

ЗМІНИ РІВНІВ АНТИМИТОХОНДРІАЛЬНИХ АНТИТІЛ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИМИ ДАНИМИ

М.Д. Чемич, А.Г. Лішневська

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Зв'язок з авторами: Чемич Микола Дмитрович, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету
тел. +380672510771; E-mail:

При аналізі рівня аутоантитіл у хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХГС), які знаходились на противірусній терапії (ПВТ) з використанням препаратів інтерферону, на 12 тижні терапії встановлено збільшення кількості пацієнтів з підвищенням антимітохондріальних антитіл (АМА). Також виявлено залежність між клінічними даними (особливо скаргами, які характерні для захворювань з аутоімунними порушеннями – артралгії, міалгії) та супутньою патологією з аутоімунним генезом із підвищенням АМА у крові хворих. У цих хворих під час ПВТ також була встановлена залежність від місця проживання (переважно у сільській місцевості), від ступеня активності (прямо пропорційна залежність), ступеня фіброзу (обернено пропорційна залежність), рівня вірусного навантаження (прямо пропорційна залежність) та алелів ІЛ-28В (переважно СТ/ТТ, СТ/ТГ).

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, HCV-інфекція, аутоімунний статус, антитіла.

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ АНТИМИТОХОНДРИАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ

Н.Д. Чемич, А.Г. Лишневская

Сумский государственный университет, г. Сумы, Украина

При анализе уровня аутоантител у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), находившихся на противовирусной терапии (ПВТ), которая включала препараты интерферона, установлено увеличение количества пациентов с повышением уровня антимитохондриальных антител (АМА) на 12 неделе терапии. Также выявлена зависимость между клиническими данными (особенно

жалобами, характерними для захворювань с аутоімунними порушеннями – артралгії, міалгії) і супутньої патологією с аутоімунним генезом с підвищенням АМА в крові хворих. У хворих с підвищенням АМА во время ПВТ також була встановлена залежність от місця проживання (преимущественно в сільській місцевості), ступені активності (прямо пропорційна залежність), ступені фіброзу (обратно пропорційна залежність), рівня вірусної навантаження (прямо пропорційна залежність) і алелів ІЛ 28В (преимущественно СТ / ТТ, СТ / ТГ).

Ключевые слова: хронічний вірусний гепатит С, НСV-інфекція, аутоімунний статус, антитела.

CHANGES OF ANTIMITOCHONDRIAL ANTIBODY LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DURING TREATMENT AND THEIR ASSOCIATION WITH CLINICAL-LABORATORY AND EPIDEMIOLOGICAL DATA

M. D. Chemych, A. G. Lishnevskaya

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Analyzing autoantibodies level of the patients with chronic hepatitis C who were on antiviral therapy with interferon drugs, the increase in the number of patients with elevated amount of antimitochondrial antibodies (AMA) was established on the 12th week of therapy. Also, the connection between clinical data (especially complaints that are specific for autoimmune disease disorders - arthralgia, myalgia) and concomitant pathology of autoimmune genesis with increased AMA in patients' blood was detected.

These patients during antiviral therapy also showed connection between habitat (mainly rural), level of activity (positive relationship), the degree of fibrosis (inverse relationship), viral load (positive relationship) and alleles of IL-28V (mainly CT / TT, CT / TG).

Key words: chronic viral hepatitis C, HCV-infection, autoimmune status, antibodies.

Вступ. Вірус гепатиту С (НСV) - одна з провідних причин хронічного ураження печінки [1]. Кількість хворих у світі на хронічний вірусний гепатит С (ХГС) становить близько 160 млн, причому більшість навіть

не підозрюють про наявність у них цієї інфекції. Наслідки ХГС дуже варіабельні – від мінімальних гістологічних змін до обширного фіброзу і цирозу з гепатоцелюлярним раком або без нього [2].

У хворих з цирозом зберігається ризик загрозливих для життя ускладнень, однак можливі регресія фіброзу печінки і зниження ризику таких ускладнень як печінкова недостатність і портальна гіпертензія. Останні дані свідчать про те, що після елімінації HCV у пацієнтів з цирозом ризик розвитку гепатоцелюлярного раку та смертності з будь-якої причини значно знижується, у порівнянні з пацієнтами без стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) хоча і не усувається повністю [3].

Діагностика гострого та хронічного гепатиту С базується на визначенні RNA HCV за допомогою чутливих молекулярних методів (нижній поріг визначення менш 15 МО/мл). Антитіла (АТ) до HCV визначаються у більшості хворих на гепатит С за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), проте на ранній стадії гострого гепатиту С та у пацієнтів з вираженою імуносупресією результати ІФА можуть бути негативними. У подальшому рівень анти-HCV може поступово знизитися аж до їх повного зникнення [4].

До 2011 р. офіційно рекомендованим лікуванням було застосування комбінації пегільованого інтерферону (PegIFN)- α і рибавіріну протягом 24 або 48 тижнів [5]. Застосування стандартної інтерфероновмісної ПВТ дозволяє досягти СВВ у хворих на ХГС, інфікованих 1 генотипом HCV у 42-46% випадків, інфікованих генотипом 2/3 HCV – у 76-82% [6].

Відомо, що HCV може впливати на склад внутрішньоклітинних білків. Цей факт пов'язаний із зв'язуванням вірусних білків з білками хазяїна, що

призводить до зміни їх просторової та біохімічної структури. Крім того, вірусні інфекції можуть впливати на продукцію білків, структурно подібних до природних, але які мають антигенні відмінності. Це явище називається молекулярною мімікрією, і є однією з найважливіших теорій, що пояснює існування автоімунних захворювань. Демонстрування білків, модифікованих за цим механізмом, може бути відповідальним за розвиток автоімунних процесів, що призводять до вироблення різних типів автоантитіл [7].

Автоімунні АТ не є єдиним активним елементом автоімунних процесів. Фактично, автоантитіла є легко доступними маркерами активації таких процесів, але не можуть бути використані як остаточний предиктор автоімунного захворювання, такого як автоімунний гепатит (АІГ). Інфікування HCV-інфекцією може призвести до АІГ, який може вийти на перший план, порівняно з вірусним гепатитом [8]. Це надзвичайно важливо з терапевтичної точки зору, особливо серед пацієнтів з одночасними пошкодженнями інших органів, такими як хронічна травма нирок або трансплантація нирок.

Мета роботи. Вивчити залежність динаміки рівня АМА від клініко-епідеміологічних та лабораторних показників при хронічному гепатиті С з можливістю подальшого прогнозування змін під час отримання ПВТ.

Матеріали та методи. Обстежено 60 хворих із встановленим діагнозом ХГС, які перебували на ПВТ у 2014-2016 роках та проаналізовано їх медичні карти стаціонарного та амбула-

торного хворого. Усі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні у СОІКЛ імені З. Й. Красовицького. Наукове дослідження виконано з дотриманням міжнародного та національного законодавства з питань етики відповідно вимогам закону України 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики».

У хворих був зібраний епідеміологічний анамнез, анамнез хвороби та життя. Було вивчено особливості клінічної картини захворювання, клінічний та біохімічний аналіз крові, що проводився у лабораторії лікарні та у лабораторії «СІНЕВО», серологічні дослідження (ІФА для визначення титру ANA, АМА); ПЛР проводилися у лабораторії «СІНЕВО», здійснювалися інструментальні методи дослідження (ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) та щитоподібної залози (ЩЗ)).

Для оцінки динаміки автоантитіл АМА та ANA визначався їх рівень перед початком ПВТ та після 12 тижня лікування. Встановлювалась кореляція між характером змін АТ та клінічними, лабораторними та епідеміологічними даними.

Усі дані заносили в “Електронну карту дослідження”. Виконували наступні алгоритми: запис полів списку для обстежених, заповнення цих полів, власне обчислення, побудова таблиць і діаграм. Результати клінічного спостереження та проведених до-

сліджень були опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням комп’ютерних програм Microsoft Office Excel 2010.

Результати дослідження та їх обговорення. Враховуючи попередні дослідження, було встановлено, що серед обстежених у 2,3 рази переважали особи чоловічої статі (70 %) порівняно з жінками (30 %). Осіб молодого віку було у 1,3 рази більше (55 %), ніж пацієнтів середнього (42 %) та у 16,5 разів більше, ніж похилого віку (3 %). Кількість мешканців міста (73 %) у 2,8 разів переважала кількість жителів сільської місцевості (27 %).

Виходячи з того, що за 12 тижнів терапії значно знизилася кількість пацієнтів, які мали негативні АМА, та зросла кількість пацієнтів, що мали пограничний чи позитивний результат, усіх обстежених було розподілено на три групи: 1-а – хворі на ХГС, у яких АМА підвищилися (18 осіб); 2-а – хворі на ХГС, у яких змін АМА не відбулося (38 осіб); 3-я – хворі на ХГС, у яких АМА знизилися (4 особи).

При аналізі кількісних змін АМА було встановлено, що за дванадцять тижнів терапії у 30 % хворих відбувалося підвищення цих АТ, лише у 7 % осіб – зниження, у 63 % – АМА не змінили своїх показників. Враховуючи незначну кількість хворих зі знизеними показниками, порівнювалися лише дві групи – із підвищеними та з незмінними рівнями АМА.

При порівнянні віку та гендерної приналежності осіб з першої та другої групи отримано наступне: за віком суттєвої різниці виявлено не було; у

групі хворих, які мали підвищений рівень АМА, так само як і серед осіб, що мали сталий рівень АМА, переважали чоловіки, з тенденцією до превалювання у другій групі (у 2,0 та 2,4 рази відповідно).

Серед хворих, які мали підвищення рівня АМА у 1,5 рази переважали особи молодого віку (61 %) над обстеженими із середнім віком (39 %) та не було хворих похилого віку. Серед пацієнтів, що мали сталий рівень АМА спостерігалася схожа тенденція: у 1,3 рази молоді особи (53 %) превалювали над особами середнього віку (42 %), але у цій вибірці ще 5 % займали особи похилого віку. Отже, знову ми спостерігаємо тенденцію до залежності між віком пацієнтів та рівнем АМА – частіше підвищення рівнів АМА у осіб молодого віку (χ^2 Пірсона - 5.673, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.05$ становить 5.991).

Серед хворих, у яких підвищився рівень АМА, у 1,3 рази переважали особи, що проживають у містах (56 %), порівняно із пацієнтами з сільської місцевості (44 %). Із тих хворих на ХГС, у яких рівень АМА не змінився, переважали (у 3,8 рази), також міські жителі (79 %) над сільськими (21 %). Проте співвідношення (хворі з підвищеними АМА)/(хворі зі сталими АМА) було вище у популяції осіб із сільської місцевості, що й свідчить про більш часті випадки підвищених АМА у сільських мешканців ($p < 0.01$). З цього випливає, що достовірно вища ймовірність підвищення АМА у хворих, що живуть у сільській місцевості, може бути пов'язано із наявніс-

тю тут антигенів, які у пацієнтів спричиняють ці зміни в імунній системі. І це можна пояснити посиленою стимуляцією автоімунітету у селян та більшу вірогідність запуску автоімунних реакцій у зв'язку з можливим формуванням перехресних антитіл, першопричиною чого є наявність тут антигенів, які у пацієнтів викликають зміни у роботі імунної системи

Достовірної залежності змін АМА під час ПВТ та шляхів зараження встановлено не було ($p > 0.05$).

Щодо генотипу, то в обох групах переважали пацієнти з 1в генотипом (78 % та 79 % відповідно), в усіх хворих з генотипом 2, рівень АМА не змінився, також майже порівну було осіб в обох групах з генотипом 3а ($p > 0.05$). Отже, залежності зміни АМА в динаміці від генотипу не спостерігалось.

В осіб з підвищеними АМА та з незмінними АМА так само, як і у загальній вибірці, переважали пацієнти з мінімальною активністю (у першій групі – 72 %, у другій – 82 %). Хворих з помірною активністю у першій групі було у 3,3 рази менше, у другій – у 4,6 рази, порівняно з кількістю осіб з мінімальною активністю. Зі зростанням активності підвищувалось співвідношення (кількість хворих з підвищеними АМА/кількість хворих зі сталими АМА): мінімальна активність – 0,9, помірна активність – 1,2, висока – лише особи з підвищеними АМА (χ^2 Пірсона – 7.049, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.05$ становить 5.991). Це свідчить про зв'язок між рівнем АМА і ступенем активності патологічного процесу і очевидно

пов'язано із активацією автоантитіл при підвищенні активності вірусу і як наслідок – збільшення вмісту у крові трансаміназ (рис. 1).

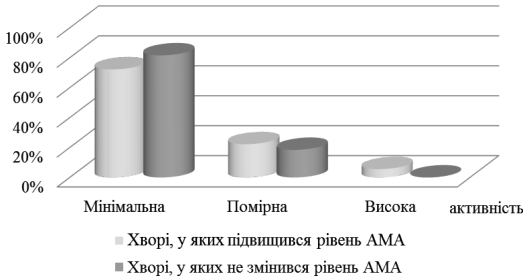


Рисунок 1. - Порівняльна характеристика за ступенем активності у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА.

При посиленні вірусного навантаження, кількість хворих у першій групі зростала (1×10^4 МО/мл – на 2 %; 1×10^5 МО/мл - на 3 %; 1×10^7 МО/мл – лише з підвищеними АМА), по відношенню до хворих з другої групи ($p < 0.05$). Це пов'язано з антигенною модифікацією вірусом власних клітин організму (в т. ч. гепатоцитів) і відповідною реакцією на них імунної системи [7].

Здійснивши аналіз впливу типу ІЛ-28В на рівень АМА, можемо відмітити наступне: хворі з першої групи з алелю СТ/ТТ переважають у 1,2 рази; із ТТ/ГГ – лише пацієнти, у яких рівень АМА не змінився; із СС/ТТ хворих з першої групи у 1,4 рази менше; із СТ/ТГ - у 1,4 рази більше; із ТТ/ТГ - у 2,4 рази більше, порівняно з особами, що мали сталі АМА ($p < 0.01$) (рис. 2).

Серед пацієнтів, що мали невиражений ступінь фіброзу (F0, F1, F2) більшою була кількість пацієнтів, які мали підвищення АМА в динаміці, ніж при вираженому фіброзі (F3, F4).

Порівнявши дві результативні групи (з підвищенням АМА в динаміці та з незмінними АМА), було встановлено, що при збільшенні ступеня фіброзу, відсоток осіб, у яких не відбувалось підвищення АМА вищий (рис. 3), за винятком пацієнтів з перехідними значеннями, за рахунок їх незначної кількості ($p < 0.01$). Даний факт можна пояснити зниженням білоксинтезуючої функції печінки при підвищенні ступеня фіброзу і, як наслідок, можливого зниження синтезу антитіл.

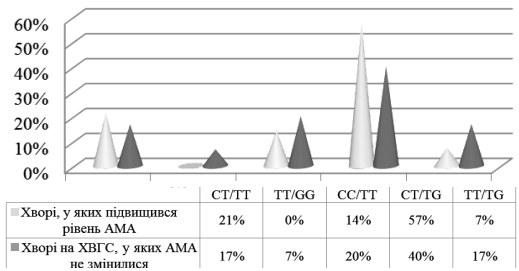


Рисунок 2. Порівняльна характеристика за ІЛ-28В у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА.

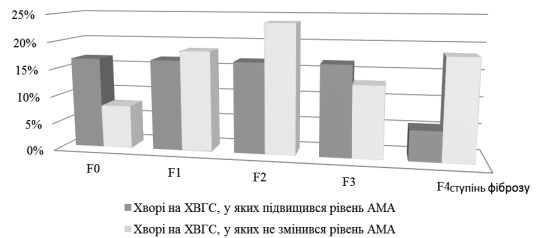


Рисунок 3. Порівняльна характеристика за ступенем фіброзу у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА.

Аналізуючи та порівнюючи дві групи за клінічними даними, слід звернути увагу на те, що клінічні ознаки в осіб, у яких не змінився рівень АМА, були наступними: загальна слабкість (частіше у 1,2 рази), тяжкість у право-

му підребір'ї (частіше у 1,5 рази), біль у правому підребір'ї (винятково в осіб зі сталими АМА), диспепсичний синдром (частіше у 1,3 рази), телеангіектазії (частіше у 3,5 рази, що підтверджує попередній зв'язок із ступенями фіброзу). У хворих, які мали підвищені АМА, порівняно з попередньою групою, переважали такі скарги: гіркота у роті (частіше у 2 рази), жовтяниця шкіри та іктеричність склер (у 1,4 рази), артралгії та м'язевий біль (у 1,3 рази). Висипки на шкірі були в обох групах пацієнтів порівну. Таким чином, можна стверджувати про особливість клінічної симптоматики в осіб з підвищенням АМА під час ПВТ, та у хворих з незмінними значеннями ($p < 0.01$). Хворі, у яких відмічалось підвищення АМА, мали скарги, що характерні для автоімунних захворювань (артралгія, міалгія) та пов'язані з ураженням жовчовивідних шляхів (гіркота у роті, жовтяниця шкіри та іктеричність склер). Для хворих, які мали незмінний рівень АМА характерні скарги для типового перебігу гепатиту.

При вивченні супутньої патології було встановлено, що серед хворих, які мали цукровий діабет, ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу і вторинну артеріальну гіпертензію і серцеву недостатність, більша кількість належала до групи з незмінними рівнями АМА (причому в обох групах кількість пацієнтів з супутніми патологіями зростала майже пропорційно одна до однієї), а у більшості хворих із запальними захворюваннями органів системи травлення (гастродуоденіт, панкреатит, холецистит) та хвороба-

ми, що в патогенезі мають активацію автоімунних реакцій (автоімунний тиреоїдит, псоріаз, гломерулонефрит, ревматоїдний артрит, ревматична хвороба серця), – більшість належала до групи з підвищеними АМА ($p < 0.01$).

При проведенні УЗД ШЗ серед хворих з першої групи, пацієнти, що мали вузловий чи дифузний зоб, становили у 4,9 рази меншу частину, ніж особи зі сталим АМА. Серед досліджуваних із другої групи, особи, які мали зоб, займали лише вдвічі меншу частину, ніж хворі без цієї патології. До того ж, осіб із зобом у групі зі сталими АМА було у 1,8 рази більше, ніж у групі з підвищеними АМА. Цим, підтверджується незалежність вузлового чи дифузного зобу від АМА, а навпаки, у досліджуваній групі спостерігається схильність до підвищення АМА в осіб, без структурної патології ШЗ ($p < 0.05$). Достовірної залежності змін на УЗД ОЧП та змін АМА під час ПВТ виявлено не було ($p > 0.05$).

Висновки.

1. При вивченні загальної популяції хворих на ХГС встановлено характерні ознаки, що свідчать про залежність, між клінічними даними (артралгії, міалгії) та супутньою патологією з автоімунним генезом із підвищенням АМА у крові.

2. Виявлено достовірно вищу ймовірність підвищення АМА у хворих, що живуть у сільській місцевості.

3. Встановлено прямо пропорційну залежність рівня АМА від ступеня активності патологічного процесу ($\chi^2=7.049$, при $p < 0.05$ $\chi^2=5.991$).

4. При фіброзі F3-4 збільшується відсоток осіб, у яких не відбувається підвищення АМА.

5. Збільшення рівня вірусного навантаження у хворих на ХГС прямо пропорційно пов'язано із збільшенням кількості пацієнтів з підвищенням АМА ($\chi^2=12.611$, при $p < 0.05$ $\chi^2=9.488$)

6. Встановлена достовірна залежність між комбінацією алелів СТ/ТТ, СТ/ТG та підвищенням АМА в динаміці ($\chi^2= 15.607$, при $p < 0.01$ $\chi^2=13.277$)

7. Відсутній зв'язок підвищення рівня АМА зі статтю, віком, шляхами зараження, генотипом.

Перспектива подальшого дослідження.

Актуальним на даний момент є вивчення змін аутоімунного статусу при різних видах терапії (безінтерферонової, в тому числі 2D, 3D) та їх взаємозв'язок з клініко-лабораторними показниками.

Література

1. Lavanchy D. [Evolving epidemiology of hepatitis C virus]. *Clin. Microbiol. Infec.* 2011;17 (2):107.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2011;55:245–264.
3. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. [Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C]. *Hepatology.* 2013;57:964–973.
4. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012;55:43–48.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245–264.
6. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH, From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *Journal of Hepatology.* 2015;62:87-99.
7. Narciso-Schiavon JL, Schiavon L de L. Autoantibodies in chronic hepatitis C: A clinical perspective. *World J Hepatol.* 2015;7:1074–1085.
8. Acay A, Demir K, Asik G, et al. Assessment of the Frequency of Autoantibodies in Chronic Viral Hepatitis. *Pak J Med Sci.* 2015;1:150–154.