

УДК 616.36-002-022.12-092:612.017.1

Г.О. Соломенник

Харківський національний медичний університет

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АНТИТІЛ ДО МІКРОСОМ ПЕЧІНКИ, НАТИВНОЇ ТА ДЕНАТУРОВАНОЇ ДНК У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Вивчено частоту виявлення антитіл до мікросом печінки, н-ДНК та д-ДНК у сироватці крові 87 хворих на хронічний гепатит С залежно від статі та біохімічної активності процесу. Виявлено, що наявність у сироватці крові хворих на хронічний гепатит С антитіл до мікросом печінки, н-ДНК і д-ДНК у титрі 1:100 не впливає на ефективність терапії субаліном і дипіридамолом або циклофероном і, відповідно, не є перешкодою до її проведення.

Ключові слова: хронічний гепатит С, аутоантитіла, етіотропна терапія.

Останнім часом багато уваги дослідники приділяють вивченню різних аспектів HCV-інфекції, яка є глобальною проблемою охорони здоров'я. Це пов'язано з її значним поширенням, надзвичайно високим відсотком хронізації, малосимптомним або безсимптомним багаторічним перебігом з подальшим бурхливим фінішем, складністю терапії та відсутністю засобів специфічної профілактики. Так, за даними ВООЗ, на хронічний гепатит С (ХГС) у світі хворіють понад 200 млн. людей, тобто близько 3 % населення планети [1, 2]. Незважаючи на численні дослідження, присвячені цій проблемі, дотепер багато питань, які стосуються патогенезу та лікування ХГС, залишаються невирішеними або потребують уточнення [1, 3].

Відомо, що персистенція HCV часто спричиняє порушення функціонування імунної системи, зокрема появу аутоантитіл, але дані літератури свідчать про досить суперечливі уявлення як про частоту виявлення різних аутоімунних феноменів у хворих на HCV-інфекцію, так і про їхню роль у патогенезі ХГС. Дискутабельним залишається питання про терапевтичну тактику щодо таких хворих [3–12].

Мета дослідження – вивчити вміст антитіл до мікросом печінки, нативної та дена-

турованої ДНК у сироватці крові хворих на ХГС з різною біохімічною активністю процесу та їх вплив на ефективність проведеної протівірусної терапії.

Матеріал і методи. Усього під спостереженням перебувало 87 хворих на ХГС. Серед усіх обстежених чоловіків було 73 (83,9 %), жінок – 14 (16,1 %). Середній вік хворих становив (31,17±1,11) року. Діагноз встановлювали відповідно до загальноприйнятих у клінічній практиці критеріїв. Етіологію захворювання підтверджували виявленням антитіл до HCV – анти-HCV IgG, анти-HCV core IgG, анти-HCV NS-3,-4,-5 IgG, анти-HCV IgM методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційних тест-систем виробництва НВО «Диагностические системы» (Росія), а також виявленням РНК-HCV у сироватці крові якісним методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням тест-систем виробництва НВФ «Литех» (Росія). Аутоантитіла до мікросом печінки, нативної ДНК (н-ДНК) і денатурованої ДНК (д-ДНК) у сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою відповідних тест-систем виробництва НДІ вакцин і сироваток ім. І.І. Мечникова (м. Москва, Росія).

Залежно від активності аланінамінотрансферази (АлАТ) у сироватці крові хворих було

розподілено наступним чином. У 1-шу групу увійшли 24 хворих, у яких під час спостереження АЛАТ перебувала в межах нормальних значень, тобто активність хронічного гепатиту була мінімальною. У 2-гу групу увійшов 31 хворий на ХГС з помірним ступенем гіпераланінамінотрансфераземії (до 5 норм), у 3-тю групу – 32 хворих із середнім і високим ступенем гіпераланінамінотрансфераземії (5 норм і більше), що відповідає слабо вираженій, помірній та вираженій активності ХГС.

Як етіотропну терапію 31 пацієнт одержував комбінацію двох препаратів – пробіотика з інтерфероновими, інтерфероногенними, імуностимулюючими й противірусними властивостями субаліну (ВАТ «Дніпрофарм», Україна) та індуктора ендегенного інтерферону (ІФН) дипіридамолу («Борщагівський ХФЗ», Україна) за схемою: субалін перорально по 2 дози тричі на добу за 30–40 хвилин до вживання їжі протягом 3 днів, потім по 2 дози тричі на добу через добу протягом 20 днів, потім по 1 дозі тричі на добу через добу протягом 158 днів + дипіридамолу по 100 мг на добу (50 мг + 50 мг з інтервалом 2 години) 1 раз на тиждень протягом 6 місяців. Ще 32 хворих на ХГС одержували ІФН циклоферон («Полисан», Росія) за схемою: по 4 мл 12,5 % розчину з інтервалом 24 години перші 2 ін'єкції, потім з інтервалом 48 годин – 3 ін'єкції, потім 5 ін'єкцій через кожні 72 години (10 ін'єкцій на курс лікування) – 3 курси з інтервалом 7–10 діб між ними, потім – до 6 місяців по 4 мл 1 раз на 5–7 діб. Таким чином, загальна тривалість лікування склала 6 мі-

сяців. Ефективність терапії у хворих на ХГС оцінювали на підставі досягнення клінічної, біохімічної (нормалізація активності АЛАТ) і вірусологічної (зникнення РНК-НСV із сироватки крові) ремісії (Euroher, 1996).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента, критерію згоди (хі-квадрат Пірсона), коефіцієнта кореляції r між якісними ознаками. Відмінності вважалися достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. Найчастіше хворі на ХГС скаржилися на біль або почуття важкості у правому підребер'ї (73,56 %), загальну слабкість (70,1 %), стомлюваність (43,68 %), зниження апетиту (41,37 %), а об'єктивно виявлялися збільшення печінки (96,55 %) і болючість її при пальпації (44,83 %), збільшення селезінки (72,41 %), жовтяниця склер (36,78 %), холурія (36,78 %). Рідше зустрічалися нудота (29,99 %), субфебрилітет (19,54 %), важкість (13,79 %) або біль у епігастрії (8,06 %), артралгії (11,79 %), блювота (10,34 %), гіркота у роті (10,34 %), головний біль (4,6 %), жовтяниця шкіри (26,44 %), ахолія (8,04 %), висипка (4,6 %), сверблячка шкіри (3,45 %).

Таким чином, у клінічній картині у хворих на ХГС превалювали прояви астеновегетативного (70,1 %), абдомінально-больового (73,56 %), диспептичного (41,37 %) синдромів, гепатомегалія (96,55 %); дещо рідше спостерігалися жовтяничний (36,78 %), гарячковий (19,54 %), артралгічний (11,79 %) синдроми (рис. 1).

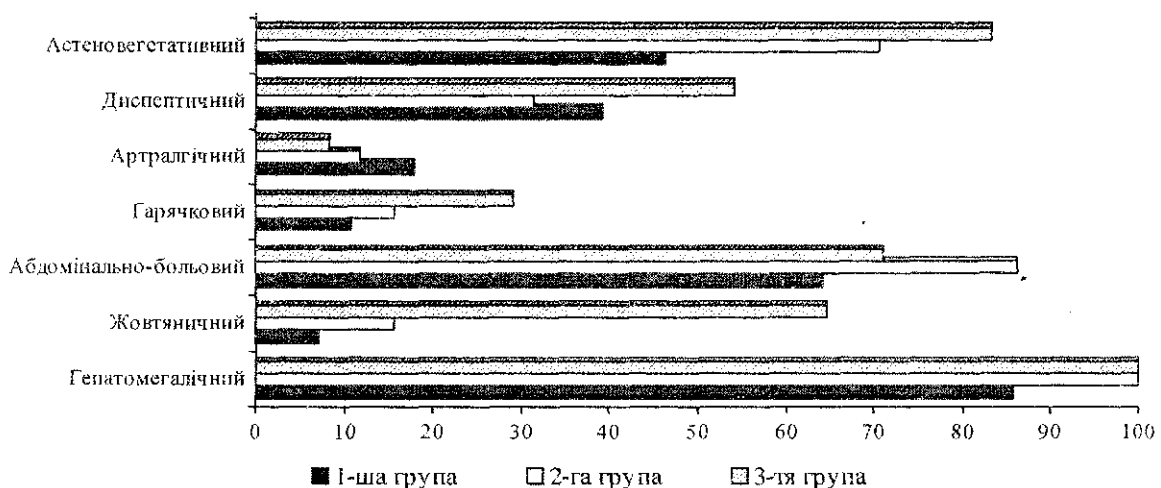


Рис. 1. Частота основних клінічних синдромів у хворих на ХГС

Активність АлАТ в сироватці крові хворих у середньому складала ($4,25 \pm 0,44$) ммоль/л·г (6 норм); у 1-й групі – ($0,42 \pm 0,04$) ммоль/л·г (норма), у 2-й – ($1,97 \pm 0,12$) ммоль/л·г (2,9 норми), у 3-й групі – ($8,26 \pm 0,92$) ммоль/л·г (12,1 норми).

Дані щодо частоти виявлення зазначених аутоантитіл у досліджених хворих, зокрема залежно від статі, наведено на рис. 2 та 3. Антитіла до мікросом печінки в титрі 1:100 виявлено в сироватці крові у 5 хворих, що

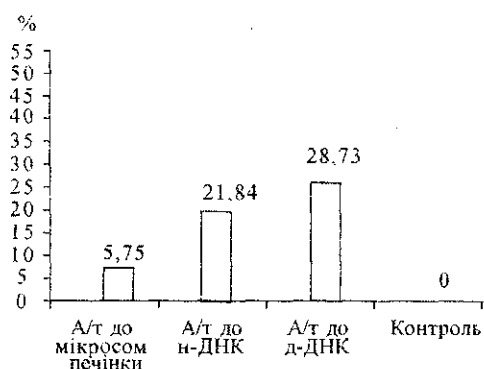


Рис. 2. Частота виявлення аутоантитіл у хворих на ХГС

склало 5,75 % (у 3 з 14 жінок – 21,43 % і 2 з 73 чоловіків – 2,74 %). Антитіла до н-ДНК виявлено у 19 хворих, що становило 21,84 % (у 5 з 14 жінок – 35,71 % і у 14 з 73 чоловіків – 19,18 %). Антитіла до д-ДНК виявлено у 25 хворих на ХГС (28,73 %) – у 7 з 14 жінок 50 % і у 18 з 73 чоловіків – 24,66 %).

Необхідно зазначити, що антитіла до мікросом печінки частіше зустрічалися у жінок ($p < 0,05$). Розбіжності в частоті виявлення антитіла до н-ДНК і д-ДНК у жінок і чоловіків були недостовірні ($p > 0,05$), однак відмічалася аналогічна тенденція. Цілковито можливо, що це пов'язано з доведеною генетичною схильністю жінок до аутоімунних процесів.

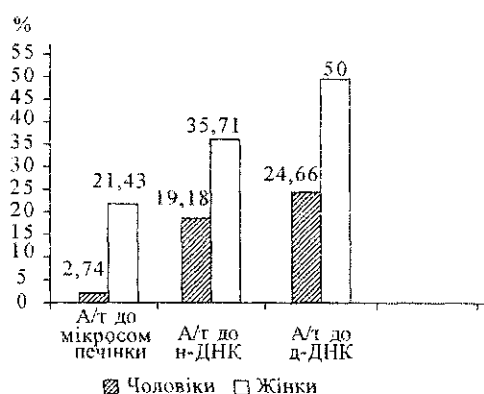


Рис. 3. Частота виявлення аутоантитіл у хворих на ХГС залежно від статі

Частоту виявлення аутоантитіл у хворих на ХГС з різною активністю АлАТ у сироватці крові наведено у таблиці.

У хворих на ХГС 1-ї групи, тобто з нормальною активністю АлАТ у сироватці крові, антитіла до мікросом печінки виявлялися у 8,33 % випадків, до н-ДНК – у 8,33 %, до д-ДНК – у 20,83 % випадків, у хворих 2-ї групи – у 9,68; 25,81; 29,03 %, 3-ї групи – у 0; 28,42; 34,37 % випадків відповідно.

Серед хворих, що отримували комбіновану терапію субаліном та дипіридамолом, первинна біохімічна ремісія (ПБР) (нормалізація АлАТ на тлі терапії, що підтверджена двома послідовними дослідженнями з інтервалом у 1 місяць) відмічалася в 74,19 % хворих, первинна вірусологічна ремісія (ПВР) – в 51,61 %, стабільна біохімічна ремісія (СБР) – в 48,39 %, стабільна вірусологічна ремісія (СВР) мала місце в 32,26 % пацієнтів цієї групи. Хворі, які лікувалися циклофероном, відповіли на лікування наступним чином: ПБР була досягнена в 68,75 % випадків, ПВР – в 34,37 %, СБР – 28,12 %, СВР – в 15,62 % хворих. Таким чином, повної стабільної ремісії досягнуто у 32,26 % хворих, що одержували

Частота виявлення аутоантитіл до мікросом печінки, н-ДНК і д-ДНК у хворих на ХГС з різною активністю АлАТ

Аутоантитіла	Групи хворих					
	1-ша (n=24)		2-га (n=31)		3-тя (n=32)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До мікросом печінки	2	8,3	3	9,68	0	0
До н-ДНК	2	8,33	8	25,81	9	28,12
До д-ДНК	5	20,83	9	29,03	11	34,37

субалін+дипіридамолом, і в 15,62 % хворих, що лікувалися циклофероном ($p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу між наявністю в сироватці крові аутоантитіл до мікросом печінки, н-ДНК і д-ДНК у титрі 1:100 і ефективністю терапії у вигляді досягнення ПБР, ПВР, СБР и СВР показано відсутність кореляції між цими ознаками ($p > 0,05$), що дозволяє зробити висновок про відсутність залежності між наявністю цих аутоантитіл у сироватці крові хворих на ХГС у титрі 1:100 до початку лікування й ефективністю протівірусної терапії субаліном і дипіридамолом при поєднаному їх застосуванні, а також циклофероном.

Випадків підвищення біохімічної активності процесу на тлі терапії, що супроводжувалося появою або підвищенням титру аутоантитіл до мікросом печінки, н-ДНК, д-ДНК, зафіксовано не було. У 3 хворих на ХГС, що одержували субалін і дипіридамолом, на тлі терапії з'явилися антитіла до н-ДНК і д-ДНК, однак це не супроводжувалося підвищенням активності АлАТ; у 2 з них була досягнена повна стабільна ремісія.

Таким чином, аутоантитіла до мікросом печінки в сироватці крові в титрі 1:100 у хворих на ХГС виявлялися рідко й приблизно з однаковою частотою у хворих з нормальною і підвищеною активністю АлАТ у сироватці крові. Частіше за все зустрічалися антитіла до н-ДНК і д-ДНК, причому в пацієнтів з підвищеною активністю АлАТ (2-га і 3-тя група) вони виявлялися дещо частіше, ніж у хворих з нормальною активністю АлАТ, однак ця різниця була статистично недостовірною ($p > 0,05$). Найбільш виражена подібна тенденція відмічалася з боку н-ДНК (8,33; 25,81 і 28,12 % у хворих 1, 2 і 3-ї груп відповідно).

Список літератури

1. *Стахі А.* Клинические рекомендации EALS: ведение больных с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С / А. Стахі // BEST CLINICAL PRACTICE. Русское издание. – 2011. – Вып. 5. – С. 13–37.
2. *Федорченко С. В.* Хроническая HCV-инфекция : монография / С. В. Федорченко. – К. : Медицина, 2010. – 272 с.
3. *Немов В. В.* Частота выявления некоторых маркеров аутоиммунного процесса среди больных ХГС / В. В. Немов, М. И. Попкова, З. И. Никитина // Хвороби печінки в клінічній практиці : наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – 26–27 березня 2009 р., м. Харків : матеріали конф. – Харків, 2009. – С. 127–128.

Проте відсутність статистично достовірних розбіжностей у частоті виявлення аутоантитіл до мікросом печінки, н-ДНК і д-ДНК у хворих на ХГС різних груп дозволяє вважати, що наявність зазначених антитіл у сироватці крові в титрі 1:100 не пов'язана з біохімічною активністю процесу й не впливає на неї. Імовірно, поява антитіл до мікросом печінки, н-ДНК і д-ДНК у хворих на ХГС у сироватці крові в титрі 1:100 лише «сигналізує», свідчить про те, що відбувалося або відбувається ушкодження печінки і є наслідком деструкції гепатоцитів, а не фактором, який призводить до неї. Аналогічної думки дотримуються й деякі інші дослідники [8, 13].

Вибірковість виявлення цих аутоантитіл у деяких хворих на ХГС може бути пов'язана з генетичною схильністю до аутоімунних процесів окремих осіб, давністю захворювання й багатьма іншими факторами [8, 13, 14].

Виявлення у сироватці крові хворих аутоантитіл до мікросом печінки, н-ДНК і д-ДНК в титрі 1:100 не впливало на ефективність терапії як субаліном і дипіридамолом, так і циклофероном.

Висновки

Антитіла до мікросом печінки в титрі 1:100 у сироватці крові виявлено у 5,75 %, до н-ДНК – у 21,84 %, до д-ДНК – у 28,73 % хворих на ХГС; вони з однаковою частотою виявляються у хворих як із стабільно нормальною, так і з підвищеною активністю АлАТ, але частіше у жінок.

Наявність у сироватці крові у хворих на ХГС антитіл до мікросом печінки, н-ДНК і д-ДНК в титрі 1:100 не впливає на ефективність комбінованої терапії субаліном і дипіридамолом або монотерапії циклофероном і, таким чином, не перешкоджає її проведенню.

4. Мороз Л. В. Аутоімунні прояви при хронічних вірусних гепатитах В та С / Л. В. Мороз // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб. – К., 2002. – С. 270–273.
5. Блохіна Н. П. Нові стратегії інтерферонотерапії хворих на хронічний гепатит С / Н. П. Блохіна // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 2. – С. 5–12.
6. Хронический вирусный гепатит / В. В. Серов, З. Г. Апросина, Т. М. Игнатова [и др.] // Вестник РАМН. – 2003. – № 4. – С. 34–38.
7. Крель П. Современные подходы к противовирусной терапии хронических вирусных заболеваний печени / П. Крель // Врач. – 2000. – № 6. – С. 13–15.
8. Апросина З. Г. Аутоиммунный гепатит / З. Г. Апросина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 47–57.
9. Manns M. Cytochromes P450 and uridine triphosphate-glucuronosyltransferases: model autoantigens to study drug-induced, virus-induced, and autoimmune liver disease / M. Manns, P. Obermayer-Straub // Hepatology. – 1997. – V. 26. – P. 1054–1066.
10. Serological and clinical markers of autoimmune disease in HCV-infected subjects with different disease conditions / G. Valentini, A. Mantelli, M. Persico [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 1999. – V. 17. – P. 75–79.
11. Does the presence of serum autoantibodies influence the responsiveness to interferon-alpha 2a treatment in chronic hepatitis C? / M. Wada, K. B. Kang, A. Kinugasa [et al.] // Intern. Med. – 1997. – V. 36. – P. 248–254.
12. A comparison of the prevalence of autoantibodies in individuals with chronic hepatitis C and those with autoimmune hepatitis: the role of interferon in the development of autoimmune diseases / Y. Bayraktar, M. Bayraktar, A. Gurakar [et al.] // Hepatogastroenterology. – 1997. – V. 44. – P. 417–425.
13. Буевров А. О. Иммунологические механизмы повреждения печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 5. – С. 18–21.
14. Differences in antigenic sites, recognized by anti-liver-kidney microsome-1 (LKM-1) autoantibody, between HCV-positive and HCV-negative sera in Japanese patients / H. Miyakawa, H. Matsushima, Y. Narita [et al.] // J. Gastroenterol. – 1998. – V. 33. – P. 529–535.

А.О. Соломенник

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К МИКРОСОМАМ ПЕЧЕНИ, НАТИВНОЙ И ДЕНАТУРИРОВАННОЙ ДНК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Изучена частота обнаружения антител к микросомам печени, н-ДНК и д-ДНК в сыворотке крови 87 больных хроническим гепатитом С в зависимости от пола и биохимической активности процесса. Показано, что наличие в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С антител к микросомам печени, н-ДНК и д-ДНК в титре 1:100 не влияет на эффективность терапии субалином и дипиридамолом или циклофероном и, соответственно, не является препятствием к ее проведению.

Ключевые слова: хронический гепатит С, аутоантитела, этиотропная терапия.

А.О. Solomenyuk

PATHOGENETIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SERUM AUTOANTIBODIES FOR LIVER MICROSOMES, NATIVE AND DENATURATED DNA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

The frequency of revealing of antibodies to the liver's microsomes, native and denaturated DNA in the blood serum in 87 patients with chronic hepatitis C depending on sex and biochemical activity of process. Presence of antibodies to the liver's microsomes, native and denaturated DNA in the blood serum of patients with chronic hepatitis C in the titer 1:100 does not influence on the efficiency of the therapy of subalin and dipiridamol or cycloferon, and so it's not a cause of it's use.

Key words: chronic hepatitis C, autoantibodies, etiotropic treatment.

Поступила 19.03.13