичним критерієм ефективності протівірусної терапії хворих на ХГС: низький рівень онкомаркера є сприятливим чинником щодо відповіді на лікування і, навпаки, високий рівень – несприятливим предиктором для досягнення протівірусного ефекту.

Література

1. Жданов К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: Дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2000. – 327 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Жданов К.В., Пастушенков В.Л., Гусев Д.А. и др. Влияние этиотропной терапии на сывороточное содержание α -фетопротеина у больных хроническим гепатитом С // Тез. докл. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов. – СПб, 2003. – С. 132.

3. Жданов К.В., Пастушенков В.Л., Гусев Д.А. и др. Исследование сывороточного содержания АФП при хроническом гепатите С // Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция у подростков: Тез. докл. науч.-практ. конф. – СПб, 2003. – С. 27-28.

4. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. – СПб: Фолиант, 2003. – 192 с.

5. Онищенко Г.Г. Контроль за инфекционными заболеваниями – стратегическая задача здравоохранения России в XXI веке // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 6, – С. 4-16.

6. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. проф. Ю.В. Лобзина. – СПб: Фолиант, 2003. – 1037 с.

7. Шкуро А.В. Прогностическое значение определения онкологических маркеров при вирусном гепатите С: Дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2004. – 105 с.

PRGNSTICAL IMPRTANCE KF KETERMINATIKN KF KNCrLrGIC MARKERS AT CHRNIC HEPATITIS C

Yu.V. Lobzin, K.V. Zhdanov, V.L. Pastushenkov, D.O. Husyev, A.V. Shkuro

SUMMARY. The level of various oncomarkers at 89 patients with chronic hepatitis C has been researched. It has been established that the intensifying of fibrogenesis processes is accompanied by the increase of serum content of α -fetoprotein (AFP) and the decrease of albumen synthesis. The most significant increase of AFP level is observed on the stage of severe fibrosis with its following decrease at the transformation into liver cirrhosis.

The alterations of AFP content at simultaneous lowering of hepatic protein synthetic function (hypoalbuminemia) testify to the progressing of cirrhtic processes with the transformation into liver cirrhosis against a background of regeneration inhibition or even formation of primary hepatocarcinoma.

© Господарський І.Я., 2005
УДК 616.36-002.14-022.7-06:616-001.19-056.3

І.Я. Господарський

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ СУПУТНЬОЇ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Вивчений зв'язок між наявністю і типами кріоглобулінемії та особливостями перебігу хронічного гепатиту С (ХГС). Встановлено переважне формування хронічного гепатиту С з високою активністю трансаміназ у хворих без супутньої кріоглобулінемії, з низькою активністю – при кріоглобулінемії 3-го типу, з хвилеподібним перебігом – у випадку кріоглобулінемії 2-го типу.

Проблема хронічних вірусних гепатитів протягом останніх десятиліть залишається вельми актуальною для практичної охорони здоров'я. Особлива увага

приділяється гепатиту С через дуже високий відсоток ускладнень і несприятливих вислідів. Порівняно з НВ-вірусною інфекцією, при ньому спостерігається не тільки значно більший відсоток формування цирозу і раку печінки, але й відчутно вищий ризик розвитку позапечінкових проявів. Серед останніх – васкуліти, ураження шкіри, нервової системи, кісткового мозку тощо [1]. Провідну патогенетичну роль у розвитку ускладнень, на думку більшості авторів, відіграють термолабільні білки – кріоглобуліни [2].

Розрізняють 3 основні типи кріоглобулінів: моноклонові (1-й тип), комплекси моно- і полікло-