

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

12. Исаков В.А. Клинико-патогенетические аспекты тяжелого гриппа // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 136-144.

13. Никитин Е., Кульчицкая О., Федоренко Т., Карпинчик В. Противовирусная терапия в клинике инфекционных заболеваний // Ліки України. – 2000. – № 11. – С. 40-41.

14. Никитин Е., Кульчицкая О., Федоренко Т., Карпинчик В. Противовирусная терапия в клинике инфекционных заболеваний // Там само – 2001. – № 1. – С. 27-28.

15. Новиков Д.К. Противовирусный иммунитет // Иммунопатология. – 2002. – № 1. – С. 5-15.

16. Носач Л. Сучасний стан антивірусної хіміотерапії // Вісник фармакології та фармацевції. – 2004. – № 2. – С. 6-10.

17. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. – М.: Медицина, 1998. – 185 с.

18. Li Fang Qin-Yuan, Zhu Bao-Zi, Wang Min. Antiviral effects of rh IFN-alfa 1 against seven influenza viruses // Sin. – 1999. – V. 20. – P. 709-714.

19. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Пловецька І.А. Ефективність комбінації амізону та глутаргіну при проведенні екстреної хіміопрофілактики грипу в період загрози виникнення епідемії // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України

(5-6 травня 2004 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 219-221.

20. Москалюк В.Д., Трефаненко А.Г., Богачик Н.А., Венгловська Я.В. Удосконалення лікування грипу та інших ГРВІ // Там само. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 146-147.

TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS: ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

V.D. Moskaliuk, A.M. Sokol

SUMMARY. The authors have analyzed the possibilities of antiviral and immunomodulating therapy in patients with influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI). It has been established that, despite a great variety of remedies, the treatment of influenza and other ARVI is of excessive difficulty of present. Nowadays there is not a single approach to the treatment of these patients. All this requires the improvement of known methods of treatment and the development of new, more effective ones.

© Дрижак В.І., Андрейчин М.А., Угляр Ю.В., 2004
УДК 616.36-006.6-022.7

В.І. Дрижак, М.А. Андрейчин, Ю.В. Угляр

РОЛЬ ВІРУСІВ ГЕПАТИТІВ В ІСТІННОМУ РОЗВИТКУ ТА КЛІНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Обстежено 35 хворих на первинний рак печінки (ПРП) і 8 – з метастатичним ураженням печінки. Підтверджена важлива роль вірусів гепатитів В і С та алкоголізму в розвитку ПРП. Призначення лаферону разом з поліхіміотерапією і/або променевою терапією сприяло продовженню життя пацієнтів.

Результати епідеміологічних досліджень показали, що існує тісний зв'язок між інфікуванням населення вірусами гепатитів В і С та розвитком ПРП. Майже у всіх хворих при такій поєднаній патології виявляється цироз печінки. У різних країнах частота виявлення HBV і HCV при ПРП істотно

відрізняється [1-4]. В останнє десятиліття в Європі та зокрема в Україні відзначено зростання захворювання на ПРП [5].

Метою роботи було дослідити частоту вірогідних етіологічних чинників при ПРП і можливість поліпшити ефективність лікування за допомогою противірусного засобу лаферону.

Матеріали і методи

З обстежених 43 хворих у 35 виявлено ПРП, у 8 – метастатичне ураження печінки. Чоловіків було 28, жінок – 15. Перевага чоловіків (2:1) виявилась значно меншою, ніж в

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

інших дослідженнях [6-8]. Вік хворих коливався у межах 45-76 років і становив у середньому 63 роки. З 8 хворих на метастатичне ураження печінки у 3 джерелом метастазів був рак молочної залози, ще у 3 – рак шлунка і по одному випадку припало на рак прямої кишки й рак підшлункової залози. Контрольну групу склали 30 донорів віком від 18 до 55 років.

При встановленні діагнозу ПРП враховували етіологічні фактори, клінічні прояви, особливості перебігу хвороби. Етіологічні фактори вивчали на основі анамнестичних даних, пов'язаних з перенесеним або наявним гепатитом, алкоголізмом, професійними шкідливостями тощо.

Лабораторне дослідження включало визначення в сироватці крові вмісту білірубину, білкових фракцій, активності аланін- і аспартатамінотрансферази (АлАТ і АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ). Концентрацію α -фетопротейну, що є маркером раку печінки, в крові визначали за допомогою імуноферментного методу, а наявність HBV і HCV – з використанням цього ж методу й полімеразної ланцюгової реакції. Здійснювали також УЗД, рентгенологічне обстеження, лапароскопію. З метою морфологічної верифікації діагнозу були використані методи черезшкірної пункційної та прицільної лапароскопічної біопсії печінки. У 10 випадках проведена ексцизійна біопсія печінки під час лапаротомії.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед макроскопічних форм ПРП найчастіше виявлялась множинна вузлувата – 30 хворих (85,7 %), серед гістологічних форм – гепатоцелюлярна – 29 (82,8 %). У 3 хворих встановлено залозистий рак, у 2 – холангіоцелюлярний рак і в 1 хворого – змішаний гепатохолангіоцелюлярний рак.

Найчастішими ознаками хвороби були загальна слабкість, втрата маси тіла, постійний біль у правому підребер'ї, гарячка, жовтяниця, асцит. Загальна тривалість клінічних проявів цирозу печінки і розвитку на його фоні раку, від перших ознак хвороби до моменту госпіталізації, коливалась у межах від 6 міс. до 10 років (в середньому 3-4 роки). Значне погіршення загального стану наставало за 8-10 міс. до вступу в стаціонар і було, очевидно, зумовлене розвитком злоякісного процесу. У цей період посилювався біль у правому підребер'ї, з'являлись різка слабкість і схуднення. Появу жовтяниці та асциту хворі відзначали за 3-4 міс. до госпіталізації.

ПРП – багатофакторна хвороба. На частоту її виникнення у хворих, інфікованих HBV і HCV, впливають різні причинні фактори, які, очевидно, не мають самостійного значення, але відіграють роль коканцерогенів [9]. До останніх належать, у першу чергу, вірусний гепатит, цироз печінки та алкоголізм.

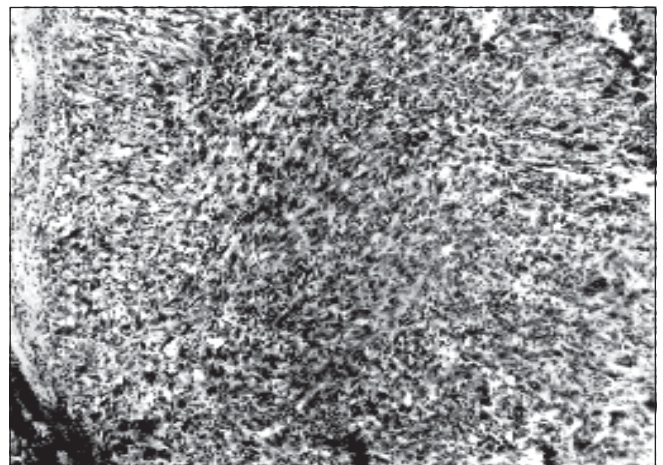
За анамнестичними даними, із 35 хворих на ПРП вірусний гепатит із жовтяницею перенесли 9 (25,7 %), зловживали алкоголем тривалий час (понад 5 років) – 7 (20,0 %), поєднання цих чинників відзначено у 2 (5,7 %) хворих. Таким чином, у половини пацієнтів виявлені істотні етіологічні чинники, що вплинули, вірогідно, на розвиток злоякісного процесу в печінці, причому в 11 (31,4 %) осіб це був вірусний гепатит.

Гістологічні дослідження показали, що трансформація цирозу в рак печінки відбулась у 12 (34,3 %) хворих. Переважно це був мікронодулярний цироз з порушенням часточковості та трабекулярності структури печінки (мал. 1). Великі ділянки печінкової тканини з клітинним поліморфізмом розділяють широкі пасма сполучної тканини з добре вираженою васкуляризацією. Помітним був ядерний поліморфізм: витягнуті, округлі, в деяких гепатоцитах великі ядра, які займали майже дві третини площі клітини з вираженою мітотичною активністю.

Ріст захворюваності на цироз-рак, за нашими даними, можна пов'язати з почастищенням вірусних та алкогольних пошкоджень печінки. В той же час з 8 випадків метастатичного раку печінки лише в одному виявлено поєднаний вплив на печінку алкоголю та вірусів гепатитів В і С.

Аналіз лабораторних показників при ПРП засвідчив (табл. 1), що більш як у половини хворих мали місце анемія різного ступеня тяжкості, збільшена ШОЕ, лейкопенія, причому остання спостерігалась удвічі частіше у хворих, в яких ПРП розвинувся на фоні цирозу.

Рівень загального білірубину підвищився в сироватці крові у 23 (65,7 %) хворих, а за наявності



Мал. 1. Мікронодулярний цироз з порушенням часточковості та трабекулярності структури печінки.

Лабораторні показники крові у хворих на ПРП

Показник	Контроль (донори крові) (n=30)	Цироз-рак (n=12)	ПРП без цирозу (n=23)	% (від усіх хворих)
ШОЕ, >20 мм/год	2	9	18	77,1
Еритроцити, <3,5 Т/л	3	6	13	54,2
Лейкоцити, <4,0 Г/л	4	7	11	51,4
Гемоглобін, <100 г/л	6	7	14	60,0
Білірубін (заг.), >20 мкмоль/л	2	6	17	65,7
Лужна фосфатаза, >2000 нмоль/(схл)	–	9	18	77,1
АсАТ, >0,8 ммоль/(лхгод)	4	8	15	65,7
АлАТ, >0,7 ммоль/(лхгод)	4	8	16	68,5
Альбумін, <4,0 г/л	3	12	17	82,8
Глобуліни, >3,0 г/л	2	10	14	68,5
α -фетопротеїн, >120 нг/л	0	12	23	100,0

жовтяниці показники білірубину за рахунок прямого сягали 100-120 мкмоль/л. Як відомо, коло 80 % альбумінів виробляється печінкою. За нашими даними, у 82,8 % хворих на ПРП спостерігалась гіпоальбумінемія і у 68,5 % – гіперглобулінемія. Отримані дані підтверджують результати останніх досліджень [10], згідно з якими у хворих, інфікованих HBV, з рівнем сироваткового альбуміну <4,1 г/л ризик розвитку ПРП протягом 5 років становив 40 % проти 3,2 % випадків – з рівнем альбуміну >4,1 г/л.

Гіперглобулінемія спостерігалась практично у всіх хворих, які перенесли у минулому вірусний гепатит (11 осіб), а також у тих хворих, в яких була виявлена персистенція HBV і HCV в крові. Наведені результати засвідчують наявність запально-дистрофічного процесу в печінці, викликаного тривалою реплікацією вірусу в гепатоцитах, на ґрунті якої міг розвинути ПРП. Цим можна пояснити також підвищення ферментативної активності, про що свідчать високі концентрації в крові лужної фосфатази та амінотрансфераз (табл. 1).

Визначення α -фетопротеїну в сироватці крові, як відомо, є важливим діагностичним критерієм ПРП. При гепатоцелюлярному раку він визначається у близько 70 % хворих. У наших дослідженнях α -фетопротеїн виявлено у всіх 43 хворих. Але якщо у 8 хворих на метастатичний рак печінки концентрація α -фетопротеїну в сироватці крові була порівняно низькою і коливалась у межах 3,8-128 нг/мл (в середньому – 48 нг/л), то у 35 хворих на ПРП вона була у 5 разів вищою і коливалась у межах 120-342 нг/мл (в середньому – 213,5 нг/л).

На сьогодні отримані достатньо переконливі дані про виникнення ПРП переважно у хронічних носіїв HBV і HCV. У наших спостереженнях із 8 хворих на метастатичний рак печінки лише в одного в сироватці крові були виявлені маркери цих вірусів. Це був хворий, який переніс гепатит і тривалий час зловживав алкоголем. З 35 хворих на ПРП інфікованими HBV і/або HCV виявилось 26 (74,3 %), з них у 12 виявлено HBV, у 8 – HCV і у 6 – HBV і HCV. Поєднаний вплив вірусів гепатитів В і С з хронічним вживанням алкоголю встановлено у 14 хворих.

На основі отриманих даних можна стверджувати, що виникнення ПРП з участю HBV і HCV ініціюється поєднаним довготривалим впливом різних факторів (перш за все алкоголю), що викликають пошкодження печінки і розвиток цирозу.

Лікування ПРП є складним завданням. Лише у 10-15 % хворих на час встановлення діагнозу показане радикальне хірургічне втручання. У переважній більшості пацієнтів можливе паліативне консервативне лікування. Виходячи з результатів обстеження хворих, апробовано схему консервативного лікування хворих на ПРП, яка включає хіміопроменевиий метод та інтерферонотерапію. Як відомо, методика регіонарної хіміотерапії (хіміо-емболізація, внутрішньоартеріальна інфузія) є провідною в консервативному лікуванні при первинному і метастатичному раку печінки. Однак вона має низку протипоказань: наявність асцити, жовтяниці, масивне (понад 90 %) ураження паренхіми органа.

У 10 хворих застосували системну внутрішньовенну поліхіміотерапію за наступною схемою:

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

доксорубіцин по 30-40 мг/м² у 1-й і 8-й дні, 5-фторурацил по 500 мг/м² у 1-й і 8-й дні, циклофосфамід по 400 мг/м² у тіж дні. Цикли повторювались через 4 тиж.

Паралельно з поліхіміотерапією та променевою терапією проводилась імунотерапія лафероном, що є першим вітчизняним рекомбінантним α -2b(л) інтерфероном. Лаферон вводився по 3 млн МО внутрішньом'язово через день протягом одного місяця. Повторні цикли проводили через 2 міс. З виявлених негативних побічних ефектів слід вказати гіпертермічну реакцію, яка спостерігалась у 6 з 22 хворих, яким проводилась лаферонотерапія.

Як відомо, хіміотерапія в комбінації з променевим лікуванням може здійснюватись у різних варіантах: 1) одночасне призначення хіміо- і променевої терапії; 2) променева терапія з наступною хіміотерапією; 3) хіміотерапія з наступним опроміненням печінки. Позитивний момент пер-

шого варіанту лікування полягає в тому, що при ньому досягається максимальне «знищення» ракових клітин у первинному вогнищі та за його межами. Однак при цьому збільшуються токсичний вплив на кістковий мозок і частота ускладнень. На наш погляд, доцільніше застосування другої методики, оскільки руйнування пухлини печінки за допомогою променевої терапії відбувається вже на першому етапі лікування. Після 6-10 сеансів опромінення у більшості хворих зникає больовий синдром.

Променеву терапію і лаферон разом отримали 12 хворих (у т.ч. 5 у комбінації з поліхіміотерапією), на дистанційній гамматерапевтичній установці «РОКУС» (табл. 2). Опромінення печінки здійснювали з одного поля в режимі дрібного фракціонування дози по 2 Гр, сумарна вогнищева доза становила 55-60 Гр.

Середня тривалість життя після проведеного хіміопроменевого лікування та лафероноте-

Таблиця 2

Результати застосування різного лікування хворих на ПРП

Метод лікування	Кількість хворих	Середня тривалість життя від початку апробованого лікування, міс.
Поліхіміотерапія+лаферонотерапія	10	19,5±6,2
Променева терапія+лаферонотерапія	7	20,7±4,7
Променева терапія+поліхіміотерапія + лаферонотерапія	5	21,3±5,1
Симптоматична терапія	13	14,2±4,3
Поліхіміотерапія	12	14,3±3,8
Променева терапія	9	16,1±4,5
Променева терапія+поліхіміотерапія	7	17,6±3,2

рапії в поєднанні виявилась на 5-7 міс. більшою порівняно із симптоматичним лікуванням.

Гіршими були також результати специфічного лікування 28 хворих на ПРП, які в минулі роки перебували в клініці та отримували лише поліхіміотерапію (12), променеву терапію (9) або ці засоби в поєднанні (7); однак різниця статистично недостовірна ($P>0,05$).

Узагальнюючи результати досліджень, можна констатувати, що гепатоканцерогенез за участю HBV і HCV, очевидно, ініціюється поєднаним впливом низки факторів (перш за все алкоголю), що викликають пошкодження паренхіми печінки. Основним етіологічним чинником у розвитку ПРП все ж таки залишається багаторічна персистенція вірусів гепатитів В і С у гепатоцитах,

яка з плином часу призводить до їх злоякісної трансформації. Впровадження у комплексне консервативне лікування хворих на ПРП лаферону дозволило покращити безпосередні та віддалені результати, що, вірогідно, пов'язане з противірусною, антипроліферативною та імунomodуювальною дією α -інтерферонів.

Висновки

1. У 2/3 хворих на ПРП виявлено інфікування вірусами гепатитів В і/або С, кожний третій страждав алкоголізмом.

2. Призначення лаферону разом з поліхіміотерапією і/або променевою терапією сприяло продовженню життя пацієнтів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Дурнов Л.А. Опухоли печени детей. – М.: Медицина, 1980. – 175 с.
2. Bruix J., Barrera I.M., Calvet X. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrosis // Lancet. – 1989. – V. 333. – P. 1004-1006.
3. Colombo M., Kuo G., Choo Q.L. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma // Ibid. – 1989. – V. 333. – P. 1006-1008.
4. Dazz M.C., Menesses L.V., Girard P.M. et al. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma // Ibid. – 1990. – V. 336. – P. 1216.
5. Дьяченко А.А., Дьяченко А.Г. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирус гепатита С // Онкология. – 2001. – № 2. – С. 207-210.
6. Попова И.В., Джаналиев Б.Р. Морфологический анализ цирроза и первичного рака печени // Архив патологии. – 1990. – Вып. 3. – С. 43-48.
7. Мелато М., Перуццо Р., Лаурино Л. и др. Рак печени (анализ секционных данных) // Клини. медицина. – 1989. – № 11. – С. 47-49.
8. Черных С.Н., Зеллиман В.С., Радугина Г.С. и др. О трудностях диагностики рака печени // Там же. – 1989. – № 10. – С. 81-84.

9. Parerlini P., Poussin K., Ken M. et al. Selective accumulation of the X-transcript of hepatitis B virus in patients negative for hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 1995. – V. 21. – P. 313-321.

10. Bonis P.A., Tong J.M., Blatt L.M. et al. A predictive model for the development of hepatocellular carcinoma, liver failure or liver transplantation for patients presenting to clinic hepatitis C // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – V. 94. – P. 1605-1612.

RKLEK F HEPATITIS B ANK C VIRUSES ANK ALCKHKLISM IN KEVELK PMENT ANK CLINICAL CKURSE K F PRIMARY LIVER CANCER

V.I. Dryzhak, M.A. Andreychyn, Yu.V. Uhliar

SUMMARY. 35 patients with primary liver cancer (PLC) and 8 patients with metastatic damage of liver were investigated. It was proved an important role of hepatitis B and C viruses and alcoholism in the development of PLC. Prescribing of laferon combined with polychemotherapy and/or radiation therapy promoted the prolongation of life duration of the patients.

© Колектив авторів, 2004
УДК 616.36-002-022.6(477.53)(043.2)

Г.М. Дубинська, В.Ф. Шаповал, Т.В. Кузь, Н.О. Полтавець, Н.В. Грінченко РОЗПОВСЮДЖЕННЯ МАРКЕРІВ ГЕПАТИТІВ ВІС СЕРЕД ДОНОРІВ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ*

Українська медична стоматологічна академія,
Обласна санітарно-епідеміологічна станція, м. Полтава

Проведене поглиблене обстеження донорів, з'ясована частота HBV- і HCV-інфекцій серед донорів молодого віку станом на 2004 р. Уточнені можливі шляхи інфікування та встановлена частота виявлення клінічних ознак.

Проблема вірусних гепатитів (ВГ), як і раніше, залишається актуальною. Медична і соціальна значущість цієї проблеми зумовлена їх широким розповсюдженням, високим рівнем захворюваності, множинністю шляхів реалізації парентерального шляху передачі збудника, переважанням стертих і безсимптомних форм, а також несприятливими наслідками хвороби [1].

Відомо, що інтенсивність поширення епідемічного процесу початково визначається кількістю активних джерел збудника серед населення, тому напруженість його при вірусних гепатитах перебуває в прямому зв'язку з числом носіїв маркерів цих інфекцій. Реальну поширеність інфікованості населення відображає частота виявлення маркерів парентеральних ВГ серед донорів. Донори на сьогодні залишаються також найбільш небезпечними з епідеміологічної точки зору як можливі приховані джерела цих інфекцій [2]. Між тим, дані літератури щодо частоти виявлення маркерів гепатитів В (ГВ) і С (ГС) наведені стосовно окремих регіонів і коливаються в межах від 14,5 до 54,8 % для ГВ і від 1,3 до 8,9 % для

* Висловлюємо щирю подяку представництву компанії «Шерінг-Плау Сентрал Іст АГ» в Україні за фінансову підтримку маркерного обстеження на гепатити В і С.