

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ БІЛКА ГОСТРОЇ ФАЗИ ЗАПАЛЕННЯ ГАПТОГЛОБІНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ФОРМАМИ HCV-ІНФЕКЦІЇ

Проф. К. В. ЮРКО, доц. Г. О. СОЛОМЕННИК, доц. О. Є. БОНДАР,
канд. мед. наук Н. В. АНЦИФЕРОВА, канд. мед. наук А. В. ГАВРИЛОВ

Харківський національний медичний університет, Україна

Подано огляд вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, присвяченої сучасним підходам до діагностики морфологічних змін у печінці, а також питанням еволюції противірусної терапії хронічного гепатиту С і причинам резистентності до неї. Наведено результати власних досліджень. Показано діагностичне та прогностичне значення визначення білка гострої фази запалення гаптоглобіну у сироватці крові пацієнтів із хронічними формами HCV-інфекції.

Ключові слова: HCV-інфекція, морфологічні зміни в печінці, біопсія печінки, неінвазивна діагностика фіброзу, противірусна терапія, предиктори відповіді на лікування, гаптоглобін.

Два найважливіших проблемних питання, які стосуються інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С (HCV), турбували вчених усього світу впродовж майже 30 останніх років, а тепер певною мірою набули свого вирішення. Сучасні наукові досягнення, що відбулися у гепатології, характеризуються перш за все розробленням і впровадженням у практичну діяльність безінтерферонові терапії хронічного гепатиту С (ХГС), розширенням арсеналу методів неінвазивної або малоінвазивної діагностики морфологічних змін печінки, зокрема наявності та стадії фіброзу у таких хворих [1–5].

До відкриття HCV і встановлення шляхів його поширення гепатитом С заразилося настільки багато людей, що епідемічна ситуація щодо цієї інфекції на теперішній час відповідає рівню пандемії. За відсутності обтяжуючих факторів (алкоголізм, інші захворювання печінки) ХГС прогресує повільно та призводить до цирозу печінки лише за 20–30 років. Разом із тим саме зараз у багатьох країнах відбулося збільшення кількості хворих, які звернулися по медичну допомогу на пізніх стадіях хвороби. Більшість із них потребують невідкладної високоєфективної противірусної терапії [6–9].

Лінійні та пегільовані інтерферони (Пег-ІФН), які понад чверть сторіччя застосовували для лікування хворих на ХГС, майже витіснили препарати прямої противірусної дії: інгібітори NS3-протеази (боцепревір, телапревір, симепревір, асунапревір, паритапревір, гразопревір), інгібітори NS5A (даклатасвір, ледіпасвір, омбітасвір, елбасвір, велпатасвір), нуклеозидні (дасабувір, беклабувір) і нуклеозидні (софосбувір) інгібітори NS5-полімерази тощо [1, 2, 10, 11].

Перевагами сучасних засобів і схем терапії є досить обмежена кількість протипоказань (на відміну від схеми, до складу якої входили інтерферони), відсутність вираженої побічної дії, що може спонукати до переривання курсу, зручний

пероральний спосіб уведення, скорочення термінів тривалості терапії, зменшення переліку необхідних досліджень, які слід проводити хворому перед початком лікування, відсутність потреби в обов'язковій оцінці предикторів позитивної або негативної відповіді на лікування та найважливіше – висока ефективність [2, 7].

Так, перед проведенням комбінованої терапії Пег-ІФН у поєднанні з рибавирином слід було враховувати вік і стать пацієнта, генотип вірусу, вірусне навантаження, активність запально-некротичного процесу, стадію фіброзу печінки, наявність, ступінь і стадію стеатозу, вміст у сироватці крові глікозильованого гемоглобіну, гормонів щитоподібної залози, аутоімунних маркерів, а також показники гемограми, наявність поліморфізму гену інтерлейкіну-28 (один із показників генофібротесту), інсулінорезистентність тощо. Тривалість лікування залежно від генотипу HCV варіювала від 24 до 48 тиж і довше, а ефективність у вигляді стійкої вірусологічної відповіді (відсутність вірусу у сироватці крові за даними полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі за 6 міс після закінчення лікування) у середньому становила близько 70% (при генотипі 1в – 50–60%; 3а – 85–90%) [6, 10, 11].

Майже єдиним недоліком схем терапії із застосуванням препаратів прямої противірусної дії є можлива резистентність HCV до них, яка обумовлена певними мутаціями та виникає на сучасному етапі приблизно в середньому у 5% хворих на ХГС, спричинений 1–3-м генотипами HCV [2]. У решти пацієнтів відбувається ерадикація вірусу, яка за певних умов може наставати й за відсутності лікування (приблизно від 15% до 40% випадків) [6, 12]. Від чого залежить процес спонтанної ерадикації HCV, достеменно не з'ясовано, проте відомо, що важливе значення має саме стан імунної системи макроорганізму, що дало змогу застосовувати певні імунологічні показники як

фактори, які ускладнюють або, навпаки, сприяють ефективності терапії, наприклад активність інтерферон-гамма-індукованого білка-10, генотип інтерферону-лямбда-4, активність інтерферон-стимулюючих генів тощо [13, 14].

Таким чином, нині неефективність терапії пов'язана з амінокислотним поліморфізмом вірусних білків NS3, NS5A і NS5B, який визначає резистентність певних варіантів HCV до противірусних препаратів прямої дії, а також із характером відповіді на попередню противірусну терапію та тяжким фіброзом. Разом із тим сучасна противірусна терапія зазвичай виявляється неефективною лише за умови поєднання генетично обумовленої резистентності вірусу до лікарських засобів з іншими факторами, насамперед тяжким фіброзом. Отже, найбільш значущим предиктором негативного прогнозу на сучасному етапі застосування безінтерферонної терапії є саме стадія фіброзу. Установлено також, що незалежним прогностичним фактором вірусологічної відповіді на терапію, крім стадії фіброзу, є генотип HCV [2].

Під час проведення клінічних випробувань досить ефективною виявилася монотерапія препаратами прямої противірусної дії, проте резистентність до відповідного засобу в таких випадках формувалася дуже швидко, що унеможливило його застосування у подальшому. Головний шлях подолання утворення резистентних штамів HCV — комбінація кількох (двох і більше) препаратів із різних фармакологічних груп [11–14].

Низку незалежних досліджень було присвячено вивченню ефективності деяких схем терапії, з яких було схвалено такі: інгібітор протеази + Пег-ІФН + рибавірин, інгібітор NS5A + Пег-ІФН-альфа + рибавірин, софосбувір + Пег-ІФН-альфа + рибавірин, софосбувір + рибавірин, інгібітори NS3-протеази (асунапревір) + інгібітори NS5A (даклатасвір), симепревір + даклатасвір, гразопревір + елбасвір, симепревір + софосбувір ± рибавірин, софосбувір + даклатасвір ± рибавірин, софосбувір + ледіпасвір ± рибавірин, паритапревір + ритонавір + омбітасвір + дасабувір ± рибавірин [1, 2, 7]. Отже, будь-яка схема лікування з метою підвищення ефективності може передбачати доповнення противірусним препаратом рибавірином, який, на відміну від решти противірусних засобів прямої дії, досить суттєво впливає на кровотворення та спричиняє анемію і нейтропенію [6, 14, 15]. Проте можна припустити, що цей вплив може бути значно меншим за рахунок скорочення термінів лікування від 24–48 до 8–16 тиж.

Слід зазначити, що встановлення ступеня запально-некротичної активності процесу та стадії фіброзу печінки є одним із важливих етапів діагностичного алгоритму обстеження кожного хворого на ХГС перед призначенням йому терапії [6, 7]. У 1981 р. R. G. Knodell запропонував метод визначення ступеня активності запалення печінки за бальною системою (1–3 бали — мінімальна, 4–8 — слабо виражена, 9–12 — помірна,

13–18 — виражена). Ураховували вираженість некротичних змін (плямисті, ступінчасті, мостоподібні центрально-центрально, центрально-портально, порто-портально, масивні некрози) та інтенсивність запальної інфільтрації стромы печінки у матеріалі, отриманому шляхом біопсії [16]. Ця шкала повністю влаштувала спеціалістів, доки існувала думка, що фібротичні зміни корелюють із запальними. Тому у 1994 р. французькі гепатолог Р. Bedossa та морфолог Т. Rougnard запропонували шкалу METAVIR, яка передбачає окреме визначення некротично-запальних змін і стадії фіброзу (табл. 1) [17]. Фіброз, або накопичення у печінці грубої волокнистої нефункціональної сполучної тканини, що складається переважно з колагену, є наслідком порушення рівноваги між утворенням компонентів позаклітинного матриксу та їх деградацією. Саме кількісні показники тяжкості фіброзу — важливий індикатор прогресування патології печінки й прогностично значущий критерій, який застосовують для визначення терапевтичної тактики та моніторингу лікування [18].

Таблиця 1

Класифікація активності (A) та фіброзу (F) печінки за шкалою METAVIR (1994)

Ступінь активності	Стадія фіброзу (морфологічні зміни, які їй відповідають)
A0 Відсутня	F0 Відсутня (інтактні портальні тракти)
A1 Слабка або мінімальна	F1 Мінімальна (ізолюваний фіброз портальних трактів)
A2 Помірна	F2 Помірна (перипортальний фіброз поодинокими порто-портальними септами)
A3 Виражена	F3 Виражена (численні порто-портальні та порто-центрально-септи без цирозу)
	F4 Тяжка, або цироз (порушення часточкової будови печінки з утворенням вузлів регенерації або фальшивих часточок — псевдо часточок)

Усі методи оцінки морфологічних змін у печінці можна розподілити на інвазивні (біопсія печінки) та неінвазивні. Сьогодні пункційну біопсію печінки з подальшим гістологічним дослідженням тканини вважають «золотим стандартом» діагностики. На сучасному етапі можна проводити як напівкількісний підрахунок, так і комп'ютерний кількісний аналіз змін, імуногістохімічне дослідження тощо. Проте цей метод має певні суттєві обмеження у повсякденному застосуванні. Основними причинами непопулярності пункційної біопсії печінки є інвазивність процедури, тобто певний фізичний і психологічний дискомфорт для пацієнта та ризик ускладнень, до яких належать колапс, геміперитонеум, білярний перитоніт, пневмоторакс, ексудативний плеврит, біль у ділянці ін'єкції тощо, суб'єктивний характер

Методи неінвазивної (малоінвазивної) діагностики морфологічних змін у печінці хворих на хронічний гепатит С

Методи			
активності	серологічні показники		інструментальні
	фіброзу		
	прямі, пов'язані з метаболізмом сполучної тканини	непрямі, посередні	
Фібронектин	N-кінцевий пропептид колагену III типу (PIIINP)	Амінотрансферази (зокрема коефіцієнт де Рітіса)	Ультразвукове дослідження
Сироваткові жовчні кислоти	Пропептид колагену IV типу	Аполіпропротеїн А1	Комп'ютерна томографія
Лімфоцитарний індекс (CD8, % + CD56, %) / CD20, %	Гіалуронова кислота (ГК)	Альфа-2-макроглобулін (A2M)	Магнітно-ядерна резонансна томографія
Динамічна міжфазна тензіометрія	Ламінін	Гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТ)	Еластографія печінки на апараті «ФіброСкан»
ActiTest	Колагени IV і VI типів	Феритин	
	Матриксні металопротеїнази (ММП)	Цитокіни	
	Тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ (ТІМП)	Кількість тромбоцитів	
	YKL-40 (хондрекс)	Протромбіновий час	
		Білірубін	
		Холестерин	
		Лужна фосфатаза (ЛФ)	
		Альбумін	

Таблиця 3

Фіброзні тести

Прямі	Непрямі	Комплексні фіброзні панелі
MP3 (PIIINP/MMP-1)	APRI (ACT, тромбоцити)	R. J. Fontana et al., 2008 (ГК, TIMP-1, тромбоцити)
M. Larrouse et al., 2007 (ГК, TIMP-1)	AST/ALT ratio (AAR)	FIBROSpect (A2M, ГК, TIMP-1)
ELF test (ГК, PIIINP, TIMP-1, вік пацієнта)	MODEL 3 (ACT/АЛТ, протромбіновий час)	Hepascore (A2M, ГК, TIMP-1, білірубін, вік, стать)
	FIB-4 (АЛТ/ACT, тромбоцити, вік)	SHASTA (ГК, ACT, альбумін)
	FibroIndex (ACT, гамма-глобулін, тромбоцити)	Zeng's score (A2M, ГГТ, ГК, вік)
	C. T. Wai et al., 2003 (ACT, ЛФ, тромбоцити)	Fibrometer (A2M, ГГТ, феритин, ACT, сечовина, тромбоцити, протромбіновий час, вік, діагноз)
	A. Y. Hui et al., 2005 (білірубін, альбумін, тромбоцити, індекс маси тіла)	
	Forn's score (ГГТ, холестерин, тромбоцити, вік)	
	FibroTest (A2M, ГГТ, аполіпропротеїн А1, гаптоглобін, вік, стать, маса тіла)	

оцінки гістологічних даних, висока вартість процедури, складність динамічного спостереження, або моніторингу, неможливість завжди отримати адекватний (достатній) об'єм тканини (стовпчик завдовжки не менше 15 мм, який містить не менше п'яти порталних трактів), низька відтворюваність результатів, наявність протипоказань, зокрема порушення гемостазу, холестази, наявність цукрового діабету, декомпенсованих серцево-судинних хвороб, ексудативного плевриту, захворювань шкіри [3–6, 19–21]. У зв'язку із цим нині перевагу надають методам неінвазивної або малоінвазивної

діагностики: визначенню серологічних маркерів [3–6, 19, 20, 22–30], проведенню інструментального обстеження – візуалізації [31–33], генетичного дослідження [18] тощо (табл. 2).

На підставі цих та інших прямих і непрямих маркерів фіброзу було розроблено численні тести (табл. 3) [3, 4, 34–39].

На жаль, незважаючи на досить велику кількість показників, їх практичне застосування є досить обмеженим через низку труднощів. Тести, що ґрунтуються на прямих показниках, мають високу собівартість і тому складно відтворюють-

ся, наприклад визначення РПІНР, MMP-1 або ГК в Україні не проводять навіть сучасні комерційні лабораторії. Тести, що передбачають застосування непрямих показників, є значно більш доступними з практичного погляду, проте мають дуже низькі специфічність і чутливість. Так, вміст загального білірубину, що входить до складу деяких непрямих і комплексних тестів, залежить від багатьох факторів, які так чи інакше впливають на остаточний результат дослідження. Те саме стосується таких показників, як кількість тромбоцитів, альбумін, глобулін, сечовина тощо. Незважаючи на різноманіття та, на перший погляд, великі діагностичні можливості, проведені закордонні дослідження, які включали 180 пацієнтів, продемонстрували, що навіть поєднане, комплексне застосування одночасно кількох тестів (APRI, Fibrotest, Forns score, MP3, Fibrometer, Zeng's score) дає змогу надійно діагностувати відсутність фіброзу або тяжку його стадію лише у 30% хворих на ХГС [3, 4, 20]. Це свідчить про дуже високу вірогідність помилки та, відповідно, про необхідність подальшого пошуку простих, доступних і точних методів малоінвазивної діагностики морфологічних змін у печінці пацієнтів із хронічними формами HCV-інфекції.

Відомо, що печінка відіграє значну роль в обміні багатьох речовин, а її ураження з порушенням морфологічної структури та функції призводить до суттєвих зсувів у їх метаболізмі. Однією з таких речовин є гаптоглобін — глікопротеїн плазми крові, білок гострої фази запалення, головне біологічне значення якого полягає у зв'язуванні вільного гемоглобіну та запобіганні таким чином втраті організмом заліза та ураження нирок. Він належить до альфа-2-глобулінів, становить від 10 до 30% їх фракції та від 1,2 до 1,4% загального протеїну крові. Гаптоглобін вважають одним із білків найдавнішої системи імунного захисту організму людини [40, 41].

Димери гемоглобіну (Hb), що вивільнюються внаслідок внутрішньосудинного гемолізу або гемолізу у кістковому мозку, утворюють із гаптоглобіном (Hr) комплекс «гаптогемоглобін» (Hr-Hb), який є важкодисперсним, унаслідок чого не може проходити крізь ниркові клубочки, а захоплюється клітинами ретикулоендотеліальної системи, або системи мононуклеарних фагоцитів, зокрема купферівськими клітинами печінки, та руйнуються. Навіть дуже незначний гемоліз сприяє різкому зниженню вмісту Hr у сироватці крові. Розрізняють три спадкових фенотипи білка: Hr 1-1 (є мономером із молекулярною масою 85 кДа), Hr 2-1, Hr 2-2 (полімери з більш великою масою, що варіює) [42].

Комплекс Hr-Hb виявляє потужну пероксидазну активність і тим самим пригнічує перекисне окислення ліпідів, утворення гідроксильного радикалу, інгібує катепсин В і захищає тканинні білки від протеолізу, тобто чинить міцний антиоксидантний вплив, гальмує систему пропердину, модулює активність і проліферацію лейкоцитів

у ділянці запалення. Таким чином, як вільний Hr, так і його комплекси беруть участь у процесах детоксикації, місцевій регуляції тканинних порушень, які виникають унаслідок запалення, та контролюють місцеві запальні процеси, забезпечують гомеостаз організму [43].

Ураховуючи той факт, що синтез Hr відбувається переважно у печінці, є підстави вважати, що коливання його рівня може найбільш повно відбивати функціональний стан печінки та морфологічні зміни у ній.

Мета цього дослідження — оцінити вміст Hr у сироватці крові у хворих на ХГС залежно від активності цитолітичних ферментів у сироватці крові, ступеня запально-некротичної активності процесу, стадії фіброзу печінки, генотипу вірусу, вірусного навантаження, віку та статі пацієнтів, а також до, на тлі та після противірусної терапії.

Під спостереженням перебувало 215 хворих на ХГС, з яких чоловіків було 134 (62,3%), жінок — 81 (37,7%). Середній вік обстежених — $38,47 \pm 1,01$ року. Цей контингент становив основну групу. Діагноз пацієнтів установлювали згідно із загальноприйнятими у клінічній практиці критеріями. У хворих визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і ГГТ, а також вміст Hr у сироватці крові імунотурбідиметричним методом на біохімічному аналізаторі за допомогою діагностичного фірми Roche (Франція). Оцінку запально-некротичних змін і стадії фіброзу за системою FibroMax проводили 154 (71,63%) пацієнтам, із яких 92 (42,79%) отримували противірусну терапію (Пег-ІФН + рибавірин упродовж 24–48 тиж залежно від генотипу ($n = 44$); Пег-ІФН + рибавірин + софосбувір ($n = 25$); софосбувір + ледіпасвір ($n = 12$); софосбувір + ледіпасвір + рибавірин ($n = 11$) упродовж 12 тиж).

Контрольну групу становили 33 здорових донори. Статистичний аналіз отриманих даних проводили методами варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента, коефіцієнта кореляції r , критерію згоди χ^2 Пірсона, зокрема для малих вибірок.

Активність АлАТ і ГГТ у сироватці крові обстежених була $81,69 \pm 3,12$ і $73,19 \pm 3,74$ ОД/л, що вище, ніж у контрольній групі ($23,6 \pm 1,42$ і $30,35 \pm 3,76$ ОД/л відповідно; $p < 0,001$). Генотип HCV 1в виявлено у 131 (60,93%), 3а — у 56 (26,05%), 1в/3а — у 18 (8,4%), 2 — у 8 (3,72%), 1а — у 2 (0,9%) пацієнтів. Вірусне навантаження коливалось від 18 800 до 32 000 000 копій/мл ($4\ 263\ 472,41 \pm 1\ 409\ 315,69$ копій/мл).

Ступінь запально-некротичної активності A0 встановлено у 24 (15,58%), A1 — у 72 (46,76%), A2 — у 32 (20,78%), A3 — у 26 (16,88%), стадію фіброзу F0 — у 41 (26,62%), F1 — у 52 (33,77%), F2 — у 34 (22,08%), F3 — у 16 (10,39%), F4 — у 11 (7,14%) хворих на ХГС.

Середній вміст Hr у сироватці крові пацієнтів був нижчий за контрольне значення ($0,96 \pm 0,01$ і $1,37 \pm 0,13$ г/л відповідно; $p < 0,01$). Разом із

Вміст гаптоглобіну у сироватці крові хворих на хронічний гепатит С до і на тлі противірусної терапії

Схема терапії	Вміст Нр в сироватці крові, г/л				Контрольна група, n = 33
	до початку терапії, n = 81	через 12 тиж від початку терапії, n = 62	через 24 тиж від початку терапії, n = 49	через 48 тиж від початку терапії, n = 32	
Пег-ІФН + рибавірин ± софосбувір, n = 69	0,91±0,04 $p^1 < 0,01$	0,67±0,09 $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,02$	0,41±0,08 $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$ $p^3 < 0,05$	0,23±0,06 $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$ $p^3 < 0,001$	1,37±0,13
Софосбувір + ледіпасвір, n = 12	1,04±0,11	1,21±0,14 $p^4 < 0,01$	—*	—*	

Примітка. За наявності достовірної різниці порівняно з: p^1 — показником у контрольній групі, p^2 — вихідним рівнем, p^3 — значенням через 12 тиж від початку терапії, p^4 — показником в іншій групі; * — тривалість терапії становила 12 тиж.

тим у 127 (59,07%) хворих його вміст перебував у межах норми, у 10 (4,65%) — був підвищеним (більше за 1,63 г/л), у 78 (36,28%) — зниженим щонайменше у 1,5 разу від контрольного значення (нижче за 0,91 г/л). Проведення кореляційного аналізу встановило наявність помірного зворотного зв'язку між вмістом Нр у сироватці крові та стадією фіброзу печінки ($r = -0,39$; $p < 0,001$), слабого зворотного — зі ступенем запально-некротичної активності процесу ($r = -0,28$; $p < 0,001$). Зв'язку між показником, що вивчали, та активністю АлАТ у сироватці крові не встановлено ($p > 0,05$). Проте зафіксовано тенденцію до зворотної залежності між вмістом Нр у сироватці крові та вірусним навантаженням, віком пацієнтів, прямої залежності з генотипом HCV ($p > 0,05$).

Аналіз за Пірсоном виявив щільний зв'язок між вмістом Нр у сироватці крові обстежених і відсутністю, наявністю та тяжким фіброзом (цирозом) печінки. Якщо вміст Нр дорівнює або є меншим за 0,53 г/л (за відсутності інших причин, які призводять до гіпогаптоглобінемії), діагностують наявність цирозу печінки ($\chi^2 = 9,45$; $p < 0,01$), а при значенні цього показника понад 1 г/л — відсутність фіброзу ($\chi^2 = 11,5$; $p < 0,001$).

Було проаналізовано вміст Нр у сироватці крові до і на тлі противірусної терапії (Пег-ІФН + рибавірин; Пег-ІФН + рибавірин + софосбувір) залежно від досягнення ранньої вірусологічної відповіді (РВВ) і стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). Терапія виявилася ефективною (було досягнуто РВВ, а потім і СВВ) у 56 (81,16%) пацієнтів, неефективною (відсутність РВВ або СВВ) — у 13 (18,84%) хворих на ХГС. Установлено, що у пацієнтів, які не відповіли на противірусну терапію, вміст Нр у сироватці крові до її початку був нижчим, ніж у хворих, лікування яких завершилося вдало (0,32±0,07 і 0,88±0,05 г/л відповідно, $p < 0,001$). До того ж розрахунок критерію згоди дав змогу встановити, що відсутність відповіді на противірусну терапію Пег-ІФН і рибавірином або Пег-ІФН, рибавірином і софосбувіром

асоціювалась зі зниженням цього показника до 0,25 г/л і нижче ($\chi^2 = 5,31$; $p < 0,05$).

На тлі противірусної терапії за схемою, що включала рибавірин, відбувалося зниження вмісту Нр у сироватці крові порівняно як з нормою, так і з вихідними його значеннями (табл. 4).

Необхідно зазначити, що під час оцінювання вмісту Нр у сироватці крові хворих і трактування отриманих результатів обов'язково слід урахувати стани, які можуть на нього впливати незалежно від ступеня залучення до патологічного процесу печінки. Причинами зменшення його вмісту можуть бути генетичний дефект Нр, уроджені агаптоглобулінемія або сфероцитоз, неефективний еритропоез (дефіцит фолієвої кислоти, гемоглобінопатії), дефекти мембрани еритроцитів, дефекти метаболізму еритроцитів (зокрема дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), гемолітична анемія, аутоімунний або посттрансфузійний гемоліз, період новонародженості, штучні клапани серця, інтенсивні заняття спортом, вагітність, малярія, використання екзогенних естрогенів, зокрема оральних контрацептивів, інших лікарських засобів (дапсон, метилдопа, сульфасалазин, тамоксифен) тощо. До станів, які супроводжуються збільшенням вмісту Нр у сироватці крові, належать уживання андрогенів, кортикостероїдів, гострі інфекції, гострий період травми, сепсис, хірургічні втручання, злоякісні пухлини, цукровий діабет, колагенози, обтурація жовчних шляхів, нефротичний синдром [40–43].

Таким чином, урахувуючи таку значну кількість факторів, які впливають на вміст Нр у сироватці крові, доцільним є продовження пошуку інших, більш незалежних, не- або малоінвазивних способів діагностики морфологічних змін печінки у хворих на ХГС.

Результати дослідження показали, що у більшості пацієнтів із ХГС вміст Нр у сироватці крові перебуває у межах нормальних значень. При цьому він корелює зі ступенем запально-некротичної активності гепатиту, стадією фіброзу печінки ($p < 0,001$) і не залежить від біохімічної активності

процесу, генотипу вірусу, вірусного навантаження, віку та статі пацієнта ($p > 0,05$). Визначення вмісту цього білка у сироватці крові до початку комбінованої противірусної терапії за умови виключення інших факторів, які призводять до гіпогаптоглобінемії, з високою вірогідністю дає змогу діагностувати тяжкий фіброз (цироз) печінки або його відсутність ($p < 0,001$), а також прогнозувати відсутність ефекту від її проведення ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Федорченко С. В. Коинфекция HCV/HBV: моногр. К.: Медицина, 2018. 120 с.
2. Sarrazin C. Клиническое значение устойчивости вируса гепатита С к противовирусным препаратам прямого противовирусного действия // J. of Hepatology. 2016. Vol. 64. P. 486–504.
3. Шентулина А. Ф., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 2. С. 28–40.
4. Малоинвазивная диагностика тяжести фибротических изменений печени у больных хроническим гепатитом С / В. Н. Козько и др. // Міжнар. медичний журн. 2019. Т. 25, № 1 (97). С. 82–85.
5. Циммерман Я. С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения // Клиническая фармакология и терапия. 2017. № 1. С. 54–58.
6. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция. К.: Медицина, 2010. 271 с.
7. Рекомендации EALS по лечению гепатита С // Журн. гепатологии. 2017. Т. 66. С. 153–194.
8. Evaluation of liver disease progression in the German hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after infection / M. Wiese et al. // Hepatology. 2014. Vol. 59. P. 49–57.
9. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm / H. Razavi et al. // Viral. Hepat. 2014. Vol. 21. P. 34–59.
10. Топольницький В. С. Сучасні дані про інтерферони та тактика їх застосування в клінічній практиці // Гепатологія. 2013. № 2 (20). С. 67–80.
11. Зайцев И. А. Прогнозирование результатов противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С // Гепатологія. 2013. № 2 (20). С. 4–13.
12. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomized controlled non-inferiority trial / K. Deterding et al. // Lancet. Infect. Dis. 2013. Vol. 13. P. 497–506.
13. Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3–4A protease inhibitor telaprevir / F. Suzuki et al. // J. Clin. Virol. 2010. Vol. 47. P. 76–78.
14. 100% Svr in IL28b Cc patients treated with 12 weeks of telaprevir, peginterferon and ribavirin in the Prove2 trial / J. P. Bronowicki et al. // J. Hepatol. 2012. Vol. 56. P. 430–431.
15. Буеверов А. О. Профилактика и коррекция гематологических побочных эффектов противовирусной терапии хронического гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. № 3. С. 76–81.
16. Formulation and application of a numeral scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell et al. // Hepatology. 1981. Vol. 1. P. 431–435.
17. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for grading of activity in chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology. 1996. Vol. 24. P. 289–293.
18. Сюткин В. Е. Современные представления о фиброзе печени // Гепатологический форум. 2007. № 2. С. 3–7.
19. Меланич С. Л. Діагностична значимість сироваткових маркерів фіброзу печінки у хворих на HCV-інфекцію // Гастроентерологія. 2013. № 4 (50). С. 43–49.
20. Вельков В. В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? М.: Диакон, 2009. 40 с.
21. Tannapfel A., Dienes H. P., Lohse A. W. The indications for liver biopsy // Dtsch. Arztebl. Int. 2012. № 109 (27–28). P. 477–483.
22. Sanvisens A. Hyaluronic acid, transforming growth factor-beta1 and hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus co-infection // Viral. Hepat. 2009. № 16 (7). P. 513–518.
23. Serum concentration of transforming grown factor-beta 1 does not predict advanced liver fibrosis in children with chronic hepatitis B / D. M. Lebensztejn et al. // Hepatogastroenterology. 2004. № 51 (55). P. 229–233.
24. The role of serum biomarkers in predicting fibrosis progression in pediatric and adult hepatitis C virus chronic infection // P. Valva et al. // PloS one. 2011. № 6 (8). P. 17.
25. Христенко Н. Е. Взаимосвязь содержания половых гормонов и липидов у пациентов с хроническим гепатитом С // Клиническая инфектология и паразитология. 2018. Т. 7, № 3. С. 361–369.
26. Elevated serum levels of caspase-cleaved cytokeratin 18 (CK 18-Asp396) in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C / Y. Yilmaz et al. // Med. Sci. Monit. 2009. № 15 (4). P. 189–193.
27. Hepatitis C infection in Alaska Natives with persistently normal, persistently elevated or fluctuating alanine aminotransferase levels / M. G. Bruce et al. // Liver International. 2006. № 26 (6). P. 643–649.
28. Camps J., Marsillach J., Joven J. Measurement of serum paraoxonase-1 activity in the evaluation of liver function // World J. Gastroenterol. 2009. № 15 (16). P. 1929–1933.

29. Diagnostic value of serum type IV collagen test in comparison with platelet count for predicting the fibrotic stage in patients with chronic hepatitis / Y. Murawaki et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. 2001. Vol. 16. P. 777–781.
30. Significance of serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in chronic hepatitis C patients / G. Badra et al. // Acta Microbiol. Immunol. Hung. 2010. Vol. 57. P. 29–42.
31. Непрямая эластография с помощью ультразвука в диагностике фиброза: систематический обзор и мета-анализ / J. A. Talwalkar et al. // Клиническая гастроэнтерология, гепатология. Русское издание. 2008. № 1 (2). С. 76–83.
32. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в прогнозировании клинических исходов у пациентов с хроническими заболеваниями печени / M. Pavlides et al. // J. Hepatol. Русское издание. 2016. Т. 2, № 2. С. 24–33.
33. Буверов А. О., Воликовский Л. Я., Тесаева Е. В. Эластография — новый метод неинвазивной диагностики фиброза печени // Гепатологический форум. 2007. № 2. С. 14–18.
34. Fontana R. J. Serum fibrosis marker levels decrease after successful antiviral treatment in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009. № 7 (2). P. 219–226.
35. Non-invasive evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C / A. Trifan et al. // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2012. № 116 (1). P. 135–138.
36. Evaluation of FibroTest-ActiTest in children with chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterol. Clin. Bio. / B. Hermeziu, D. Messous, M. Fabre, M. Munteanu // Med. Pr. 2010. № 34 (1). P. 16–22.
37. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assesment in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients / D. Crisan et al. // Hepat. Mon. 2012. № 12 (3). P. 177–184.
38. Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PIIINP compared with MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon-alpha and ribavirin / C. Trocme et al. // Viral. Hepat. 2006. № 13 (10). P. 643–651.
39. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili et al. // Gastroenterology. 2009. № 136 (1). P. 160–167.
40. Madsen M., Graversen H. G., Moestrup S. K. A signal receptor scavenging haptoglobin-hemoglobin complexes from plasma // Inf. J. Biochem. and Cell Biol. 2002. № 4. С. 309–314.
41. Камышников В. С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 313 с.
42. Біохімічні показники в нормі і при патології: навч. довід. / Д. П. Бойків та ін.; за ред. О. Я. Склярва. К.: Медицина, 2007. 320 с.
43. Волчкова Е. В., Пак С. Г., Умбетова К. Т. Гуморальные и клеточные адаптационные механизмы при развитии интоксикационного синдрома у больных острыми и хроническими вирусными гепатитами // Терапевт. архив. 2004. № 11. С. 61–65.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА БЕЛКА ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ ГАПТОГЛОБИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ HCV-ИНФЕКЦИИ

Е. В. ЮРКО, А. О. СОЛОМЕННИК, А. Е. БОНДАРЬ, Н. В. АНЦИФЕРОВА, А. В. ГАВРИЛОВ

Представлен обзор отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной современным подходам к диагностике морфологических изменений в печени, а также вопросам эволюции противовирусной терапии хронического гепатита С и причинам резистентности к ней. Приведены результаты собственных исследований. Показано диагностическое и прогностическое значение определения белка острой фазы воспаления гаптоглобина в сыворотке крови пациентов с хроническими формами HCV-инфекции.

Ключевые слова: HCV-инфекция, морфологические изменения в печени, биопсия печени, неинвазивная диагностика фиброза, противовирусная терапия, предикторы ответа на лечение, гаптоглобин.

METABOLISM FEATURES OF HAPTOGLOBIN AS INFLAMMATION ACUTE PHASE PROTEIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HCV INFECTION

K. V. YURKO, G. O. SOLOMENNYK, O. Ye. BONDAR, N. V. ANTSYFEROVA, A. V. GAVRYLOV

There has been introduced a review of home and foreign scientific reports on modern approaches to the diagnosis of morphological changes in liver, as well as the evolution of antiviral therapy for chronic hepatitis C and the causes of its resistance. The results of own researches have been presented. The diagnostic and prognostic value of determining the haptoglobin as an acute-phase protein the serum of patients with chronic forms of hepatitis C virus infection has been shown.

Key words: HCV infection, morphological changes in liver, liver biopsy, non-invasive diagnosis of fibrosis, antiviral therapy, predictors for treatment outcome, haptoglobin.

Надійшла 13.04.2020