

УДК 616.36-002-036.1-06:616.153.96]-091.8-092-097

МАШКО О.П., РЯБОКОНЬ О.В., ОНИЩЕНКО Т.Є., ФУРИК О.О.  
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ІМУНОЛОГІЧНИХ ТА КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ЗМІШАНОЇ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ

**Резюме. Актуальність.** Змішана кріоглобулінемія є найчастішим позапечінковим проявом хронічної HCV-інфекції. Питання ролі цитокінів та особливостей ураження печінки при хронічній HCV-інфекції за наявності змішаної кріоглобулінемії дискусійні. **Мета дослідження** — визначити взаємозв'язок між змінами імунологічних параметрів (кріоглобуліни, інтерферон  $\gamma$ , інтерлейкін-4) та клініко-морфологічними показниками хронічного гепатиту С у хворих зі змішаною кріоглобулінемією. **Матеріали й методи.** Обстежені 82 хворі на хронічний гепатит С. Стадію фіброзу печінки визначали при морфологічному дослідженні гепатобіоптатів. Вміст інтерферону  $\gamma$  та інтерлейкіну-4 визначали методом імуноферментного аналізу. Вміст кріоглобулінів визначали спектрофотометричним методом. **Результати.** У хворих зі змішаною кріоглобулінемією виявлено нижчий вміст інтерферону  $\gamma$  та найвищий вміст інтерлейкіну-4 у сироватці крові, зареєстровано кореляцію між концентрацією кріоглобулінів та вмістом інтерферону  $\gamma$  ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,05$ ) та інтерлейкіну-4 ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ). Виявлено вищий вміст змішаних кріоглобулінів у хворих зі стадіями фіброзу F3–4 ( $p < 0,05$ ). Зареєстровано більшу частоту клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому в пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F3–4. Підвищення вмісту змішаних кріоглобулінів асоціюється з появою та кількістю ознак кріоглобулінемічного синдрому (виражена загальна слабкість, шкірна пурпура й синдром Рейно) і вираженістю фіброзу печінки. Підвищення вмісту інтерлейкіну-4 асоціюється з появою загальної слабкості, шкірної пурпури та тяжким фіброзом печінки. **Висновки.** Підвищення вмісту змішаних кріоглобулінів асоціюється з появою та кількістю ознак кріоглобулінемічного синдрому та вираженістю фіброзу печінки. Підвищення вмісту інтерлейкіну-4 корелює з концентрацією кріоглобулінів та асоціюється з клінічними проявами кріоглобулінемічного синдрому та фіброзом печінки F3–4. Для покращення діагностики перебігу хронічного гепатиту С доцільно визначати вміст кріоглобулінів та інтерлейкіну-4.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, змішана кріоглобулінемія, цитокіни, фіброз печінки.

Значне поширення HCV-інфекції серед населення, висока частота хронізації захворювання з формуванням цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, а також різноманіття позапечінкових проявів обумовлюють актуальність проблеми хронічного гепатиту С [1–3]. Серед позапечінкових проявів HCV-інфекції змішана кріоглобулінемія (КГЕ), насамперед II типу, що містить моноклональний компонент — IgM із властивостями ревматоїдного фактора, виявляється найбільш часто та розглядається як специфічний маркер хронічного гепатиту С (ХГС) [4–6]. КГЕ-синдром характеризується наявністю типової клінічної тріади (шкірна пурпура, виражена загальна слабкість, артралгії) та можливим поліорганичним ураженням з розвитком дифузного васкуліту, гломерулонефриту, периферичної полінейропатії тощо [7–9]. Основою даного синдрому є розвиток системного КГЕ-васкуліту дрібних та середніх судин з утягненням у патологічний процес різних органів та систем [4].

Відомо, що в імунопатогенезі HCV-інфекції важливу роль відіграє дисбаланс продукції цитокінів Т-хелперами 1-го та 2-го типів. При всіх морфологічних варіантах перебігу хронічної HCV-інфекції встановлено чіткий дисбаланс у продукції про- та протизапальних цитокінів із перевагою останніх, що посилюється при тяжкому фіброзі печінки і високій гістологічній активності гепатиту [10]. Питання ж ролі цитокінів при хронічній HCV-інфекції за наявності змішаної КГЕ досить суперечливе. За результатами одних досліджень у хворих на ХГС за наявності змішаної

Адреса для листування з авторами:  
Машко Оксана Павлівна  
E-mail: mashkooksana@mail.ru

© Машко О.П., Рябоконт О.В., Онищенко Т.Є.,  
Фурік О.О., 2016  
© «Актуальна інфектологія», 2016  
© Заславський О.Ю., 2016

КГЕ спостерігається зниження цитокинової продукції Т-хелперами 1-го типу або ж відсутність вірогідної різниці порівняно з аналогічним показником хворих без супутньої КГЕ [11, 12]. В інших наукових роботах, навпаки, у пацієнтів із КГЕ був виявлений дисбаланс цитокинової продукції з переважанням активності Т-хелперів 1-го типу [13], зокрема більш високий вміст ІЛ-6 спостерігався в пацієнтів з ознаками активного васкуліту [14]. Залишається складним питання особливостей ураження печінки у хворих зі змішаною КГЕ. Існує гіпотеза про перевагу у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ менш вираженого ураження печінки, можливо, через запобігання інфікуванню гепатоцитів у результаті блокування рецепторів для HCV комплексами ІgM-к із ліпопротеїдами дуже високої щільності [15]. Та більшість дослідників вважають змішану КГЕ цінним прогностичним індикатором підвищеного ризику прогресування ХГС у цироз печінки через високу частоту виявлення вираженого фіброзу та стеатозу печінки у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ [16, 17].

**Мета дослідження** — визначити взаємозв'язок між змінами імунологічних параметрів (кріоглобуліни, інтерферон- $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ), інтерлейкін-4 (ІЛ-4)) та клініко-морфологічними показниками хронічного гепатиту С у хворих зі змішаною кріоглобулінемією.

## Матеріали й методи

У дослідження включені 82 хворі на ХГС віком від 20 до 59 років, які проходили обстеження в гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні (жінок — 33, чоловіків — 49). Діагноз ХГС встановлено згідно з класифікацією хронічних гепатитів (Лос-Анджелес, 1994 р.). Етіологічно діагноз підтверджено виявленням у сироватці крові anti-HCV методом імуоферментного аналізу, HCV-RNA — методом полімеразної ланцюгової реакції. Стадію фіброзу печінки в 30 хворих на ХГС визначали за шкалою METAVIR при морфологічному дослідженні гепатобіоптатів (гістологічне дослідження проведено завідувачем кафедри патологічної анатомії ЗДМУ професором Туманським В.О.). Методом імуоферментного аналізу визначали вміст ІФН- $\gamma$  (Bender MedSystems, Austria) та ІЛ-4 (DIACLONE, Europe) у сироватці крові з використанням приладу DigiScan-400 (Австрія). Вміст кріоглобулінів у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом. Серед включених у дослідження пацієнтів у 64 (78 %) було відзначено наявність змішаних кріоглобулінів у сироватці крові з підвищенням рівня кріокриту з 0,63 до 0,96 опт.од., у середньому до  $0,72 \pm 0,02$  опт.од. при референтних значеннях нижче за 0,50 опт.од.

Залежно від наявності біохімічних ознак змішаної КГЕ хворі на ХГС були розділені на групи: І група — 64 хворі зі змішаною КГЕ (основна група), ІІ група — 18 хворих без КГЕ (група порівняння). Усі пацієнти включені в дослідження за випадковою ознакою та інформованою згодою. Контрольну групу становили 20 здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмі Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Обчислювали середні значення (М), середні помилки середньої арифметичної (m). Для оцінки вірогідності різниці ознак між двома незалежними вибірками застосовували непараметричні статистичні методи: критерій Манна — Уїтні — для кількісних ознак; метод  $\chi^2$  — для якісних ознак. Для оцінки міри зв'язку між ознаками застосовували метод рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнта кореляції (r).

## Результати

Аналіз клінічної симптоматики дозволив виявити у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ такі печінкові прояви: скарги на тяжкість в правому підребер'ї — у 22 (34,4 %), прояви диспепсії (нудота, зниження апетиту) — у 10 (15,6 %), кровоточивість ясен — у 3 (4,7 %) хворих, при огляді зафіксовано субіктеричність склер — у 14 (21,9 %), збільшення розмірів печінки — у 26 (40,6 %), збільшення розмірів селезінки — у 24 (37,5 %). Проведений порівняльний аналіз клінічних даних у пацієнтів зі змішаною КГЕ із відповідними параметрами хворих на ХГС без ознак КГЕ показав, що частота реєстрації печінкових проявів у пацієнтів обох груп статистично не відрізняється.

Серед хворих на ХГС зі змішаною КГЕ в більшості (51–79,7 %) пацієнтів були виявлені клінічні прояви, що асоціювались з ознаками змішаної КГЕ. Найчастіше реєструвалися виражена загальна слабкість — у 48 (75 %) пацієнтів, артралгії — у 23 (35,9 %) пацієнтів. Ознаки шкірної пурпури, що виявлялися як під час огляду пацієнта, так й за анамнестичними даними, відмічалися в 19 (29,7 %) хворих. Повну тріаду Мельтцера (поєднання вираженої загальної слабкості, артралгій та ознак шкірної пурпури) виявлено в 11 (17,2 %) пацієнтів. Ангіоспастичну стадію синдрому Рейно діагностовано в 14,1 % хворих зі змішаною КГЕ. Ознаки сенсорної периферичної полінейропатії були зареєстровані у 18 (28,1 %) хворих. Ознаки ураження нирок були відзначені в 1 (1,6 %) хворій на ХГС зі змішаною КГЕ. На відміну від хворих на ХГС зі змішаною КГЕ у пацієнтів ІІ групи без супутньої КГЕ позапечінкові прояви реєструвалися рідше ( $p < 0,05$ ): помірно виражена слабкість — у 10 (55,6 %), артралгії — у 4 (22,2 %) хворих. Шкірна пурпура, периферична полінейропатія, синдром Рейно та ураження нирок у цих пацієнтів не були зареєстровані.

Дослідження рівня цитокинів у сироватці крові виявило зниження ( $p < 0,05$ ) вмісту ІФН- $\gamma$  в пацієнтів І групи до  $0,29 \pm 0,02$  пг/мл порівняно зі здоровими особами. Проте на відміну від пацієнтів з ознаками змішаної КГЕ у хворих ІІ групи вміст ІФН- $\gamma$  мав лише тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). У результаті дослідження вмісту ІЛ-4 у сироватці крові хворих на ХГС незалежно від наявності супутньої змішаної КГЕ був виявлений вірогідно ( $p < 0,01$ ) вищий вміст

**Таблиця 1. Вміст ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4 у сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності змішаної КГЕ ( $M \pm m$ )**

Показник	Групи	Здорові особи, n = 20	Хворі на ХГС	
			I група, n = 64	II група, n = 18
ІФН- $\gamma$ , пг/мл		0,47 $\pm$ 0,08	0,29 $\pm$ 0,02*	0,43 $\pm$ 0,09
ІЛ-4, пг/мл		0,06 $\pm$ 0,01	0,66 $\pm$ 0,09*, **	0,33 $\pm$ 0,05*

**Примітки:** \* – різниця вірогідна порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05$ ); \*\* – порівняно з хворими II групи ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2. Вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові хворих на ХГС залежно від стадії фіброзу печінки ( $M \pm m$ )**

Показник	Хворі на ХГС зі змішаною КГЕ		Вірогідність
	Фіброз печінки, F1–2, n = 16	Фіброз печінки, F3–4, n = 14	
Кріоглобуліни, опт.од.	0,70 $\pm$ 0,03	0,79 $\pm$ 0,03	$p < 0,05$

**Примітка:** вірогідність різниці обчислено за критерієм Манна – Уїтні.

цього цитокіну порівняно з показниками здорових осіб і становив відповідно 0,66  $\pm$  0,09 пг/мл у пацієнтів I групи та 0,33  $\pm$  0,05 пг/мл у хворих II групи проти 0,06  $\pm$  0,01 пг/мл в осіб контрольної групи. За результатами порівняльного аналізу найвищий кількісний вміст ІЛ-4 у сироватці крові ( $p < 0,05$ ) був у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ порівняно не лише зі здоровими особами, але й із пацієнтами II групи (табл. 1). Зареєстровано кореляцію між концентрацією кріоглобулінів у сироватці крові та вмістом ІФН- $\gamma$  ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,05$ ) та ІЛ-4 ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

Серед обстежених хворих на ХГС I групи, яким було проведено морфологічне дослідження гепатобіоптатів, діагностовано такі стадії розвитку фіброзу печінки: F1 виявлено у 8 (26,7 %), F2 – у 8 (26,7 %), F3 – у 6 (20,0 %), F4 – у 8 (26,7 %) пацієнтів.

У результаті дослідження виявлено вірогідно вищий вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові хворих зі стадіями фіброзу F3–4 ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими із фіброзом печінки F1–2 (табл. 2).

У результаті аналізу частоти розвитку клінічної симптоматики, пов'язаної зі змішаною КГЕ, залежно від стадії захворювання серед хворих на ХГС I групи виявлено більшу частоту розвитку клінічних ознак КГЕ-синдрому в пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F3–4 порівняно із хворими зі стадіями фіброзу печінки F1–2 (табл. 3).

Так, у хворих із тяжким фіброзом та трансформацією в цироз печінки (F3–4) частіше зафіксовано виражену загальну слабкість (у 100 проти 62,5 %,  $\chi^2 = 6,56$ ;  $p < 0,05$ ), наявність шкірної пурпури (у 71,4 проти 12,5 %,  $\chi^2 = 12,9$ ;  $p < 0,01$ ), розвиток тріади Мельтцера (у 42,8 проти 6,3 %,  $\chi^2 = 5,23$ ;  $p < 0,05$ ). Найвищу частоту виявлення судинної пурпури підтверджує середнього рівня кореляція між цією ознакою та ступенем вираженості фіброзу печінки ( $r = +0,60$ ,  $p < 0,01$ ) за показником кореляції Спірмена. Крім того, відзначено чітку тенденцію до збільшення частоти артралгій (у 62,5 проти 85,7 %,  $\chi^2 = 3,80$ ,  $p > 0,05$ ) у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ при фіброзі печінки F3–4 порівняно з пацієнтами зі стадією фіброзу печінки F1–2 (табл. 3).

Підвищення вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові асоціюється не лише з появою окремих ознак КГЕ-синдрому, зокрема вираженої загальної слабкості ( $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ), шкірної пурпури ( $r = +0,33$ ;  $p < 0,05$ ) й синдрому Рейно ( $r = +0,33$ ;  $p < 0,05$ ), але й кількістю ознак КГЕ-синдрому ( $r = +0,59$ ;  $p < 0,01$ ) та вираженістю фіброзу печінки ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Підвищення вмісту ІЛ-4 у сироватці крові хворих на ХГС зі змішаною КГЕ асоціюється з появою таких клінічних проявів КГЕ-синдрому, як загальна слабкість ( $r = +0,32$ ;  $p < 0,05$ ), шкірна пурпура

**Таблиця 3. Частота розвитку клінічних ознак КГЕ-синдрому у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ залежно від ступеня фіброзу печінки**

Клінічна ознака	Хворі на ХГС зі змішаною КГЕ		Вірогідність
	Фіброз печінки, F1–2, n = 16	Фіброз печінки, F3–4, n = 14	
Виражена загальна слабкість, n (%)	10 (62,5)	14 (100)	$\chi^2 = 6,56$ ; $p < 0,05$
Артралгії, n (%)	10 (62,5)	12 (85,7)	$\chi^2 = 3,80$ ; $p > 0,05$
Шкірна пурпура, n (%)	2 (12,5)	10 (71,4)	$\chi^2 = 12,91$ ; $p < 0,01$
Тріада Мельтцера, n (%)	1 (6,3)	6 (42,8)	$\chi^2 = 5,23$ ; $p < 0,05$

**Примітка:** вірогідність різниці між групами хворих обчислена за критерієм  $\chi^2$ .

**Таблиця 4. Взаємозв'язки клініко-біохімічних, морфологічних та імунологічних змін у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ**

Показник	Загальна слабкість	Шкірна пурпура	Активність аланінамінотрансферази	Синдром Рейно	Фіброз	Кількість ознак КГЕ-синдрому
Кріоглобуліни	+0,42 *	+0,33*	+0,26	+0,33*	+0,36*	+0,59*
ІФН- $\gamma$	-0,11	-0,14	-0,10	-0,06	-0,15	-0,14
ІЛ-4	+0,32 *	+0,38*	+0,29	+0,18	+0,89*	+0,22

**Примітка:** \* — різниця вірогідна ( $p < 0,05-0,01$ ), обчислена за показником кореляції Спірмена.

( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ), а також асоціюється з тяжким фіброзом та трансформацією в цироз печінки ( $r = +0,89$ ;  $p < 0,01$ ) (табл. 4).

## Обговорення

Літературні дані свідчать, що в значній кількості (25–66,7 %) хворих на HCV-інфекцією зі змішаною КГЕ характерним є виражений фіброз із переважанням цирозу печінки [16, 17], що підтверджують більш високі показники гістологічного індексу фіброзу печінки (за шкалою METAVIR) у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ, на відміну від хворих на ХГС без КГЕ, а також кореляція ступеню вираженості фіброзу з активністю ревматоїдного фактора та рівнем кріокриту. IgM-RF впливає як на появу та прогресування ознак КГЕ-синдрому, так і на фіброгенез печінки шляхом стимуляції синтезу клітинами Купфера паракринних факторів, що стимулюють синтез білків позаклітинного матриксу. З іншого боку, порушення видалення імунних комплексів ретикулоендотеліальною системою при прогресуванні фіброзу печінки сприяє подальшому розвитку КГЕ-синдрому [18].

Як відомо, змішані кріоглобуліни в складі імунних комплексів фіксуються на ендотелії судин та, активуючи систему комплементу, зумовлюють розвиток системного КГЕ-васкуліту з формуванням у подальшому відповідних клінічних проявів. На думку більшості дослідників, від рівня кріоглобулінів у сироватці крові залежить, як правило, вираженість КГЕ-синдрому [19]. За результатами нашого дослідження, у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ поява клінічних ознак КГЕ-синдрому асоціюється з тяжким фіброзом печінки та вищим рівнем кріоглобулінів у сироватці крові. Підвищення вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові асоціюється не лише з появою окремих ознак КГЕ-синдрому, зокрема вираженої загальної слабкості, шкірної пурпури й синдрому Рейно, але й кількістю ознак КГЕ-синдрому.

Порушення балансу Тх-1/Тх-2 цитокінової продукції є одним із механізмів неадекватної імунної відповіді при HCV-інфекції, що сприяє її персистенції та прогресуючому хронічному перебігу захворювання [10]. Стабільно низька продукція прозапального цитокіну ІФН- $\gamma$ , що обумовлена слабкою імуногенністю HCV, є однією з причин не лише формування, а й прогресування ХГС. Протизапальний цитокін ІЛ-4, що індукуює диференціювання Т-хелперів 2-го типу, безпосередньо є фактором росту В-лім-

фоцитів і необхідний для утворення плазматичних клітин, які секретують імуноглобуліни різних класів, у тому числі й ті, що входять до складу кріоглобулінів [20, 21]. Згідно з нашими даними, підвищення вмісту ІЛ-4 у сироватці крові асоціюється з вищим вмістом змішаних кріоглобулінів та появою таких клінічних проявів КГЕ-синдрому, як загальна слабкість, шкірна пурпура, а також із тяжким фіброзом та трансформацією в цироз печінки (F3–4).

## Висновки

1. Підвищення вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові асоціюється не лише з появою окремих ознак КГЕ-синдрому, зокрема вираженої загальної слабкості ( $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ), шкірної пурпури ( $r = +0,33$ ;  $p < 0,05$ ) й синдрому Рейно ( $r = +0,33$ ;  $p < 0,05$ ), але й кількістю ознак КГЕ-синдрому ( $r = +0,59$ ;  $p < 0,01$ ) та вираженістю фіброзу печінки ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

2. У хворих на ХГС зі змішаною КГЕ підвищення вмісту ІЛ-4 (на 49,3 %;  $p < 0,05$ ), що корелює з концентрацією кріоглобулінів ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ), асоціюється з появою загальної слабкості ( $r = +0,32$ ;  $p < 0,05$ ), шкірної пурпури ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ) та розвитком фіброзу печінки ступеня F3–4 ( $r = +0,89$ ;  $p < 0,01$ ).

3. Для покращення якості діагностики перебігу ХГС доцільно визначення кількісного вмісту кріоглобулінів та ІЛ-4 у сироватці крові, підвищення рівня яких асоціюється з прогресуючим фіброзом печінки та ризиком клінічної маніфестації ознак КГЕ-синдрому.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список літератури

1. Negro F. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C / F. Negro, D. Forton, A. Craxi et al. // *Gastroenterology*. — 2015. — Vol. 149(6). — P. 1345-1360.
2. Jacobson I.M. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver / I.M. Jacobson, P. Cacoub, L. Dal. Maso et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8(12). — P. 1017-1029.
3. Cacoub P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection / P. Cacoub, C. Comarmond, F. Domont et al. // *Ther. Adv. Infect. Dis.* — 2016. — Vol. 3(1). — P. 3-14.
4. Cacoub P. Cryoglobulinemia Vasculitis / P. Cacoub, C. Comarmond, F. Domont et al. // *Am. J. Med.* — 2015. — Vol. 128(9). — P. 950-955.

5. Rosenthal E. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers / E. Rosenthal, P. Cacoub // *Lupus*. — 2015. — Vol. 24(4–5). — P. 469–482.
6. Рябоконт Ю.Ю. Автоімунні порушення у хворих на хронічний гепатит С із різним ступенем виразності змішаної криоглобулінемії / Ю.Ю. Рябоконт // *Буковинський медичний вісник*. — 2012. — Т. 16, № 3(63), ч. 1. — С. 80–83.
7. Ramos-Casals M. The cryoglobulinaemias / M. Ramos-Casals, J.H. Stone, M.C. Cid et al. // *Lancet*. — 2012. — Vol. 379. — P. 348–360.
8. Малышко Е.Ю. Криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией / Е.Ю. Малышко, Н.А. Константинова, Е.Н. Семенова // *Клиническая медицина*. — 2001. — № 1. — С. 9–14.
9. Metts J. Hepatitis C: extrahepatic manifestations / J. Metts, L. Carmichael, W. Kokor et al. // *F.P. Essent*. — 2014. — Vol. 427. — P. 32–35.
10. Наследникова И.О. Иммунорегуляторные цитокины и хронизация вирусного гепатита С: клинико-иммунологические параллели / И.О. Наследникова, Е.В. Белобородова, Н.В. Рязанцева и др. // *Клиническая медицина*. — 2005. — № 9. — С. 40–44.
11. Atta A.M. Serum cytokine profile in hepatitis C virus carriers presenting cryoglobulinaemia and non-organ-specific autoantibodies / A.M. Atta, I.S. Oliveira, G.M. Sousa et al. // *Microb. Pathog.* — 2010. — Vol. 48(2). — P. 53–56.
12. Antonelli A. Serum concentrations of interleukin 1beta, CXCL10, and interferon-gamma in mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C infection / A. Antonelli, C. Ferri, S.M. Ferrari et al. // *J. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 37(1). — P. 91–97.
13. Antonelli A. Chemokine (CXC motif) ligand 9 serum levels in mixed cryoglobulinemia are associated with circulating levels of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  / A. Antonelli, P. Fallahi, S.M. Ferrari et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 30(6). — P. 864–870.
14. Antonelli A. High interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha serum levels in hepatitis C infection associated or not with mixed cryoglobulinemia / A. Antonelli, C. Ferri, S.M. Ferrari et al. // *Clin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 28(10). — P. 1179–1185.
15. Monteverde A. Lymphoproliferation in type II mixed cryoglobulinemia / A. Monteverde, M. Ballare // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 141–147.
16. Saadoun D. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C / D. Saadoun, T. Asselah, M. Resche-Rigon et al. // *Hepatology*. — 2006. — Vol. 43(6). — P. 1337–1345.
17. De Rosa F. Observations on cryoglobulin testing: II. The association of oligoclonal mixed cryoglobulinemia with cirrhosis in patients infected with hepatitis C virus / F. De Rosa, G. Abel, V. Agnello / *J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 36(9). — P. 1956–1957.
18. Игнатова Т.М. HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия / Т.М. Игнатова, Н.А. Мухин, В.В. Серов и др. // *Клиническая медицина*. — 2005. — Т. 83(6). — С. 37–43.
19. Рябоконт Ю.Ю. Роль аутоиммунных нарушений в развитии внепеченочных проявлений хронического гепатита С / Ю.Ю. Рябоконт // *Медицинские новости Грузии*. — 2013. — № 4(213). — С. 40–44.
20. Ито М. HCV Infection and B-Cell Lymphomagenesis / М. Ито, Н. Kusunoki, К. Yamaguchi et al. // *Adv. Hematol.* — 2011.
21. Мороз Л.В. Прогнозирование фармакотерапии хронического гепатита С в зависимости от полиморфизма гена IL28B3 / Л.В. Мороз, К.Ю. Романчук // *Актуальная инфектология*. — 2014. — № 3(4). — С. 39–41.

Отримано 07.04.16 ■

Машко О.П., Рябоконт Е.В., Онищенко Т.Е., Фурик Е.А.  
Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

### ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ

**Резюме. Актуальность.** Смешанная криоглобулинемия является наиболее частым внепеченочным проявлением хронической HCV-инфекции. Вопросы роли цитокинов и особенностей поражения печени при хронической HCV-инфекции при наличии смешанной криоглобулинемии дискуссионные. **Цель исследования** — определить взаимосвязь между изменениями иммунологических параметров (криоглобулины, интерферон  $\gamma$ , интерлейкин-4) и клинико-морфологическими показателями хронического гепатита С у больных со смешанной криоглобулинемией. **Материалы и методы.** Обследованы 82 больных хроническим гепатитом С. Стадию фиброза печени определяли при морфологическом исследовании гепатобиоптатов. Содержание интерферона  $\gamma$  и интерлейкина-4 определяли методом иммуноферментного анализа. Содержание криоглобулинов определяли спектрофотометрическим методом. **Результаты.** У больных со смешанной криоглобулинемией обнаружено низкое содержание интерферона  $\gamma$  и высокое содержание интерлейкина-4 в сыворотке крови, зарегистрирована корреляция между концентрацией криоглобулинов и содержанием интерферона  $\gamma$  ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,05$ ) и интерлейкина-4 ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ). Выявлено высокое

содержание смешанных криоглобулинов у больных со стадиями фиброза F3–4 ( $p < 0,05$ ). Зарегистрирована большая частота клинических признаков криоглобулинемического синдрома у пациентов со стадиями фиброза печени F3–4. Повышение содержания смешанных криоглобулинов ассоциируется с появлением и количеством признаков криоглобулинемического синдрома (выраженная общая слабость, кожная пурпура и синдром Рейно) и выраженностью фиброза печени. Повышение содержания интерлейкина-4 ассоциируется с появлением общей слабости, кожной пурпуры и тяжелым фиброзом печени. **Выводы.** Повышение содержания смешанных криоглобулинов ассоциируется с появлением и количеством признаков криоглобулинемического синдрома и выраженностью фиброза печени. Повышение содержания интерлейкина-4 коррелирует с концентрацией криоглобулинов и ассоциируется с клиническими проявлениями криоглобулинемического синдрома и фиброзом печени F3–4. Для улучшения диагностики течения хронического гепатита С целесообразно определять содержание криоглобулинов и интерлейкина-4.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, смешанная криоглобулинемия, цитокины, фиброз печени.

Mashko O.P., Riabokon E.V., Onischenko T.E., Furyk E.A.  
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporozhzhia, Ukraine

### INTERRELATION OF IMMUNOLOGICAL AND CLINIC-MORPHOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON MIXED CRYOGLOBULINEMIA

**Summary. Introduction.** Mixed cryoglobulinemia is the most common extrahepatic manifestations of chronic HCV-infection. Questions about the role of cytokines and features of liver injury in patients with chronic HCV-infection with mixed cryoglobulinemia are debatable. **Objective.** To determine the interrelation between changes of immunological parameters (cryoglobulins, interferon-gamma, interleukin-4) and clinic-morphological parameters in patients with chronic hepatitis C with mixed cryoglobulinemia. **Materials and methods.** Eighty two patients with chronic hepatitis C were examined. Stage of liver fibrosis was determined by morphological study of hepatic samples. Concentration of interferon-gamma and interleukin-4 was determined by enzyme immunoassay. Cryoglobulin level was determined by spectrophotometry. **Results.** In patients with mixed cryoglobulinemia low levels of interferon gamma and high levels of interleukin-4 were detected in serum, the correlation between concentration of cryoglobulins and interferon gamma ( $r = -0.32$ ;  $p < 0.05$ ) and interleukin-4 ( $r = 0.36$ ;  $p < 0.05$ ) was found. The higher level of mixed cryoglobulins was in patients with liver fi-

brosis F3–4 ( $p < 0.05$ ). The greater frequency of clinical signs of cryoglobulinemic syndrome was registered in patients with liver fibrosis F3–4. Increasing concentration of mixed cryoglobulins was associated with the appearance of cryoglobulinemic syndrome symptoms (severe general weakness, skin purpura, Raynaud's syndrome) and their number and the severity of liver fibrosis. Enhanced level of interleukin-4 is associated with the appearance of general weakness, skin purpura, and severe liver fibrosis. **Conclusions.** Increased level of mixed cryoglobulins is associated with the appearance of cryoglobulinemic syndrome symptoms, their number and with liver fibrosis severity. Increased interleukin-4 correlates with the concentration of cryoglobulins, and is associated with the appearance of clinical manifestations cryoglobulinemic syndrome and with liver fibrosis F3–4. To improve the diagnosis course of chronic hepatitis C it is important to determine the concentration of cryoglobulins and interleukin-4.

**Key words:** chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, cytokines, hepatic fibrosis.