

вмісту адреналіну у I триместрі та у 29–32 тиж вагітності на фоні постійного зростання вмісту норадреналіну і кортизолу, високих показників дофаміну у I триместрі, які зберігалися до терміну пологів, високих показників серотоніну, що змінювались його зниженням у 29–32 тиж та у терміні пологів.

4. Прогресування фізіологічної вагітності супроводжувалося трьома «піками» зростання вмісту β-ендорфіну: у 13–21; 29–32 та 37–49 тиж. Для вагітності, ускладненої прееклампсією, характерними були мінімальні показники вмісту β-ендорфіну у 29–32 тиж та незначне його зростання у терміні пологів.

5. Отримані дані потребують подальшого вивчення ендокринного забезпечення вагітності при

її фізіологічному перебігу та при розвитку ускладнень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Коломіїцева А. Г. Пізні гестози // ПАГ. — № 3. — 1999. — С. 82-87.

2. *Дизрегуляционная патология: Рук. для врачей и биологов* / Под ред. Г. Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002. — 632 с.

3. Никонов В. В. Стресс: современный патогенетический подход к лечению. — Харьков: Консум, 2002. — 240 с.

4. *Руководство по эндокриной гинекологии* / Е. М. Вихляева, Б. И. Железнов, В. Н. Запорожан и др.; Под ред. Е. М. Вихляевой — М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2000. — 768 с.

5. К्लешеногов С. А., Флейшман А. Н. Нейрогуморальные взаимоотношения при физиологически протекающей беременности // Рос. вестник акушера-гинеколога. — 2001. — № 3 (5). — С. 25-31.

6. Галич С. Р. Деякі характеристики психоемоційного стану жінок впродовж фізіологічної вагітності //

Одес. мед. журнал. — 2003. — № 6. — С. 57-59.

7. Галич С. Р. Особливості психоемоційного стану вагітних з прееклампсією // Там же. — 2004. — № 1. — С. 49-53.

8. Галич С. Р. Прееклампсія як синдром психоемоційної дизадаптації // ПАГ. — 2003. — № 5. — С. 72-76.

9. Бажанова Л. П., Большакова Т. Д., Мещерякова С. Н. Функциональное состояние симпатико-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой системы при поздних токсикозах // Акушерство и гинекология. — 1981. — № 3. — С. 20-22.

10. Ковалева Н. М., Быков Н. Е. Содержание некоторых биогенных аминов в конце беременности, осложненной поздним токсикозом легкой и средней степени // Гестозы. Влияние на мать, плаценту, плод. — М.: Медицина. 1989. — С. 13-15.

11. *Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы при тяжелых формах позднего токсикоза беременных* / Р. И. Новикова, В. И. Черный, Т. П. Кобанько и др. — 1986. — № 4. — С. 37-39.

УДК 616.36-002.14-022-085.832.97

І. Я. Господарський

## ЗВ'ЯЗОК КРІОПАТІЇ З ПРЕДИКТОРАМИ ФОРМУВАННЯ ЦИРОЗУ І ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

Цироз і первинний рак печінки (ПРП) належать до частих несприятливих наслідків хронічних вірусних гепатитів, передусім — типу С. Вірус гепатиту С є причиною 20 % усіх випадків гострого гепатиту, а хронічна HCV-інфекція — 70 % хронічного гепатиту, 40 % — термінального цирозу печінки, 60 % — гепатоцелюлярної карциноми і 30 % усіх випадків направлення пацієнта на трансплантацію печінки [1]. Втім, сьогодні залишаються невідомими багато причин фібро-і канцерогенезу при хронічному гепатиті С (ХГС).

Доведеним фактом вважається те, що збудник гепатиту

С є типовим РНК-вірусом, не здатним інтегруватися в геном клітини хазяїна, тобто мати прямий онкогенний вплив як збудник гепатиту В. Але при цьому ризик розвитку раку при ХГС практично у 10 разів вищий, ніж при гепатиті В [4]. Якщо хворі з HBV-інфекцією, як правило, проходять етапи «хронічний гепатит — цироз — ПРП» послідовно, то при під впливом HCV карцинома печінки часто формується «в обхід» цирозу.

Сьогодні виявлено багато факторів ризику розвитку цирозу і раку печінки, а також чинників, наявність яких дозволяє прогнозувати формуван-

ня цих ускладнень у майбутньому — так званих предикторів. Серед перших — тривалість та інтенсивність запального процесу в печінці, дія алкоголю і гепатотоксичних отрут тощо. Поміж предикторами найбільш відомими є дефекти імунної відповіді, у тому числі цитокінові дисбаланси та дефекти молекул адгезії. Існують фактори, на кшталт імуногенетичних, які вважаються одночасно і факторами ризику, і предикторами фібро-і канцерогенезу в печінці.

В останні роки дослідники все більшу увагу приділяють термолабільним білкам — кріоглобулінам (КГ) — як ос-



новній причині розвитку позапечінкових уражень при ХГС [2; 3]. У той же час з'явилися поодинокі публікації про можливу участь КГ у фібро- і канцерогенезі при HCV-інфекції [4].

**Метою** нашої роботи було дослідження ролі КГ як можливих предикторів фібро- і канцерогенезу при гепатиті С. З цією метою нами виявлялися можливі зв'язки між наявністю кріоглобулінемії (КГЕ) та інших відомих предикторів формування цирозу або ПРП у хворих на ХГС.

### Матеріали та методи дослідження

Усього було обстежено 78 хворих на ХГС віком від 18 до 72 років. Серед них 45 чоловіків (57,7 %) і 33 жінки (42,3 %). Тривалість гепатиту в обстежуваних хворих від 1 до 6 років. Її оцінювали від вказівки в анамнезі про можливість інфікування, а при неможливості виявлення — від перших клінічних проявів гепатиту. У дослідження не включали хворих з даними, що свідчили про формування цирозу печінки (клінічними, лабораторними, інструментальними тощо). Маркери вірусів гепатитів визначали за допомогою імуноферментних систем 3-го покоління, HCV-RНК — за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Альфа-фетопротейн (АФП), туморонекротичний фактор-альфа (ТНФ- $\alpha$ ) та інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) визначали імуноферментним, гідроксипролін — біохімічним методом (за Н. S. Stedeman і S. Fray). Для встановлення вмісту кріоглобулінів використовувалась методика [5], прин-

цип якої полягає у вираховуванні різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при 4 і 37 °С. Типи кріоглобулінів визначали за методикою гістерезисних кривих оптичної щільності.

### Результати дослідження та їх обговорення

Важливими прогностичним маркерами формування раку печінки є АФП і ТНФ- $\alpha$ : АФП належить до органонеспецифічних онкомаркерів, проте його зв'язок з раком печінки і, у першу чергу, з ПРП є добре відомим і загально визнаним фактом [6]. Що стосується ТНФ- $\alpha$ , то окрім участі у системі протипухлинного захисту, цей цитокін є універсальним маркером запальних процесів. А тому його низькі показники в організмі за умови інтенсивного запального процесу свідчать про зниження протипухлинного захисту в організмі [7]. Основним біохімічним маркером колагенутворення сьогодні вважають гідроксипролін, а тому підвищення його вмісту в організмі пов'язують із формуванням фібротичних і циротичних змін ще до появи їх перших клінічних ознак. Згідно з результатами сучасних досліджень, його рівень тісно корелює з концентра-

цією в організмі основних про-фіброгенних цитокінів — трансформуючого фактора росту-бета і гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора [8].

Середній показник АФП у хворих на ХГС був дещо вищим, ніж середній у популяції (табл. 1), проте вірогідно від нього не відрізнявся ( $P>0,05$ ). Але при цьому у пацієнтів з 3-м типом кріопатії АФП був вірогідно вищим не тільки у порівнянні з обстежуваними без кріопатії, але і з кріопатією 2-го типу. Індекс кореляції між рівнями КГ 3-го типу і АФП становив 0,88.

Для визначення рівня протипухлинного захисту підраховували коефіцієнт ТНФ- $\alpha$ /ІЛ-1 $\beta$ . Різке зниження цього показника свідчить про дисоціацію основних прозапальних цитокінів при імунній відповіді та про зниження якості протипухлинного захисту на фоні запального процесу в організмі.

У хворих на ХГС спостерігали значне зростання концентрації ІЛ-1 $\beta$ , яке в десятки разів перевищувало нормальний показник і відображало активність запального процесу (табл. 2).

Характерно, що у хворих з КГЕ 2-го типу рівень ІЛ-1 $\beta$  був вірогідно вищим, а у пацієнтів з КГЕ 3-го — нижчим, ніж в об-

Таблиця 1

Рівень АФП залежно від наявності і типу КГЕ, МО/мл

Показник	Здорові донори	Хворі на ХГС			
		без КГЕ	з КГЕ	з КГЕ 2-го типу	з КГЕ 3-го типу
АФП	4,8 $\pm$ 1,9	10,1 $\pm$ 2,2	12,2 $\pm$ 1,8 <sup>*1)</sup>	9,3 $\pm$ 1,6	16,3 $\pm$ 1,1 <sup>*1),2),3)</sup>

Примітка. У табл. 1–3: <sup>\*1)</sup> — вірогідність різниці зі здоровими донорами ( $P<0,05$ ); <sup>\*2)</sup> — з хворими на ХГС без КГЕ ( $P<0,05$ ); <sup>\*3)</sup> — у хворих з КГ 3-го типу та з КГ 2-го типу ( $P<0,05$ ).

Таблиця 2

Концентрації прозапальних цитокінів залежно від наявності і типу КГЕ

Показник	Здорові донори	Хворі на ХГС			
		без КГЕ	з КГЕ	з КГЕ 2-го типу	з КГЕ 3-го типу
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	3,89 $\pm$ 0,12	166,67 $\pm$ 5,56 <sup>*1)</sup>	171,13 $\pm$ 7,21 <sup>*1),2)</sup>	217,80 $\pm$ 8,38 <sup>*1),2)</sup>	122,38 $\pm$ 4,03 <sup>*1),2),3)</sup>
ТНФ- $\alpha$ , пг/мл	21,2 $\pm$ 1,8	75,0 $\pm$ 2,8 <sup>*1)</sup>	57,6 $\pm$ 2,2 <sup>*1)</sup>	89,3 $\pm$ 1,6 <sup>*1),2)</sup>	25,6 $\pm$ 3,4 <sup>*2),3)</sup>
ТНФ- $\alpha$ /ІЛ-1 $\beta$	5,56 $\pm$ 0,31	0,45 $\pm$ 0,07 <sup>*1)</sup>	0,34 $\pm$ 0,05 <sup>*1)</sup>	0,41 $\pm$ 0,03 <sup>*1)</sup>	0,21 $\pm$ 0,02 <sup>*1),2),3)</sup>



Таблиця 3

## Рівень гідроксипроліну залежно від наявності і типу КГЕ

Показник	Здорові донори	Хворі на ХГС			
		без КГЕ	з КГЕ	з КГЕ 2-го типу	з КГЕ 3-го типу
Гідроксипролін	29,5±1,7	41,6±2,2*1)	52,8±3,1*1),2)	66,7±4,1*1),2)	35,1±3,3*3)

стежуваних без супровідної кріопатії. Загалом рівень цього показника був синхронним більш вираженим клінічним проявам гепатиту у хворих з КГЕ 3-го типу і менш вираженим — при КГЕ 2-го типу.

Концентрація ТНФ- $\alpha$  у хворих на ХГС значно зростала порівняно зі здоровими донорами. Але при цьому у пацієнтів з КГЕ 3-го типу на фоні гепатиту рівень ТНФ- $\alpha$  був значно нижчим і практично не відрізнявся від аналогічного показника у здорових донорів.

Виявлена дисоціація двох основних прозапальних цитокінів спонукала нас вивчити також їх співвідношення в усіх досліджуваних групах, зважаючи на важливу роль ТНФ- $\alpha$  у протипухлинному захисті організму. Рівень показника ТНФ- $\alpha$ /ІЛ-1 $\beta$  у хворих на ХГС без КГ був суттєво зниженим порівняно з аналогічним коефіцієнтом у здорових людей: зростання рівня ІЛ-1 $\beta$  при хронічному запальному процесі в печінці значно випереджало збільшення концентрації ТНФ- $\alpha$ . Подібне підвищення концентрації обох прозапальних цитокінів і близький за значенням індекс ТНФ- $\alpha$ /ІЛ-1 $\beta$  спостерігалися і у хворих з 2-м типом кріопатії. Натомість за наявності КГ 3-го типу виявили зростання рівня АФП на фоні незмінного — ТНФ- $\alpha$ . Встановлені зміни свідчать про існування запального процесу на фоні зниження функції протипухлинного захисту організму у пацієнтів з кріопатією 3-го типу. Більше того, виявлений цитокіновий дисбаланс у них супроводжується зростанням рівня онкомаркера АФП.

Рівень гідроксипроліну у хворих на ХГС був вірогідно

вищим, ніж у здорових донорів ( $P < 0,05$ ), що свідчить про загалом вищу інтенсивність синтезу колагену та вищий ризик розвитку цирозу печінки (табл. 3).

У свою чергу, підвищена активність основного біохімічного маркера фіброгенезу при ХГС була тісно пов'язана з присутністю в організмі хворих КГ 2-го типу (індекс кореляції 0,83). Виявлення у них КГ 3-го типу, навпаки, асоціювалося з нижчим, ніж у хворих без супровідної кріопатії, рівнем гідроксипроліну (індекс кореляції (-0,67)), тобто наявність у пацієнта КГ 2-го типу підвищує ймовірність формування цирозу печінки, а КГ 3-го типу — знижує її.

Враховуючи отримані дані та результати наших попередніх досліджень [9], КГЕ 2-го типу можна вважати предиктором розвитку цирозу, а 3-го типу — раку печінки.

## Висновки

1. Кріоглобулінемія 3-го типу тісно пов'язана з наявністю в організмі високого рівня онкомаркера АФП.

2. Кріоглобулінемія 2-го типу асоціюється з підвищенням активності гідроксипроліну — основного біохімічного маркера фіброгенезу, КГЕ 3-го типу — з низьким рівнем цього маркера.

3. Наявність КГЕ 2-го типу можна вважати предиктором розвитку цирозу, а 3-го типу — раку печінки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Лопаткина Т. Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика // Вирус. гепатиты. — 2000. — № 2. — С. 5-6.

2. Ghinoi A., Mascia M. T., Puccini R. Manifestazioni autoimmuni e linfoproliferative HCV-correlate: l'esempio della crioglobulinemia mista // G. Ital. Nefrol. — 2004. — Vol. 21, N 3. — P. 225-237.

3. Almirall J., Amengual M. J., Lopez T. Afectacion renal en la crioglobulinemia mixta tipo II // Nefrologia. — 2002. — Vol. 22, N 6. — P. 531-539.

4. Scotto G., Cibelli D. C., Palumbo E. Crioglobulinemia mista in pazienti con infezione da HCV e con coinfezione HCV/HIV // Infez. Med. — 2004. — Vol. 12, N 2. — P. 101-107.

5. Константинова Н. А., Курсанов А. Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лаб. дело. — 1989. — № 11. — С. 62-65.

6. Ray R. B., Meyer K., Ray R. Suppression of apoptotic cell death by hepatitis C virus core protein // Virology. — 1996. — Vol. 226. — P. 178-182.

7. Shindo M., Ken A., Okuno T. Varying incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C responding differently to interferon therapy // Cancer. — 1999. — Vol. 85. — P. 1943-1950.

8. Игнатов В. А. Профиброгенные цитокины и их связь с маркерами фиброза у больных хроническим гепатитом // Сучасна гастроентерологія. — 2001. — № 3. — С. 59-61.

9. Господарський І. Я., Дрижак В. І. Кріоглобулінемія у хворих з цирозом і первинним раком печінки // Шпит. хірургія. — 2005. — № 1. — С. 24-26.

