

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

Благодійний фонд «Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна»
Charitable foundation “S.P. Botkin antihepatitis centre”

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

ГЕПАТОЛОГІЯ GERATOLOGIA

№ 2 (24), 2014

*Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах даних:
РИНЦ (Російський науковий індекс цитування), Index Copernicus (7.14)*

*Journal indexed in scientometric international databases:
RSCI (Russian Science Citator Index), Index Copernicus (7.14)*

Львів – 2014
Lviv – 2014

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)
Ж.І. Возіанова (Київ)
О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар, Львів)
І.С. Гайдаш (Луганськ)
О.А. Голубовська (Київ)
Р.Ю. Грицко (Львів)
Б.С. Зіменковський (Львів)
О.М. Зінчук (Львів)
В.В. Колдунов (Дніпропетровськ)
В.Ф. Марієвський (Київ)
Г.А. Мартинюк (Рівне)
Л.В. Мороз (Вінниця)
А.І. Мостюк (Львів)
Є.В. Нікітін (Одеса)
Є.Я. Склярів (Львів)
І.М. Шевчук (Івано-Франківськ)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

М.А. Андрейчин (Тернопіль)
І.А. Боброва (Київ)
К.І. Бодня (Харків)
Н.О. Виноград (Львів)
Н.Б. Губергриц (Донецьк)
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ)
Г.М. Дубинська (Полтава)
І.Л. Кляритська (Сімферополь)
Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)
Ю.І. Мазур (Львів)
В.П. Малий (Харків)
М.І. Михайлов (Москва, Росія)
М.С. Регеда (Львів)
К.Л. Сервецький (Одеса)
С.І. Ткачук (Львів)
С.М. Федоренко (Львів)
С.В. Федорченко (Київ)
Н.В. Харченко (Київ)
В.В. Чоп'як (Львів)

Рекомендовано до видання Вченою радою
ЛНМУ імені Данила Галицького
(протокол №3-ВР від 23.04.2014 р.)
Здано на складання 24.04.14
Підписано до друку 30.04.14
Папір офсетний. Друк офсетний.
Наклад 500 прим.

Заснований у 2008 р.

Виходить щоквартально.

ISSN 2070-8904

Розповсюдження журналу через редакцію.

Свідцтво про державну реєстрацію

Серія КВ № І3915-2888Р


Відповідно до постанови ВАК України від 26 травня 2010 №1-05/4 журнал «Гепатологія» внесено до переліку фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини.

Засновники і видавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Благодійний фонд «Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна».

Адреса редакції:

Кафедра інфекційних хвороб ЛНМУ імені Д. Галицького,
м. Львів, 79010, вул. Пекарська, 54.
тел./факс: (032) 276-92-20
e-mail: hepatology@i.ua
www.hepatology.org.ua
 [facebook.com/Gepatologia](https://www.facebook.com/Gepatologia)
Зав. редакцією А.М. Задорожний

Друк:

ФОП М.П. Осифляк

e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Літературний редактор:

Ольга Дорошенко

Технічний редактор:

Тарас Захарків

Матеріали друкуються українською та російською мовами.

Рукопис рецензується.

Редколегія залишає за собою право редагування.

За вірогідність інформації та реклами відповідають автори та рекламодавці.

У разі передруку – обов'язкове посилання на журнал.

EDITOR-IN-CHIEF

B.A. Herasun

EDITORIAL BOARD

V.I. Vdovychenko (Lviv)
Zh.I. Vozianova (Kyiv)
O.B. Vorozhbyt (executive secretary, Lviv)
I.S. Haidash (Luhansk)
O.A. Holubovska (Kyiv)
R.Yu. Hrytsko (Lviv)
B.S. Zimenkovskiy (Lviv)
O.M. Zinchuk (Lviv)
V.V. Koldunov (Dnipropetrovsk)
V.F. Marievskiy (Kyiv)
H.A. Martynjuk (Rivne)
L.V. Moroz (Vinnytsya)
A.I. Mostjuk (Lviv)
Ye. V. Nikitin (Odessa)
Ye.Ya. Sklyarov (Lviv)
I.M. Shevchuk (Ivano-Frankivsk)

EDITORIAL COUNCIL

M.A. Andreichyn (Ternopil)
I.A. Bobrova (Kyiv)
K.I. Bodnya (Kharkiv)
N.O. Vynograd (Lviv)
N. B. Huberhrits (Donetsk)
B.M. Dykyi (Ivano-Frankivsk)
H.M. Dubynska (Poltava)
I.L. Klyarytska (Simferopol)
T.N. Lopatkina (Moscow, Russia)
Yu.I. Mazur (Lviv)
V.P. Malyi (Kharkiv)
M.I. Myhailov (Moscow, Russia)
M.S. Reheda (Lviv)
K.L. Servetskiy (Odessa)
S.I. Tkachuk (Lviv)
S.M. Fedorenko (Lviv)
S.V. Fedorchenko (Kyiv)
N.V. Harchenko (Kyiv)
V.V. Chopyak (Lviv)

Recommended for publication by Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Offset paper. Offset printing.
Number of copies printed 500.

Founded in 2008.

Quarterly edition.

ISSN 2070-8904

Distribution of the journal at editorial office.

Certificate of state registration

Series KB № 13915-2888P


According to decree of Higher Attestation Commission of Ukraine from 26 May 2010 №1-05/4 journal "Gepatologia" was included into the list of professional editions in Ukraine, where results of dissertation research for obtaining degrees of Doctor and Candidate in Medicine can be published.

Founders and editor:

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Charitable Foundation "Anti-Hepatic Centre named after S.P. Botkin"

Address of editorial office:

Department of infectious diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Lviv city, 79010, 54 Pekarska Street
Tel/fax: (032) 276-92-20
e-mail: hepatology@i.ua
www.hepatology.org.ua
 [facebook.com/Gepatologia](https://www.facebook.com/Gepatologia)
Director of editorial office
A.M. Zadorozhnyi

Print:

Physical Enterprise M.P. Osyflyak
e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Copy editor:

Olga Doroshenko

Technical editor:

Taras Zaharkiv

Materials are published in Ukrainian and Russian languages.

Manuscript is reviewed.

Editorial board may edit materials submitted. Authors and advertisers are responsible for accuracy of information and advertisements submitted.

Reprinting is allowed with compulsory reference to the journal.

ЗМІСТ

Актуальна проблема

О.М. Радченко, О.О. Зімба

Ураження печінки при ревматичних хворобах 6

Огляди та лекції

Р.Ю. Грицко, А.М. Задорожний, О.Б. Герасун, О.Р. Піняжко,

О.Л. Іванків, А.Я. Орфін, І.Л. Дячок, С.І. Мироненко

Гепатотоксичність ліків 17

Оригінальні дослідження

Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, Н.В. Верба

Клініко-патогенетичне значення стану перекисного окислення ліпідів та ферментативної антиоксидантної системи у хворих на гострий гепатит В 29

І.В. Гомоляко, В.І. Янченко, І.О. Швадчин, Н.Є. Клочкова

Співставлення морфологічних і біохімічних характеристик хворих на хронічний гепатит С 42

В.І. Пирогов, Л.І. Голота, О.Ю. Голота

Особливості перебігу внутрішньопечінкового холестазу вагітних 53

Н.О. Виноград, Н.І. Скальська

Гепатологічні прояви у хворих на гостру КУ-гарячку 60

В.М. Козько, О.М. Винокурова, Г.О. Соломенник,

О.І. Могиленець, С.І. Заблоцька, М.С. Мелікідзе

Особливості обміну поліенових жирних кислот та ейкозаноїдів у хворих на гепатит В та його наслідки 67

Л.О Кондратюк

Вивчення можливого впливу деяких факторів на розвиток кріоглобулінемічного синдрому у хворих на хронічний гепатит С 73

РЕФЕРАТИ 80

CONTENTS

Review articles

O.M. Radchenko, O.O. Zimba

Hepatic manifestation of rheumatic disease 6

Reviews and lectures

R.Yu. Hrytsko, A.M. Zadorozhnyi, A.B. Herasun, O.R. Pinyazko,

O.L. Ivankiv, A.Ya. Orfin, I.L. Dyachok, S.I. Myronenko

Drug hepatotoxicity 17

Original researches

E.V. Nikitin, K.L. Servetsky, N.V. Verba

**Clinical significance of pathogenetic lipid peroxidation condition
and enzymatic antioxidant system in patients with acute hepatitis B 29**

I. Gomolyako, V. Yanchenko, I. Shvadchin, N. Klotchkova

**Comparison of morphological and biochemical characteristics
of the patients with ChHC 42**

V.I. Pyrohova, L.I. Holota, O.Y. Holota

Peculiarities of intrahepatic cholestasis in pregnant women 53

N.A. Vynograd, N.I. Skalska

Hepatitis signs in patients with acute Q-fever 60

V.M. Kozko, O.M. Vinokurova, G.O. Solomennyk,

O.I. Mohylenets, S.I. Zablotska, M.S. Melikidze

**Exchange of polyenoic fatty acids and eukozanoids in patients
with hepatitis B and its consequences 67**

L. Kondratiuk

**Investigation of influence of some factors on the development of
cryoglobulinemic syndrome in patients with chronic hepatitis C 73**

ABSTRACTS 80

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

УДК [616.36-02: 616-002.77]

УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБАХ

О.М. Радченко, О.О. Зімба

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: хвороби печінки, ревматичні хвороби, гепатотоксичні ліки.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ

Е.М. Радченко, Е.А. Зимба

В статье проводится обзор структурно-функциональных изменений печени при системной красной волчанке, системной склеродермии, синдроме Шегрена, узелковом полиартериите, криоглобулинемическом васкулите и описаны результаты секционных наблюдений 11 случаев гранулематоза Вегенера с анализом состояния сосудов печени. Также приведены рекомендации по мониторингу гепатотоксичности лекарств, используемых в ревматологии. Акцентируется внимание на возможность активации хронических вирусных гепатитов на фоне приема иммуносупрессивных препаратов.

Ключевые слова: болезни печени, ревматические болезни, гепатотоксические лекарства.

HEPATIC MANIFESTATIONS OF RHEUMATIC DISEASE

O.M. Radchenko, O.O. Zimba

The hepatic manifestations of the rheumatic diseases are not well described. The frequency, significance and the specific hepatic pathology varies with each rheumatic illness. It is important to be aware of, and monitor for dysfunction of the liver not only as a result of pharmacotherapy but also as a primary disorder associated with rheumatic disease. This article reviews the spectrum of liver-related abnormalities associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, Sjogren's syndrome, polyarteritis nodosa, *cryoglobulinemic vasculitis*. We also report analysis of histopathological liver changes of 11 fatal cases of Wegener's granulomatosis. Hepatotoxicity related to commonly prescribed medications is discussed. This essay also describes the guidelines for hepatotoxicity monitoring in the rheumatology. Impact of immunosuppressive agents on underlying viral infections, particularly viral hepatitis, is important.

Key words: liver abnormalities, rheumatic diseases, *hepatotoxic drugs*.

Вступ. Яскрава клінічна симптоматика ураження печінки при ревматичних хворобах зустрічається рідко. У більшості випадків переважають субклінічні прояви з відсутністю або помірно вираженим підвищенням активності печінкових ферментів. Не дивлячись на це, клініцисти повинні бути поінформовані про ураження печінки, оскільки можливі тяжкі клінічні випадки з фюльмінантним перебігом. Моніторинг за станом печінки у ревматологічних хворих необхідний для виявлення медикаментозного її ураження, а також первинної патології, що асоційована з ревматичною хворобою. З метою висвітлення даного питання проведено огляд літератури та наведено результати власних спостережень.

Етіологія уражень печінки при ревматичних хворобах є мультифакторною. Найчастіше при системних васкулітах (вузликовому поліартеріїті (ВП) та криоглобулінемічному васкуліті (КВ) зустрічаються вірусні гепатити В та С. Питання про первинність ураження залишається дискусійним, оскільки доведена роль вірусу гепатиту В (HBV) як етіологічного стимулу вузликового поліартеріїту, а вірусу гепатиту С (HCV) – криоглобулінемічного васкуліту [1-6]. Причинами ураження печінки при ревматичних хворобах також є ксенобіотики, передусім, гепатотоксичні медикаменти. Класичним прикладом є метотрексат – стандарт лікування ревматоїдного артриту, найбільш частою побічною дією якого є токсичний гепатит з синдромом цитолізу. Тривале

застосування метотрексату та інших цитостатиків призводить до пресинусоїдального фіброзу та портальної гіпертензії [7, 8].

При ревматичних хворобах морфологічні зміни печінки є неспецифічними. Можливий розвиток наступних змін: а) дистрофія та внутрішньоклітинні включення в гепатоцитах (найчастіше стеатогепатоз); б) апоптоз і некроз гепатоцитів; в) запалення (гепатит); г) регенерація гепатоцитів; д) фіброз і цироз; е) васкуліт [9]. Особливим патоморфологічним варіантом ураження печінки при ревматичних хворобах є *вузлова регенераторна гіперплазія печінки (ВРГП)*, що характеризується дифузною печінковою мікронодулярною трансформацією без супутнього фіброзу [10]. Причиною появи вузлів є облітерація дрібних гілок ворітної вени на рівні ацинусів з наступною їх атрофією. При цьому сусідні ацинуси, кровопостачання яких не порушено, підлягають компенсаторній вузловій гіперплазії. ВРГП є однією з причин портальної гіпертензії, не асоційованою з цирозом печінки. Описані випадки виникнення ВРГП у хворих на ревматоїдний артрит [11], системний червоний вовчак [12], антифосфоліпідний синдром [13] та внаслідок вживання імуносупресивних ліків, зокрема азатіоприну [10].

Системний червоний вовчак (СЧВ) нерідко супроводжується ураженням печінки. Гепатомегалія спостерігається у 10-31% хворих на СЧВ, а при автопсії виявляється приблизно в 50% випадків [15]. У 25-50% хворих спостерігаються зміни печінкових

функціональних тестів [16]. При цьому збільшення активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та лужної фосфатази (ЛФ) рідко перевищує норму більше, ніж у 2-3 рази. Найбільш поширеною причиною цього є тривале застосування стероїдних та нестероїдних протизапальних препаратів; цитостатиків; амінохінолінів; антибіотиків; вальпроєвої кислоти, саліцилатів [17,18]. У 10% хворих проявом СЧВ є автоімунний гепатит (АГ) [17].

Існує три типи АГ. У 70-80% хворих на люпоїдний АГ виявляють антинуклеарні антитіла - маркери СЧВ: антитіла до двоспіральної ДНК, антигена Sm, рибосомального протеїну, антигена SS-A60 [19]. При АГ можливий розвиток антифосфоліпідного синдрому, що зустрічається у частини хворих на СЧВ [20]. Очевидно, випадки поєднання АГ та СЧВ необхідно трактувати як «перехресний» (overlap) синдром [21, 22]. Індекс активності СЧВ BILAG 2004 (модифікований за Chee Seng Yee et al., 2009) включає оцінку наявності вовчакового гепатиту, діагностичними критеріями якого є підвищення рівня трансаміназ більше, ніж у два рази; відсутність антитіл, специфічних для автоімунного гепатиту (антитіл IgG до розчинного антигена печінки), виключення медикамент-індукованого або вірусного гепатиту, ознаки активного гепатиту при біопсії (глобулярний гепатит без ознак некрозу) [23]. Інші форми ураження печінки при СЧВ включають тромботичні ускладнення (синдром Бада-Кіарі) внаслідок антифосфоліпідного

синдрому [15, 24], ВРГП [12]. Описані рідкі випадки васкуліту печінки з виникненням інфарктів та спонтанних розривів органа з картиною гострого живота [17].

Системна склеродермія (СС) зрідка втягує печінку у патологічний процес, однак описані випадки поєднання СС з первинним біліарним цирозом (ПБЦ), при чому їх частота коливається у широких межах. S. Assassi та співавт. (2009) діагностували ПБЦ у 2% з 817 хворих на СС [25]. За іншими даними, СС зустрічається найчастіше при ПБЦ, порівняно з іншими ревматичними хворобами - у 8% пацієнтів.[26]. Проте С. Corpechot та співавт. (2010) вважають, що частота СС при ПБЦ не відрізняється від популяційних показників [27]. Підґрунтям для поєднання СС з ПБЦ є висока частота виявлення антицентромерних антитіл у хворих на ПБЦ (9-30%) та антимітохондріальних антитіл (АМА) у пацієнтів з СС (до 25%) [25]. З іншого боку, при ПБЦ спостерігаються 19,4% АМА-негативних випадків, асоційованих з СС [29]. ПБЦ частіше зустрічається при обмежених варіантах СС, зокрема, у випадках CREST-синдрому [30]. Поєднання СС з ПБЦ характеризується повільнішим прогресуванням ураження печінки порівняно з ізольованим ПБЦ [28]. Описані випадки поєднання СС та АГ, що пропонується трактувати як різновид overlap-синдрому. При цьому симптоми АГ можуть передувати клінічній маніфестації СС. На думку дослідників, необхідно проводити скринінг СС у всіх хворих на АГ шляхом визначен-

ня антицентромерних антитіл та капіляроскопії нігтьового ложа [31].

Синдром Шегрена (СШ), первинний та вторинний, може супроводжуватись ураженням печінки. За даними M.J. Kaplan (2002), у 49,1% хворих на СШ спостерігалися зміни функціональних печінкових тестів [32], які у 65,5% випадків були постійними. Також хворі на СШ зі зміненими функціональними печінковими тестами частіше мали ураження легенів, нирок та гематологічні зміни [32]. При СШ описаний підвищений ризик виникнення ПБЦ [27]. Мішенню для автоімунного запалення в обох випадках є епітеліальні клітини. Обидві хвороби характеризуються прогресивною імуноопосередкованою деструкцією епітеліальної тканини слинних, слізних залоз та внутрішньопечінкових жовчних протоків з розвитком автоімунного епітеліту [33]. Деякі дослідники розглядають СШ та ПБЦ як клінічні фенотипи одної хвороби [33]. Дискутабельним залишається питання ролі вірусу гепатиту С в етіопатогенезі СШ.

Розповсюдженість СШ серед хворих на хронічний гепатит С (ХГС) є істотно вищою, ніж у пацієнтів з гепатитом В (ХГВ) [34], досягає 14-19%. Деякі дослідники розглядають HCV як етіологічний стимул та пропонують діагноз «вторинний СШ, асоційований з HCV» [35]. Аналіз 137 випадків поєднання СШ з ХГС виявив наявність імунологічних та клінічних особливостей такої асоціації [35]. Зокрема, у 58% хворих спостерігався системний процес: артрит (44%), васкуліт (20%), нейропатія (16%). Головними імуноло-

гічними ознаками були антинуклеарні антитіла (65%), гіпокомплементемія (51%), кріоглобулінемія (50%).

Системні васкуліти. При *кріоглобулінемічному васкуліті* (КВ) найчастішою формою ураження печінки є хронічний гепатит С, що підтверджено виявленням в абсолютній більшості хворих anti-HCV та RNA HCV [6, 36]. При ХГС описані тяжкі форми КВ з некротичними змінами шкіри та/або гломерулонефритом [6,36]. У випадках КВ, асоційованого з ХГС, тривала терапія глюкокортикоїдами та цитостатиками призводить до посилення реплікації вірусу, інтенсифікації запального процесу, а противірусна терапія забезпечує пригнічення або припинення репродукції HCV і може сприяти повному одужанню пацієнта від васкуліту [6, 36]. Виникнення КВ можливе й при ХГВ, проте рідше (6-7%) та у легшій формі. За даними Б.А. Герасуна (2012), КВ виникає найчастіше при HBeAg-негативних формах ХГВ [6, 36]. Клінічними особливостями КВ при ХГВ є шкірні зміни, особливо нижніх кінцівок, акроціаноз, поліартралгії, помірно виражена сенсорна полінейропатія (оніміння нижніх кінцівок, парестезія), ураження нирок та підвищена чутливість до холоду (синдром термоампутації) [6, 36].

Давно відомий і підтверджений численними дослідженнями зв'язок *вузликового поліартеріїту* (ВП) з вірусним гепатитом. Так, у Франції 25-30% випадків ВП були асоційовані з вірусним гепатитом В й усі пацієнти були носіями HBsAg [2]. У 1990 р. Американська колегія ревматологів

включила наявність HBsAg як діагностичний критерій ВП [3]. Пропонують також виділити окрему клінічну форму ВП, асоційовану з вірусним гепатитом В [4]. Для її лікування потрібно застосовувати противірусні препарати та уникати терапії глюкокортикоїдами та цитостатиками [4]. Зменшення захворюваності на ВП в останні роки деякі автори пов'язують з імунізацією населення проти вірусного гепатиту В [1].

Менш відомі ушкодження печінки при **гранульоматозі Вегенера** (ГВ). Описані лише окремі випадки неспецифічного гострого лобулярного гепатиту [37], нетравматичної субкапсулярної гематоми печінки внаслідок розриву аневризми печінкової артерії [38]. Нами проведено ретроспективний аналіз 11 секційних спостережень ГВ (Львівський інститут клінічної патології) з оцінкою патоморфологічних змін у печінкових судинах, 8 чоловіків та 3 жінок віком 16-74 роки. Тривалість хвороби становила від одного місяця до чотирьох років, перебіг був гострим у чотирьох, підгострим – у двох та хронічним – у п'яти пацієнтів. У всіх випадках виявлені зміни ангіоархітектоніки печінки. Спостерігалось ураження міжчасточкових артерій, вен та внутрішньочасточкових синусоїдальних судин. Судинні стінки були набряклі, розрихлені, гомогенізовані, з явищами плазморагії та фібриноїдного некрозу. У ряді спостережень виявлені тромби. Ексудативно-деструктивні зміни супроводжувались проліферативною реакцією. Интраваскулярно та позасудинно по ходу пор-

тальних трактів розросталась некротизуюча грануляційна тканина, яка включала лімфоцити, гістіоцити, плазмоцити, нейтрофільні та еозинофільні лейкоцити. Особливістю гранульоми у печінці була відсутність типових для ГВ гігантських багатоядерних клітин. Також у судинах виявлялась проліферація ендотелію з циркулярною гіперплазією інтими, периваскулярний склероз. Склероз і гіаліноз в дрібних артеріях та артеріолах призводили до значного звуження судинного просвіту, аж до повної облітерації.

Найбільш тяжке ураження виявлено в одному випадку у вигляді жирової дистрофії з множинними некрозами печінки. Гепатаргія виникла у фіналі чотирирічного перебігу ГВ у тридцятирічного чоловіка на фоні розгорнутої клінічної картини з ураженням легень та нирок, легенево-серцевої та ниркової недостатності. Даний випадок не є типовим для ГВ, що спонукало до пошуку причин такого ураження печінки. Виявилось, що пацієнт приймав велику кількість медикаментів: антибіотики (стрептоміцин, левоміцетин, еритроміцин, мономіцин), глюкокортикоїди (преднізолон) та нестероїдні протизапальні препарати (аспірин). Кожен з них окремо або у поєднанні міг зумовити токсичне ураження печінки з виникненням некрозу паренхіми.

Вакцинація від вірусних гепатитів при ревматичних хворобах є проблемою, оскільки багато лікарів розглядають автоімунні хвороби як протипоказ до проведення щеплень. Після вакцинації від вірусного гепатиту В

описані випадки розвитку ревматоїдного артриту, СЧВ, реактивного артриту [39], ВП [40]. У 2011 р. Європейська антиревматична ліга (EULAR) опублікувала рекомендації з вакцинації хворих на автоімунні хвороби [41]. Вакцинація проти гепатиту А і/або В показана хворим на автоімунні хвороби тільки при підвищеному ризику зараження, за відсутності у пацієнта протективного рівня антитіл до них. Вакцинацію рекомендують проводити у неактивну фазу хвороби, до призначення генно-інженерних біологічних препаратів (антагоністів фактору некрозу пухлин- α , моноклональних антитіл до CD20, до рецептора ІІ-6 тощо). Якщо таке лікування вже проводиться, то вакцинацію необхідно виконати, як мінімум, через 6 місяців після його початку, але не менше ніж за 4 тижні до наступного курсу. Експерти EULAR вважають можливим призначення вакцинації на фоні застосування базових протизапальних препаратів (метотрексату, циклофосфаміду, левуфлонаміду тощо).

Вплив на печінку медикаментів, що застосовуються для лікування ревматичних хвороб, не підлягає сумніву. *Антагоністи фактору некрозу пухлин- α* (ФНП- α) (інфліксімаб, адаліумаб, етанерцепт) викликають підвищення ризику розвитку інфекційних ускладнень [5, 42]. При хронічному гепатиті В можливою є активація НВV на фоні лікування антагоністами ФНП- α . Тому перед лікуванням необхідно провести обстеження функціонального стану печінки та діагностику маркерів реплікації НВV, а також

проводити динамічне спостереження під час лікування і щонайменше впродовж кількох місяців після його завершення. Даних щодо ефективності застосування протівірусних препаратів у хворих, що отримують антагоністи ФНП- α , є недостатньо. Рецидив НВV є показом до припинення лікування антагоністами ФНП- α та початку протівірусної терапії [42]. Часто побічною дією антагоністів ФНП- α є підвищення активності печінкових амінотрансфераз, що у більшості випадків перебігає безсимптомно, рідко перевищує п'ятикратне значення та є транзиторним. При цьому зменшення або повернення їх до вихідного рівня відбувається незалежно від того, продовжується чи припиняється лікування антагоністами ФНП- α . Випадки розвитку гепатиту, жовтяниці, печінкової недостатності на фоні застосування антагоністів ФНП- α є поодинокими без чітких причинно-наслідкових зв'язків [42]. *Моноклональні антитіла до рецептора ІІ-6* (тоцилізумаб) слід обережно призначати хворим на ХГВ та ХГС у зв'язку з потенційною можливістю активації вірусної інфекції [5]. *Моноклональні антитіла до CD20* (В-клітинна терапія, ритуксімаб) протипоказані при ХГВ, оскільки часто побічною дією є реактивація НВV, фульмінантний гепатит з летальними наслідками [5].

Базисні протизапальні препарати (метотрексат, циклофосфамід, левфлуномід, азатіоприн, сульфасалазин) мають негативний вплив на структурно-функціональний стан печінки (табл.1).

Гепатотоксичність базисних протизапальних препаратів [5, 7, 8, 43, 45]

Препарат	Дія на печінку	АЛТ, АСТ, ЛФ, білірубін
Метотрексат	Дуже часто – підвищення активності печінкових трансаміназ, неалкогольний стеатогепатит; іноді – перипортальний фіброз, цироз печінки; портальна гіпертензія; пухлини	щотижня до досягнення стабільної дози, потім – щомісяця
Циклофосфамід	Дуже часто – підвищення активності печінкових трансаміназ; іноді фіброз, цироз печінки; венооклюзійна хвороба, з ушкодженням дрібних печінкових вен III зони ацинуса, що особливо чутливі до токсичних агентів	кожні 6 тижнів
Азатиоприн	Часто – підвищення активності печінкових трансаміназ, особливо ЛФ. Можливий розвиток гепатоканалікулярного холестазу (холестатичний гепатит); рідко – фіброз, цироз печінки; дилатація синусоїдів, аневризмоподібне розширення синусів з перисинусоїдальним фіброзом	кожні 6 тижнів
Левфлуномід	Часто – підвищення активності печінкових трансаміназ (особливо АЛТ, рідко ГГТП та ЛФ), гіпербілірубінемія; рідко – гепатит, жовтяниця/холестаза; дуже рідко – печінкова недостатність	кожні 2 тижні протягом перших 6 місяців, потім – 1 раз в 6-8 тижнів
Сульфасалазин	Часто – підвищення активності печінкових трансаміназ	кожні 6 тижнів

Усі *цитостатики* є протипоказаними при вираженому порушенні функцій печінки. Під час лікування ними обов'язковим є моніторинг активності печінкових трансаміназ, ЛФ та білірубину. Збільшення рівня трансаміназ у 3 рази та більше є ознакою токсичного ураження печінки. Зниження печінкових ферментів на 50% від вихідного рівня через тиждень після відміни препаратів свідчить на користь медикаментозного ураження [7,8]. Важливим є виявлення зв'язку клініко-лабораторних синдромів з початком застосування ліків: поява змін функціональних печінкових тестів від 5 до 90 днів від початку терапії вказує на користь медикаментозного гепатиту [8].

Глюкокортикоїди слід обережно призначати при супутніх вірусних гепатитах, оскільки вони здатні збільшувати вірусне навантаження, що асоціюється з ризиком швидкого розвитку цирозу печінки та печінкової недостатності [5].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) мають потенційну гепатотоксичну дію, яка є дозозалежною, обумовлена перевищенням можливостей печінки в детоксикації ксенобіотиків та пов'язана з ідіосинкратичними реакціями, які неможливо передбачити. Тому при тривалому лікуванні НПЗП обов'язковим є контроль печінкових функціональних проб, особливо в перші 6 місяців [5]. Транзиторне підвищення

активності печінкових ферментів описане у 1-5% хворих, що регулярно приймають НПЗП [5]. Тяжкі медикamentозні ураження печінки зустрічаються рідко, пов'язані з індивідуальною чутливістю (ідіосинкразія). Ідіосинкратичні медикамент-індуковані ураження печінки, обумовлені НПЗП, амоксицилін/клавулоновою кислотою та ізоніазидом були причинами 11% випадків гострої печінкової недостатності у США [43]. Додатковими факторами ризику були: жіноча стать, літній вік, хвороби печінки та нирок; застосування одночасно декількох НПЗП, високі дози, тривалий і неконтрольований прийом; гіпоальбумінемія, вживання алкоголю [43].

Дискусії викликає застосування ацетамінофену (парацетамол) – препарату першого ряду для зменшення болю при остеоартрозі, особливо у хворих з непостійним болем помірної інтенсивності та без виражених ознак запалення [5]. У 2014 р. з'явилися нові рекомендації FDA (Американського управління по контролю якості харчових продуктів та ліків) щодо безпечних доз парацетамолу, у зв'язку з гепатотоксичною дією за якими заборонені ліки, до складу яких входить більше 325 мг парацетамолу [44]. Проте в Україні переважна більшість комбінованих ліків, до складу яких входить парацетамол, містить 500-750 мг, а дозволена максимальна разова доза становить 1000 мг.

В останні роки в медичній літературі з'являлись повідомлення про випадки тяжких ускладнень печінки

при вживанні німесуліді [45], що викликало його заборону у США, Індії, Фінляндії, Іспанії, Великобританії, Данії. Проте, за даними деяких клінічних та епідеміологічних досліджень, гепатотоксичність німесуліді не перевищує аналогічно диклофенаку та ібупрофену [46]. Так, в Італії, де німесулід є найбільш широко вживаним НПЗП, обстеження близько 400 тисяч пацієнтів асоціювалось у більшій мірі з іншими НПЗП (диклофенаком 39,2; ібупрофеном 44,6), ніж з німесулідом (35,3) [46]. З 2008 р. в Україні дозволено застосування препаратів німесуліді з оновленими інструкціями до вживання [47].

Висновок. Печінка часто залучається у патологічний процес при системному червоному вовчаку, системній склеродермії, синдромі Шегрена, системних васкулітах. Моніторинг структурно-функціонального стану печінки повинен завжди бути у фокусі уваги. Етіологія, патогенез, клінічна картина патології печінки при ревматичних хворобах різноманітні. Найбільш поширеними є автоімунні порушення (автоімунний гепатит, первинний біліарний цироз), медикаментозний та вірусний гепатити. Для клінічної картини типовим є помірне транзиторне збільшення активності печінкових ферментів, гепатомегалія. Визначення маркерів вірусних гепатитів є вкрай необхідним перед призначенням імуносупресивної терапії у зв'язку з високим ризиком активації інфекції. Ревматична хвороба не є протипоказом до щеплення від вірусних гепатитів.

Література

1. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients / L. Guillevin, A. Mahr, P. Callard [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2005. – Vol. 84. – P. 313–322.
2. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients / L. Guillevin, F. Lhote, P. Cohen [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 1995. – Vol. 74. – P. 238–253.
3. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction / G. Hunder, W. Arend, D. Bloch [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 33. – P. 1065–1117.
4. Трепо С. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis / С. Трепо, L. Guillevin // *J. Autoimmun.* – 2001. – Vol. 16. – P. 269–274.
5. Національний підручник з ревматології / за ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. – К.: Моріон, 2013 – 672 с.
6. Герасун Б.А. Ревматологічні аспекти гепатитів В та С / Б.А. Герасун, О.М. Зінчук, О.Б. Герасун, Р.Ю. Грицко // *Гепатологія*. – 2012. – №3. – С.13–23.
7. Казюлин А.Н. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике / А.Н. Казюлин // *Медицинский совет*. – 2012. – №9. – С. 12–17.
8. Кляритская И.Л. Гепатотоксичность в онкологии / И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова // *Новости медицины и фармации* – 2010. – №323.–С. 30–34.
9. Selmi C. Liver involvement in subjects with rheumatic disease / С. Selmi, M. de Santis, M. E. Gershwin // *Arthritis Research & Therapy*. – 2011. – Vol. 13. – P. 226–231.
10. Hartleb M. Nodular regenerative hyperplasia: Evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension/ M. Hartleb, K. Gutkowski, P. Milkiewicz // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1400–1409.
11. Nodular Regenerative Hyperplasia of Liver-A Rare Cause of Portal Hypertension in Patients of Rheumatoid Arthritis / A. Agasti, P. Jignesh, C. Vashistha [et al.] // *JAPI*.– 2011. – Vol. 59. – P. 589–591.
12. Nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with systemic lupus erythematosus: three cases / V. Leung, T. Loke, I. Luk [et al.] // *Hong Kong Med. J.* – 2009. – Vol. 15. – P. 139–142.
13. Uthman I. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome / I. Uthman, M. Khamashta // *Rheumatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 1641–1647.
14. Al-Mukhaizeem K. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an under-recognized cause of portal hypertension in hematological disorders/ K. Al-Mukhaizeem, A. Rosenberg, A. Sherker // *Am. J. Hematol.* – 2004. – Vol. 75. – P. 225–230.
15. Дядык А.И. Системная красная волчанка / А.И. Дядык, А.Э. Багрий. – Донецк: издательство КП «Регион», 2003. – 464 с.
16. Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus / B. Hoek // *Neth. J. Med.* – 1996. – Vol. 48. – P. 244–253.
17. Ebert E. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus / E. Ebert, K. Hagspiel // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2011 – Vol. 45. – P.436–441.
18. Liver enzyme abnormalities in systemic lupus erythematosus: a focus on toxic hepatitis / M. Her, Y. Lee, E. Jung [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2011. – Vol. 31. – P. 79–84.
19. Юшук Н.Д. Аутоиммунный гепатит. Варианты клинического течения. Принципы лечения / Н.Д. Юшук, С.Л. Максимов // *Лечащий врач*. – 1998. – №5. – С.44–47.
20. Федорченко С.В. Антифосфолипидный синдром в дебюте клинических проявлений хронического аутоиммунного гепатита I типа / С.В. Федорченко, Т.Л. Мартынович, Ж.Б. Клименко // *Терапевтический архив*. – 2009. – №11. – С.1–16.
21. Koshy J.M. Autoimmune hepatitis–SLE overlap syndrome / J.M. Koshy, M. John // *Assoc. Physicians India*. – 2012. – Vol. 60. – P. 59–60.

22. Schulz S.W. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a survey of the literature/ S.W. Schulz, C.T. Derk // *The Open Autoimmunity Journal*. – 2009. – Vol. 1. – P.10–26.
23. Системная красная волчанка. Современные критерии диагноза, мониторинг активности и рекомендации по терапии / под редакцией Е.Л. Насонова. – К.: Морион, 2013. – 48 с.
24. Systemic lupus erythematosus fifth edition / R. Lahita, G. Tsokos, J. Buyon, T. Koike [et al.]. – USA: Elsevier, 2011. – 1109 p.
25. Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients / S. Assassi, M. J. Fritzler, F. C. Arnett [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2009. – Vol. 36. – P. 2250–2256.
26. Watt F.E. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study / F.E. Watt, O.F.W. James, D.E.J. Jones // *QJM*. – 2004. – Vol. 97. – P. 397–406.
27. Corpechot C. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis / C. Corpechot, Y. Chrétien, O. Chazouillères, R. Poupon // *Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol.53 – P. 162–169.
28. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis / C. Rigamonti, L. M. Shand, M. Feudjo [et al.] // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P. 388–394.
29. Fumio Sakauchi Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid / Fumio Sakauchi, Mitsuru Mori, Mikio Zeniya, Gotaro Toda // *Journal of Epidemiology*. – 2006. – Vol. 16. – P. 30–34.
30. Hiromasa Ohira Pathophysiology and recent findings of primary biliary cirrhosis complicated by systemic sclerosis / Hiromasa Ohira, Hiroshi Watanabe // *Hepatology Research*. – 2014. – Vol. 44. – P. 377–383.
31. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome? / I. Marie, H. Levesque, J. L. Tranvouez [et al.] // *Rheumatology*. – 2001. – Vol. 40. – P. 102–106.
32. Kaplan M. The liver is a common non-exocrine target in primary Sjögren's syndrome: A retrospective review / M. Kaplan, R. Ike // *BMC Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 2. – P. 21.
33. Selmi C. Primary biliary cirrhosis and Sjogren's syndrome: Autoimmune epithelitis / C. Selmi, P.L. Meroni, M.E. Gershwin // *J. Autoimmun.* – 2012. – Vol. 39. – P. 34–42.
34. Incidence of Sjögren's syndrome in Japanese patients with hepatitis C virus infection / Y. Nagao, S. Hanada, S. Shishido [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 258–266.
35. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases / M. Ramos-Casals, V. Loustaud-Ratti, S. De Vita [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2005. – Vol. 84. – P. 81–90.
36. Герасун Б. Вірусний гепатит В / Б. Герасун. – Львів: ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2009. – 260 с.
37. Goritsas C. Hepatic involvement in Wegener's granulomatosis: a case report / C. Goritsas, N. P. Paissios, R. Trigidou, J. Delladetsima // *Journal of Medical Case Reports*. – 2010. – Vol. 4. – P. 9–14.
38. Doganay S. Nontraumatic hepatic hematoma caused by Wegener's granulomatosis: an unusual cause of abdominal pain / S. Doganay, E. Kocakoc, M. Balaban // *Journal of New Zealand Medical Association*. – 2010. – Vol. 123. – P. 56–60.
39. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination / J.F. Maillefert, J. Sibilia, E. Toussirot [et al.] // *Rheumatology*. – 1999. – Vol. 38. – P. 978–983.
40. Carvalho J. Systemic polyarteritis nodosa following hepatitis B vaccination / J. Carvalho, R. Pereira, Y. Shoenfeld // *Eur. J. Intern. Med.* – 2008. – Vol.19. – P. 575–578.
41. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / S. Assen, N. Agmon-Levin, O. Elkayam [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol.70. – P. 414–422.
42. Застосування антагоністів фактора некрозу пухлин в лікуванні хворих на ревматичні захворювання суглобів (ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит, псоріатична

артропатія). Методичні рекомендації / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба, О.П. Борткевич [та співавт.]. – Київ: ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско» АМН України, 2008 – 40 с.

43. Leise M. Drug-induced liver injury / M. Leise, J. Poterucha, J. Talwalkar // *Mayo Clin. Proc.* – 2014. – Vol. 89. – P. 95–106.

44. Mitka M. FDA asks physicians to stop prescribing high-dose acetaminophen products / M. Mitka // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311. – P. 563.

45. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America. An analysis of published reports / N. Hernández, F. Bessone, A. Sánchez [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2014. – Vol. 13. – P. 231-239.

46. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs / G. Traversa, C. Bianchi, R. Da Cas [et al.] // *BMJ.* – 2003– Vol. 327. – P. 18–22.

47. Шуба Н.М. Гепатотоксичність НПВП: существует ли реальная угроза? / Н.М. Шуба, Т.Д. Воронкова // *Український ревматологічний журнал.* – 2009. – №1. – С. 33–39.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

УДК 615.2/.3:616.36].099

ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ ЛІКІВ

Р.Ю. Грицко¹, А.М. Задорожний¹, О.Б. Герасун¹, О.Р. Піняжко¹, О.Л. Іванків¹,
А.Я. Орфін², І.Л. Дячок³, С.І. Мироненко¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Львівська обласна клінічна інфекційна лікарня

³ Львівський медичний інститут

Ключові слова: гепатотоксичність, гостра печінкова недостатність.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Р. Ю. Грицко, А.М. Задорожний, А.Б. Герасун, О.Р. Пиняжко, О.Л. Иванкив,
А.Я. Орфин, И.Л. Дячок, С.И. Мироненко

Гепатотоксическое действие лекарств часто является причиной острой печеночной недостаточности. Симптомы могут появляться как сразу после приема препарата, так и после нескольких месяцев терапии. Побочные эффекты могут возникать в результате нарушения биотрансформации в печени, образования внутрипеченочного холестаза, влияния на процессы окисления жиров; нарушения реакций, связанных с активностью цитохрома P₄₅₀, активации апоптоза; освобождения токсических метаболитов, выделяемых с желчью.

Ключевые слова: гепатотоксичность, острая печеночная недостаточность.

DRUG HEPATOTOXICITY

R. Yu. Hrytsko, A.M. Zadorozhnyi, A.B. Herasun, O.R. Pinyazko, O.L. Ivankiv,
A. Ya. Orfin, I.L. Dyachok, S.I. Myronenko

Drug hepatotoxicity is a reason of more than a half of acute hepatic insufficiency cases. These symptoms can appear both just after the drug administration and up to a few months. Side effects can occur due to impaired biotransformation in the liver which can lead to intrahepatic cholestasis, impact lipid oxidation, activate apoptosis and cause elimination of toxic metabolites with bile.

Key words: hepatotoxicity, acute hepatic insufficiency.

За останні роки всилу певних об'єктивних причин сформувались умови для широкого розповсюдження захворювань гепато-біліарної системи. Медикаментозні ураження печінки є причиною приблизно 2% печінкових жовтяниць. Насьогодні відомо більше як 1000 лікарських препаратів, здатних викликати медикаментозний гепатит. Ураження печінки частіше виникають при ентеральному застосуванні лікарських засобів, що пов'язано з особливостями їх метаболізму та кровопостачанням печінкової тканини [1, 2].

Патофізіологічні механізми медикаментозної гепатотоксичності, насправді, недостатньо вивчені і характеризуються як гепатоцелюлярними, так і позаклітинними змінами. До відомих форм ушкодження печінки можна віднести руйнування гепатоцитів і транспортних білків; цитолітичну активацію Т-клітин, апоптоз гепатоцитів, розпад мітохондрій, ураження жовчних протоків [3].

Класичний поділ реакцій організму на вживання лікарських засобів представлений щонайменше двома категоріями – природною (передбачуваною) реакцією та ідіосинкразією. При цьому препарати або безпосередньо уражають печінку, або опосередковано, через запуск імунних реакцій.

Ідіосинкразія включає імунно-алергійні (підвищена чутливість) та метаболічно-ідіосинкратичні реакції. Перший тип реакцій виникає, наприклад, під час прийому фенітоїну, що зумовлює виникнення гарячки, висипань, еозинофілії. Ця симптоматика

з'являється після короткого латентного періоду, характерного для імунної відповіді. Другий тип спричинений непрямою дією метаболітів препарату, наприклад, ізоніазиду. Період їх проявів значно варіює і може становити від тижня до 1 року. Метаболічно-ідіосинкратичні реакції у відповідь на вживання ліків виникають у небагатьох пацієнтів без жодних клінічних проявів підвищеної чутливості. Поза тим, у більшості випадків при застосуванні певного препарату (наприклад фторотану) відбувається поєднання цих двох механізмів [4].

Ступінь прояву передбачуваної реакції найчастіше відповідає пропорційній дозі токсину. Серед субстанцій, які викликають дані реакції, вирізняють речовини з опосередкованою та неопосередкованою дією.

Прямі гепатотоксини справляють безпосередній фізико-хімічний пошкоджуючий ефект, шляхом руйнування органел і структури гепатоциту, призводячи до некрозу або жирової дистрофії (чотирихлористий вуглець, жовтий фосфор, хлороформ).

Непрямі гепатотоксини спричиняють ушкодження гепатоциту шляхом гальмування метаболізму. В даному випадку порушення спричинені двома механізмами – цитотоксичним і холестатичним.

Непрямі цитотоксини діють шляхом порушення метаболічних процесів, що забезпечують інтегральність гепатоцитів. Спровоковані біохімічні і фізіологічні зміни призводять, в кінцевому результаті, до жирової дистрофії або некрозу [5, 6].

Не виключено, що одночасно можуть перебігати обидва процеси – опосередкований і неопосередкований.

Про непередбачувану гепатотоксичну реакцію йдеться тоді, коли ушкодження відбувається лише в певній групі пацієнтів, незалежно від дози.

У частини хворих дана реакція спровокована підвищеною чутливістю, як вродженою так і набутою, реакцією негайного типу навіть на мінімальні дози препарату. Це стосується клінічних підтверджень алергії на певні субстанції. В інших випадках йдеться про ідіосинкразію [7 – 9].

В осіб з підвищеною чутливістю прояви ушкодження печінки спостерігаються на 1–5 тижнів після експозиції на певну субстанцію (фенітоїн, галотан або сульфонаміди), рецидивують при повторному застосуванні ліків. Часто спостерігається підвищення температури тіла, гіперемія шкіри, плямистий/папульозний висип, свербіння, а в результатах лабораторного обстеження – еозинофілія, лімфоцитоз та атипові лімфоцити. Гістологічна картина представлена гранулоцитарною інфільтрацією [10, 11].

Деякі ліки, навіть у дуже малих дозах, ушкоджують печінку без явних клінічних проявів алергії. Такі реакції називаються ідіосинкразією (хлоропромазин) [12].

Клінічні прояви ушкодження печінки є віддзеркаленням морфологічних змін, тому виділяють цитотоксичне та холестатичне ушкодження печінки.

Клінічна картина цитотоксичного ушкодження нагадує вірусне запалення печінки. Спостерігається швид-

ка втомлюваність, нудота, блювота, жовтяниця, гепатоспленомегалія. У випадках гострого та підгострого перебігу спостерігається значна жовтяниця, асцит, з'являються порушення свідомості аж до печінкової коми, шлунково-стравохідні кровотечі. Смертність в такому випадку становить 10% [6].

Під час лабораторного обстеження спостерігається значне підвищення активності амінотрансфераз. Цитотоксичний тип ушкодження спричиняє найчастіше галотан, ізоніазид, чотирихлористий вуглець, етиловий спирт, токсини грибів (аманітин), деякі протиепілептичні ліки та органічні розчинники [12].

Клінічна картина холестатичного ушкодження печінки така ж, як і при інших формах холестази: жовтяниця, свербіж шкіри, збільшення печінки, інколи селезінки. У результатах лабораторних обстежень спостерігається помірне підвищення активності амінотрансфераз, трикратне підвищення вмісту лужної фосфатази, інколи – лейкоцитоз та еозинофілія [13, 14].

Смертність при даному типі пошкодження не перевищує 1%, за умови повної елімінації провокуючого чинника з організму; прогноз є сприятливим.

Даний тип пошкодження найчастіше спричиняється протиепілептичними ліками, тиреостатиками, заспокійливими, антидепресантами, деякими антибіотиками (пеніцилін, еритроміцин, хлорамфенікол) і хіміотерапевтичними речовинами (сульфонаміди, ПАСК), гіпоглікемічними ліками з

групи сульфонілсечовини, стероїдними гормонами, антиметаболітами, цитостатиками, деякими антикоагулянтами, похідними фенотіазину.

Деякі ліки провокують змішані форми ушкодження печінки з ознаками печінкової та механічної жовтяниці [14].

У печінці метаболізується практично кожен препарат, що потрапляє в організм. Більшість лікарських засобів має ліпофільну будову, що дозволяє їм легко проникати через клітинні мембрани. У результаті проходження низки біохімічних процесів у гепатоцитах, вони стають гідрофільними, що сприяє їх інактивації і легшому виведенню [4, 15].

Метаболізм ліків відбувається у дві фази. У першій вони піддаються окисненню, гідроксилуванню, що забезпечує посилення їх поляризації. Ферменти цитохрому P_{450} каталізують першу фазу метаболічних реакцій. Більшість з цих проміжних продуктів є нестійкими і мають високу реакційну здатність. Внаслідок реакцій можуть утворюватися метаболіти, більш токсичні, ніж вихідна

речовина, що власне і може викликати ураження печінки. У людини метаболізм ліків, в основному, забезпечують цитохроми, які належать до трьох сімейств: P_{450} – I, P_{450} – II, P_{450} – III. Деякі лікарські засоби можуть індукувати та інгібувати ферменти P_{450} . (Табл.1). [1]

Реакції другої фази виникають безпосередньо в печінці або поза нею. Вона полягає у кон'югації з ендогенними сполуками (оцтовою, сульфатною, глюкуроновою кислотами, амінокислотами, глутатіоном), в результаті чого підвищується їх розчинність. Пізніше препарати з високою молекулярною масою можуть виділятися з жовчю, тоді як нирки екскретують дрібніші молекули [7].

Багато сторін механізму розвитку морфофункціональних змін за медикаментозних гепатитів вивчені недостатньо. Вважається, що серед морфологічних варіантів реагування печінки на медикаментозні препарати можна виділити два: доклінічні стадії ураження – компенсаторна гепатомегалія, стеатоз; маніфестні стадії ура-

Таблиця 1.

Перелік препаратів і речовин, які впливають на активність ферментів P_{450}

Індукція	Інгібування
Фенобарбітал	Аміодарон
Фенітоїн	Циметидин
Карбамазепін	Еритроміцин
Примідон	Грейпфрутовий сік
Етанол	Ізоніазид
Глюкокортикоїди	Кетоконазол
Рифампін	Метронідазол
Гризеофульвін	Сульфаніламід
Хінін	Хінідин

ження – гепатози (жировий, холестатичний), гепатити, токсичний некроз.

Найчастіше медикаментозні ураження печінки розвиваються під час лікування декількома препаратами одночасно або при повторному курсі терапії. При цьому не завжди спостерігають залежність від тривалості лікування. Виникнення таких гепатитів пов'язано з неспецифічними гіперергічними реакціями організму. Патологічний процес складається із розладів секреції і екскреції та імунологічної реакції мезенхіми.

За механізмом дії ліки з гепатотоксичним впливом поділяють на дві групи – прямої та непрямой гепатотоксичної дії. Ліки прямої дії є протоплазматичними отрутами і пошкоджують тканини організму. Їх токсичність пов'язана з дією на клітинні мембрани, ендоплазматичний ретикулум, мембрани мітохондрій. Розвиток токсичного ураження часто нагадує картину вірусного гепатиту, не відрізняються також і морфофункціональні зміни в печінці [3].

Речовини з непрямим механізмом дії викликають конкурентне гальмування специфічних метаболічних процесів в печінці без суттєвих уражень інших органів; ефект препаратів не залежить від застосовуваної дози. Ці речовини можуть викликати різні реакції: гепатитоподібні, алергійний холестатичний гепатит, внутрішньопечінковий холестаза. Гепатитоподібні реакції найчастіше спостерігаються під час лікування препаратами гідразинового ряду (ізоніазид) і можливі після припинення лікування або при повторних його курсах.

Таким чином, за механізмом патологічної дії, лікарські засоби класифікують в наступні групи:

- лікарські засоби, здатні викликати утворення антитіл і проявляти гепатолітичні реакції (ПАСК, фенацетин, хінін);
- препарати, які порушують біліарну екскрецію (холецистографічні засоби);

Таблиця 2.

Ліки, які індукують імунні реакції

Безпосередня токсична дія	Зміни метаболізму	Ураження, подібні до патології при вірусному гепатиті	Грануломатозний гепатит	Запальний холестаза	Хронічний гепатит
Парацетамол Аміодарон Аспірин Алкоголь Тяжкі метали Метотрексат Токсини грибів (фаллоїдин) Чотирихлористий вуглець	Андрогени Кортикостероїди Естрогени Етанол Тетрацикліни (в/в введення)	Галотан Ізоніазид Оксацилін Фенітоїн Сульфаніламід Вальпроєва кислота	Алопуринол Гідралазин Фенілбутазон Фенітоїн Хінідин Сульфаніл – амід	Хлорпромазин Хлорпропамід Еритроміцин Тіазиди	Парацетамол Аспірин Ізоніазид Метилдофа Оксифеніза- тин

- ліки, здатні локалізуватися в мітохондріях і впливати на ензими гепатоцитів (тетрациклін);
- препарати, які викликають реакції за типом антиген-антитіло (аміназин);
- ліки, які схильні давати алергійні реакції (табл. 2) [3].

При токсико-алергійних гепатитах поряд з токсичною дією препарату включається імунопатологічний механізм з розвитком медикаментозної алергії. Деякі лікарські препарати, враховуючи їх хімічну структуру, здатні індукувати антитілогенез, інші вступають у зв'язок з білком печінки, набуваючи антигенних властивостей.

Роль автоімунних факторів у механізмі розвитку медикаментозних гепатитів підтверджується виявленням у хворих антитіл в протоплазмі гепатоцитів і цитоплазмі жовчних протоків.

Клінічно токсико-алергійні гепатити медикаментозного генезу часто перебігають за типом холестатичних. Найчастіше їх викликають протитуберкульозні препарати, препарати фенотіазинового ряду, антибіотики, похідні піразолону, гормональні препарати. У свій час, лікарські препарати і патологія гепато-біліарної системи, яка ними викликається, були систематизовані (табл. 3) А.Ф. Блюгером (1985).

Час появи токсичного гепатиту не залежить від тривалості лікування: у деяких пацієнтів ознаки хвороби виникали після одноразового прийому препаратів, у інших – через 6 – 12 місяців лікування. У більшості хворих відміна препарату призводить до клінічного виздоровлення, хоча у деяких і після відміни препарату клінічні прояви гепатиту прогресують.

Таблиця 3.

Класифікаційна схема медикаментозних уражень печінки

Група лікарських засобів	Клініко-морфологічна характеристика ураження печінки
Туберкулостатичні препарати II ряду (піразинамід, етіонамід та ін.)	Гострий гепатит подібний до вірусного
Туберкулостатичні препарати I ряду (ПАСК, ГІНК)	Гострий гепатит у поєднанні з алергійними проявами, холестатичний гепатит
Похідні фенотіазину ("великі транквілізатори")	Холестатичний гепатит, холестатичний гепатоз
Антидепресанти	Гострий гепатит подібний до вірусного
Антибіотики тетрациклінової та ін. груп	Жировий гепатоз, синдром Шехана у вагітних жінок, гострий гепатит
Сульфаніламід	Холестатичний гепатит
Андрогени, анаболічні стероїди, гестагени	Холестатичний гепатоз
Цитостатичні засоби	Гострий гепатит, синдром Бадда – Кіарі при лікуванні меркаптопурином
Тиреостатичні засоби	Гострий гепатит, холестатичний гепатоз
Засоби для наркозу (фторотан)	Гострий гепатит, подібний до вірусного

Фактори ризику розвитку медикаментозно – індукованої гепатотоксичності

- **Раса.** Деякі лікарські засоби виявляють різну токсичність у представників різних рас. Так, наприклад, афро- і латиноамериканці можуть бути сприйнятливішими до токсичної дії ізоніазиду. Інтенсивність обміну речовин знаходиться під контролем ферментів P_{450} і варіює щодо кожного пацієнта.
- **Вік.** Медикаментозні гепатотоксичні реакції рідко зустрічаються у дітей. Дорослі мають підвищений ризик ушкодження печінки, що пояснюється зниженням кліренсу і печінкового кровотоку, одночасним прийманням декількох препаратів і взаємодією між ними, зменшенням розмірів печінки.
- **Стать.** За нез'ясованих причин виникнення гепатотоксичних реакцій у відповідь на прийом лікарських засобів частіше спостерігається у жінок.
- **Вживання алкоголю** (циротичні зміни печінки, що впливають на метаболізм лікарських препаратів; виснаження запасів гепатопротектора глутатіону, внаслідок чого підвищується сприйнятливість організму до токсичного впливу препаратів).
- **Генетичні чинники.** Унікальний для кожної людини ген кодує синтез протеїнів цитохрому P_{450} . Генетичні відмінності каталітичної активності ферментів цитохрому P_{450} можуть служити причиною розвитку ідіосинкразії на препарат.
- **Захворювання печінки та інша супутня патологія.** В осіб, хворих на СНІД, які страждають від недоїдання, можуть проявлятися реакції на прийом ліків, що асоціюються зі зменшенням запасів глутатіону в організмі.
- **Лікарська форма препарату.** Тяжке ушкодження печінки може викликати лікарський засіб більш тривалої дії. У таблиці 4 представлені препарати, при використанні

Таблиця 4.

Фактори ризику медикаментозного ураження печінки

Фактори ризику	Препарати
Жіноча стать	Галотан, нітрофурантоїн, суліндак
Чоловіча стать	Амоксицилін/клавуланова кислота
Похилий вік	Ацетаминофен, галотан, ізоніазид, амоксицилін/клавуланова кислота
Молодий вік	Саліцилати, вальпроєва кислота
Харчова деривація	Ацетаминофен
Високий індекс маси тіла / ожиріння	Галотан
Цукровий діабет	Метотрексат, ніацин
Ниркова недостатність	Тетрациклін, алопуринол
СНІД	Триметоприм/сульфаметоксазол
Гепатит С	Ібупрофен, ритонавір, флутамід
Патологія печінки в анамнезі	Ніацин, тетрациклін, метотрексат

яких, за наявності факторів ризику, можуть розвинути гепатотоксичні реакції [16, 17, 18].

Діагностика токсичного ураження печінки є дещо утрудненою. У хворих з порушеннями лабораторних показників потрібно зібрати докладний анамнез щодо вживання ними ліків і контакту з токсичними речовинами [19]. Особливо важко зібрати такі дані у випадку захворювання у дітей, коли підозрюється вживання ними ліків, призначених для дорослих членів сім'ї.

Діагностику токсичного ураження печінки дещо спрощує клінічна картина, яка може відрізнятися при різних спожитих речовинах [20].

Нажаль, не існує специфічних діагностичних тестів для розпізнавання токсичного ушкодження печінки. Зазвичай спостерігається:

- підвищена активність амінотрансфераз;
- підвищений вміст білірубіну;
- підвищення активності лужної фосфатази;
- підвищена активність гамаглобулінів

Таблиця 5.

Характерні зміни, що спостерігаються внаслідок гепатотоксичної дії вибраних ліків і хімічних чинників

Картина клінічна/морфологічна	Ліки/токсини
Гострий гепатит	А-метилдопа, ізоніазид, галоман
Зональний некроз	Ацетамінофен (парацетамол)
Запалення печінки – холестаз	Еритроміцин, хлоропромазин, азатіоприн, ніфурантоїн
Холестаз	Естрогени, пероральні контрацептиви, циклоспорин, галоперидол
Жирова дистрофія і/або некроз (ознаки, котрі нагадують алкогольне пошкодження печінки)	Пергексилін, аміодарон
Фосфоліпідоз	Аміодарон
Дрібнокраплинна жирова дистрофія	Вальпроєва кислота, тетрациклін
Великокраплинна жирова дистрофія+фіброз	Метотрексат
Зернистість	Сульфонаміди, фенілбутазон, карбамазепін
Холагенний стеатоз	Практолол, хлорпропамід
Холангіт	Флоксуридин, який вводиться через печінкову артерію
Жовчокам'яна хвороба	Цефтріаксон, дипіридамом
Печінкові знаки – reliosis hepatis	Естрогени, андрогени
Тромбоз ворітної вени	Естрогени, пероральні контрацептиви
Венооклюзійна хвороба	Тіогуанін, бусульфан, алкалоїди пірролізидину
Вторинна гіпертензія (не з приводу стеатозу)	Вінілу хлорид, арсен, азатіоприн
Ураження судин печінки	Естрогени, пероральні контрацептиви, анаболічні стероїди
Новоутвори печінки	Естрогени, пероральні контрацептиви
Порфірія	2, 3, 7, 8 тетрахлородібензо-р-діоксин, хлорохін

мілтранспептидази;

- порушення в системі згортання крові.

У деяких хворих потрібно проводити біопсію печінки, хоча не завжди її результати є остаточними. Проявом токсичного ушкодження печінки при гістологічному дослідженні є дистрофія або некроз гепатоцитів, гіпертрофія зірчастих клітин, розриви жовчних шляхів, що часто інтерпретується патологоанатомом як неспецифічне запалення печінки [21]. Не часто вдається з'ясувати, чи ушкодження печінки спровоковане токсичною дією ліків, чи є наслідком хвороби, яка зумовила вживання даних ліків.

При проведенні **диференційної діагностики** доцільно розглянути вірусне запалення печінки, спровоковане як гепатотропними, так і негепатотропними вірусами. Важливим у даному випадку є епідеміологічний анамнез і результати серологічних досліджень.

У випадку холестазу потрібно виключити інші причини його появи, зокрема, механічну жовтяницю.

У випадках гіпербілірубінемії в дифдіагностиці доцільно розглянути гемолітичну жовтяницю, спричинену застосуванням фенацетину, хініну, ПАСК, сполук олова [7, 8].

Клінічні та лабораторні прояви

Ознаки медикаментозної гепатотоксичності дуже різні – від безсимптомного підвищення рівня печінкових ензимів до блискавичної печінкової недостатності. Основні симптоми гепатоцелюлярного ураження у таких пацієнтів проявляються підвищен-

ням амінотрансфераз або холестазом із підвищеною концентрацією лужної фосфатази (з/без гіпербілірубінемії). Крім того, необхідно пам'ятати, що є лікарські засоби, які викликають помірне підвищення рівня амінотрансфераз із наступною адаптацією до цього стану, а є інші, які спричиняють істинну токсичність, що вимагає відміни препарату.

Підвищення рівня амінотрансфераз із гострим гепатоцелюлярним ушкодженням. Гепатоцелюлярне медикаментозно-індуковане ураження печінки діагностують при підвищенні рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) більше ніж у 2 рази порівняно з верхніми показниками референтних значень, за умов нормальної або дещо підвищеної концентрації лужної фосфатази. Переважання підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АсАТ) над таким рівнем АлАТ (понад 2 рази) свідчить про наявність алкогольного гепатиту. Менше підвищення концентрації АсАТ порівняно з АлАТ зазвичай спостерігається в осіб із вірусним гепатитом. При вірусному і медикаментозному гепатитах рівень АсАТ і АлАТ неухильно зростає і досягає максимуму в діапазоні понад тисячу одиниць протягом 7–14 днів. Низка препаратів, таких як ацетаминофен, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП), інгібітори ангіотензин-перетворювального фермента (АПФ), нікотинова кислота, ізоніазид, еритроміцин, протигрибкові засоби (гризеофульвін, флуконазол), можуть викликати підвищення рівня АсАТ.

Підвищення рівня амінотрансфераз і білірубіну призводить до субфульмінантного або блискавичного некрозу. При збільшенні гепатоцелюлярного ушкодження рівень білірубіну неухильно підвищується, що свідчить про гірший прогноз захворювання. За наявності некон'югованої гіпербілірубінемії (фракція непрямого білірубіну > 80% від загального) припускають гемоліз або синдром Жільбера, а кон'югованої (фракція прямого білірубіну > 50% від загального) – гепатоцелюлярну дисфункцію або холестаза.

Субфульмінантну печінкову недостатність найчастіше спричиняють:

- прийом ацетамінофенону, галотану, метоксифлурану, енфлурану, тровафлоксацину, кетоконазолу;
- отруєння грибами, сульфатом заліза, фосфором;
- інтоксикація кокаїном.

До масивного некрозу печінки призводить використання ізоніазиду, фенітоїну, фенелзину, сертраліну, напроксену, диклофенаку.

Підвищення рівня лужної фосфатази (гостре холестатичне ушкодження). Гострий внутрішньопечінковий холестаза поділяють на дві основні категорії: холестаза із ураженням гепатоцитів і без гепатоцелюлярного пошкодження (слабка жовтяниця або суто холестаза).

Серед найпоширеніших біохімічних відхилень виявляють підвищення рівня лужної фосфатази, як правило, без гіпербілірубінемії. До часто вживаних препаратів, що зумовлюють холестатичне ураження, належать: аміназин, ципрофлоксацин, офлоксацин, циметидин, фенітоїн, напроксен, каптоприл,

еритроміцин, азитроміцин, диклоксацилін. Прийом амоксилаву призводить до виникнення холестатичної жовтяниці. Причиною позапечінкового холестаза, що розвивається вторинно за наявності жовчокам'яної хвороби, є застосування препаратів суліндак і октреотид.

Токсичне ушкодження печінки найчастіше спровоковане дією гепатотоксичних субстанцій (токсинів або ліків). У дорослого населення дане ушкодження доволі часто пов'язане із застосуванням протиаритмічних, гіпотензивних, гіполіпідемічних та антидепресивних ліків (рис. 1).

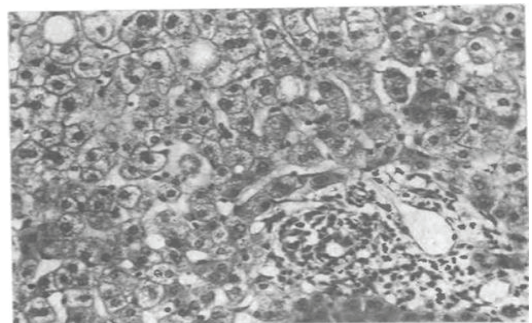


Рисунок 1. Хронічний персистуючий гепатит медикаментозної етіології (спостереження Т.Н. Дрозд).

На фоні тривалого прийому антидепресантів і туберкулостатиків виявлено розвиток лімфоцитарних інфільтратів в порталних трактах, потовщення строми.

Додатковим чинником, який потенціює гепатотоксичність деяких речовин у хворих похилого віку, є уповільнений метаболізм в тканині печінки. Багато випадків залишаються нерозпізнаними у зв'язку з труднощами діагностики. Враховуючи це, важко визначити реальну частоту даного явища [22].

У Західній Європі гострі медикаментозні гепатити складають 20% блискавичних форм гепатитів, в Японії – 10%, у Росії – близько 5%. Співвідношення гострих вірусних гепатитів і гострих медикаментозних гепатитів становить 4 – 6 : 1. У Франції частота медикаментозного ушкодження печінки – 14 випадків на 100000 осіб. Щороку у зв'язку з цим госпіталізують 12% пацієнтів, помирає – 6% хворих [16].

Встановлено, що у 20% хворих на медикаментозний гепатит з жовтяни-

цею існує ризик розвитку фульмінантної форми гепатиту. На сьогоднішній день 30 – 40% пацієнтів з такою патологією мають змішані етіологічні фактори (медикаментозно-вірусні, медикаментозно-алкогольні) ураження печінки, причому значно рідше діагностують моноетіологічні гострі медикаментозні гепатити [23].

Підвищена схильність печінки до ураження хімічними чинниками пояснюється її важливою роллю в метаболізмі різноманітних ендотажних сполук [24, 25].

Література

1. Медикаментозно-індукована гепатотоксичність // Медицинские аспекты здоровья женщин. – 2011. – №7/2. – С. 51 – 57.
2. С.М. Дроговоз, А.П. Гудзенко, Я.А. Бутко и др. // Побочное действие лекарств. – Сим, Харьков. – 2010. – 479с.
3. Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров // Медикаментозные осложнения. – Питер. – 2001. – 425 с.
4. Т.Н. Калви, Н.Е. Уильямс // Фармакология для анестезиолога (книга первая). – Бином. – 2007. – 177 с.
5. Hussaini S.H., Farrington E.A. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. // Expert Opin. Drug Saf. – 2007 – Nov; Vol. 6(6): – P. 673–684.
6. de Abajo F.J., Montero D., Madurga M., et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2004; – Vol. 58: – P.71–80.
7. Mengoli M., Parmeggiani D., Mengoli M.C., et al. Drug-induced hepatotoxicity: clinical and biochemical features of 26 patients and a review of the literature. // Recent Prog. Med. – 2011. Vol. Jun; 102(6): – P. 253–260.
8. Chang C.Y., Schiano T.D. Review article: drug hepatotoxicity. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007 – MayVol. 15; 25(10): – P. 1135–1151.
9. Malhotra S, Pandhi P. Analgesics for pediatric use. Indian. Pediatr. 2000; 67 (8): 589 – 590.
10. O'Connor N.R. FDA boxed warnings: how to prescribe drugs safely. // Am. Fam. Physician. – 2010 – FebVol. 1;81(3) – P. 298–303.
11. Aithal G.P., Rawlins M.D., Day Ch.–P. Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region. // BMJ – 1999; – Vol. 319: – P. 1541.
12. Lee W.M., Senior J.R. Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions. // Toxicol. Pathol. – 2005; – Vol. 33(1): – P.155–164.
13. Bell L.N., Chalasani N. Epidemiology of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. // Semin. Liver. Dis. – 2009; – Vol. 29(4): – P. 337–347.
14. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. // N. Engl. J. Med.– 2006; – Vol. 354(7): – P. 731–739.
15. О.Я. Бабак, І.С. Чекман //Клінічна фармакологія. – Медицина. – 2010. – 774 с.

16. Sgro C., Clinard F., Ouazir K., et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // *Hepatology* – 2002; – Vol. 36: – P. 451–455.
17. Giri S., Nieber K., Bader A. Hepatotoxicity and hepatic metabolism of available drugs: current problems and possible solutions in preclinical stages. // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* – 2010. – Aug; Vol. 6(8): – P. 895–917.
18. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C., et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. // *Gastroenterology*. – 2005; Vol. 129: – P. 512–521.
19. Zhou Q., Yan X.F., et al. Rational prescription of drugs within similar therapeutic or structural class for gastrointestinal disease treatment: drug metabolism and its related interactions. // *World. J. Gastroenterol.* – 2007 – NovVol. 14; 13(42): – P. 5618–5628.
20. Lacroix I, Lapeyre – Mestre M, Bagheri H. Nonsteroidal anti – inflammatory drug – induced liver injury: a case – control study in primary care. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2004; 18: 201 – 206.
21. Lammert C., Einarsson S., Saha C., et al. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. // *Hepatology*. – 2008; – Vol. 47 – P. 2003–2009.
22. Scott H.D., Rosenbaum S.E., Waters W.J., et al. Rhode Island physicians' recognition and reporting of adverse drug reactions // *R. I. Med J.* – 1987;– Vol. 70: – P. 311–316.
23. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver // *Semin. Liver. Dis.* – 2002; – Vol. 22: – P. 145–155.
24. Ghabril M., Chalasani N., Bjornsson E. Drug-induced liver injury: a clinical update. // *Curr. Opin. Gastroenterol* – 2010 – May; Vol. 26(3): – P. 222–226.
25. Robles M., Toscano E., Cotta J., et al. Antibiotic-induced liver toxicity: mechanisms, clinical features and causality assessment. // *Curr. Drug. Saf.* – 2010 – Vol. 2; 5(3): – P. 212–222.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.36-002.12-092:612.115:612.015.3

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СТАНУ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В

Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, Н.В. Верба

Одеський національний медичний університет

Ключові слова: перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, тромбоцитарна ланка гемостазу, гострий гепатит В.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ В

Е.В. Никитин, К.Л. Серветский, Н.В. Верба

В статье описаны особенности функционирования системы ПОЛ/АОС у больных острым гепатитом В в зависимости от периода и тяжести заболевания, а также влияние процессов свободнорадикального окисления на показатели тромбоцитарного звена гемостаза и их коррекция.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, тромбоцитарное звено гемостаза, острый гепатит В.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PATHOGENETIC LIPID PEROXIDATION CONDITION AND ENZYMATIC ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B

E.V. Nikitin, K.L. Servetsky, N.V. Verba

Peculiarities of functioning of lipid peroxidation and antioxidant systems in patients with acute hepatitis B depending on the period and severity of the disease, as well as influence of free-radical oxidation processes on the indexes of thrombocyte link of hemostasis and their correction have been described in the article

Key words: lipid peroxidation, antioxidant system, thrombocyte link of hemostasis, acute hepatitis B.

Вступ. Проблема вірусних гепатитів і досі залишається однією з найбільш актуальних в інфектології. Глибоко досліджується етіологія, епідеміологія, клініка гепатитів, проте, до нинішнього часу мало вивчений їх патогенез, зокрема механізм цитолізу гепатоцитів.

Вкрай недостатньо вивчені стан системи ПОЛ/АОС, який має важливе значення для функціонування та збереження структури гепатоцитів [1, 3, 8, 10, 16], та взаємозв'язок цієї системи з гемостазом [2, 4, 5, 7, 10, 11, 13]. Є лише поодинокі роботи, в яких розглядаються деякі порушення у функціонуванні цих систем при гепатитах [6, 9, 12, 14, 15]. Не розроблені методи терапії, що здатні захистити печінкову клітину від пошкоджуючих факторів.

Мета дослідження – вивчити особливості процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи (АОС) у хворих на гострий гепатит В (ГГВ) та їх зв'язок зі станом структури та функції гепатоцитів, а також із гемостазом. На основі отриманих даних удосконалити методи лікування.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 440 хворих на ГГВ (200 жінок та 240 чоловіків). Всі хворі розподілялися за віком таким чином: молодий – 182, середній – 220, похилий – 38. Діагноз ГГВ підтверджували виявленням DNA HBV методом ПЛР, HBsAg, HDeAg, anti-HBe імуноферментним методом. Забір крові для спеціальних досліджень здійснювали при госпіталізації хворих, у період розпаду хвороби та перед виписуванням. У

динаміці хвороби досліджували показники ПОЛ, активність ферментів АОС; визначали коагулографічні тести, досліджували стан тромбоцитарної ланки гемостазу.

Контрольну групу для порівняння показників ПОЛ/АОС склали 40 практично здорових осіб та 30 – для коагулографічних даних та показників тромбоцитарної ланки гемостазу.

З метою зниження інтенсивності ПОЛ 30 хворим з середньотяжким перебігом ГГВ до стандартної патогенетичної терапії додавали 10%-ий настій астрагала шерстистоквіткового протягом 20 днів. Контролем ефективності лікування були дані, отримані при обстеженні 60 хворих із середньотяжким перебігом ГГВ, яким настій астрагала не призначали. При цьому досліджувалися загальноприйняті показники, що характеризують клініку хвороби та повноту одужання, динаміку основних показників ПОЛ, АОС та гемостазу. Отримані дані опрацьовувалися методом двофакторного дисперсійного аналізу.

Дослідження показників ПОЛ та АОС здійснювали у сироватці крові та в попередньо відмитих і гемолізованих еритроцитах. Активність СОД визначали спектрофотометричним методом (Fried, 1973), каталазну активність оцінювали по швидкості руйнування перекису водню (Holmes, Masters). Глутатіонредуктазну активність (ГР) визначали за методом А.М. Герасимова та співав. (1976). Визначення активності глутатіонпероксидази до перекису водню (ГП1) та гідроперекису трибути-

лу (ГП2) проводили за методом D.E. Paqlia, W.N. Valentine (1967), активність глутатіон-S-трансферази до 1-SI-2-4-динітробензолу визначали методом W.H. Nabilqetal. (1974). Кількість відновленого глутатіону (GSH) досліджували за методом Ф.Є. Прохорової (1982). Визначення активності глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (Г-6-ФДГ) здійснювали за методом Є.Ф. Путиліної та С.Д. Зоїдзе (1982). Кількість дієнових кон'югатів (ДК) визначали методом І.Д. Стальної (1977), малонового діальдегіду (МДА) – за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою (І.Д. Стальна, Т.Г. Гаришвілі, 1977).

Агрегаційну функцію тромбоцитів досліджували на експериментальному агрегометрі фірми «Червоногвардієць». Для цього використовували

метод, запропонований В.П. Балуда в модифікації В.А. Люсова та співав. (1976). Графічну криву записували за допомогою самописця КСП-4.

Результати та їх обговорення

При вивченні інтенсивності процесів ПОЛ у хворих на ГГВ нами встановлені істотні зміни концентрації МДА і ДК у крові хворих, що залежали від періоду та тяжкості перебігу хвороби (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, вже при легкому перебігу ГГВ на початку жовтяничного періоду мало місце статистично достовірне підвищення концентрації ДК у еритроцитах і сироватці крові. До 10-15 дня, від початку жовтяничного періоду, на фоні зниження жовтяниці спостерігалось зменшення концентрації ДК у крові хворих.

Таблиця 1.

КОНЦЕНТРАЦІЯ ДК І МДА В ЕРИТРОЦИТАХ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГГВ

Показники		n	ДК		МДА	
			еритроцити, нмоль/л ер. зав.	сироватка, нмоль/л сир.	еритроцити, нмоль/л ер. зав.	сироватка, нмоль/л сир.
Тяжкість хвороби			X±m	X±m	X±m	X±m
Здорові		40	4,57±0,0084	11,77±0,282	142,0±4,28	240,3±3,97
ВГ легкий перебіг	1	50	5,25±0,153*	14,07±0,452*	174,6±8,825*	296,4±9,04*
	2	50	5,06±0,165*	13,04±0,563*	157,8±10,38*	296,4±7,69*
	3	50	4,83±0,137	12,71±0,515	148,7±8,01	253,9±7,74
ВГ середньої тяжкості	1	60	6,31±0,166*	17,08±0,466*	229,9±9,00*	441,1±9,19*
	2	60	5,91±0,168*	15,73±0,416*	217,2±23,58*	362,1±14,54*
	3	60	5,30±0,142*	14,2±0,460*	157,3±7,44*	350,6±9,76*
ВГ тяжкий перебіг	1	60	4,31±0,130	11,34±0,436*	233,6±6,49*	433,3±6,76*
	2	60	14,46±0,127*	39,61±0,578*	393,4±10,01*	720,2±7,87*
	3	60	6,13±0,127	15,55±0,508*	197,9±7,88*	354,1±8,19*

Примітка:

1 – у період наростання хвороби

2 – у період розпалу

3 – у період реконвалесценції

* - різниця достовірна, порівняно з контрольною групою.

В період реконвалесценції на фоні нормалізації концентрації білірубину в сироватці крові рівень ДК в еритроцитах відповідав даним у донорів. У сироватці крові концентрація ДК де-що перевищувала його показники в осіб контрольної групи.

Аналогічна картина спостерігалася і в динаміці змін МДА. На початку жовтяничного періоду при легкому перебігу ГГВ встановлено помірне підвищення концентрації МДА в еритроцитах і сироватці крові хворих. У період розпалу хвороби мало місце деяке зниження його концентрації як в еритроцитах, так і в сироватці крові. У період реконвалесценції при легкому перебігу ГГВ, з повною нормалізацією пігментного обміну та значним зниженням активності АлАТ ($0,9 \pm 0,12$ ммоль/л. год), спостерігалася нормалізація концентрації МДА в еритроцитах і в сироватці крові.

У хворих з середньотяжким перебігом ГГВ спостерігалася більш значне підвищення концентрації ДК і МДА у крові. На початку жовтяничного періоду рівень ДК в еритроцитах складав $6,31 \pm 0,166$ ммоль/л ер. зв. ($P < 0,05$); в сироватці – $17,08 \pm 0,466$ ммоль/л сир. ($P < 0,05$). У період розпалу концентрація ДК в крові хворих залишалася досить високою. Повної нормалізації концентрації не встановлено і при виписуванні хворих зі стаціонару. Зміни МДА в крові хворих були аналогічними.

Слід відзначити, що у хворих з високими показниками концентрації продуктів ПОЛ спостерігалася адинамія, диспепсичні розлади, бу-

ли високими показники концентрації білірубину у сироватці крові. При виписуванні хворих зі стаціонару концентрація продуктів ПОЛ у крові цих пацієнтів мала тенденцію до нормалізації, проте, у частини хворих рівень продуктів ПОЛ у крові залишався підвищеним. У цих же хворих спостерігалася більш висока активність аланінамінотрансферази (АлАТ) й аспартатамінотрансферази (АсАТ), що свідчить про незавершеність патологічного процесу в печінці.

При тяжкому перебігу ГГВ у період розпалу хвороби концентрація продуктів ПОЛ у крові була особливо високою. Клінічно у цих хворих спостерігалася адинамія, диспепсичні розлади, ознаки дисфункції печінки, сенсорна пригніченість на фоні високої концентрації білірубину у сироватці крові, досить високої активності АлАТ та АсАТ – свідків деструктивних процесів у печінці. У період реконвалесценції концентрація продуктів ПОЛ залишалася підвищеною у більшості хворих цієї групи. Поряд з цим, у хворих з тяжким перебігом ГГВ при виписуванні зі стаціонару залишалася підвищеною активність АлАТ, АсАТ ($1,4 \pm 0,6$ і $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л. год.), концентрація білірубину ($23,7 \pm 31,8$ мкмоль/л).

У хворих з фульмінантними формами ГГВ нами встановлені неоднозначні зміни концентрації продуктів ПОЛ в еритроцитах та сироватці крові.

Так, у хворих з ознаками прекоми I-II на фоні різко виражених ознак інтоксикації (адинамія, сплутаність сві-

домості, порушення формули сну, нудота, блювота, підвищені сухожилкові рефлекси та ін.) та інтенсивної жовтяниці, спостерігалось значне зниження концентрації ДК. Вона складала $3,955 \pm 0,5783$ нмоль/ер. зависі в еритроцитах та $8,711 \pm 0,5981$ нмоль/л в сироватці крові при їх концентрації у тяжкохворих без ознак гострої печінкової енцефалопатії (ГПЕ) ($14,461 \pm 0,1263$ і $39,613 \pm 0,5783$ нмоль відповідно; $P < 0,05$). Концентрація МДА у хворих із ознаками прекоми I-II також була нижчою і в еритроцитах, і у сироватці крові, порівняно з її рівнем у тяжкохворих без ознак ГПЕ, однак, значно перевищувала його рівень у здорових. У хворих з ознаками глибокої коми ДК продовжував знижуватися, а МДА знову зростав.

Таке, здавалося б парадоксальне явище може бути обумовлене, на думку Н.І. Нісевич та В.Ф. Учайкіна (1977, 1982), виснаженням фосфоліпідного субстрату в клітинних мембранах уражених органів і систем. Вторинне зростання МДА може бути пов'язане із залученням у патологічний процес інших тканин організму, що до цього не піддалися агресії [2, 8, 10, 11, 12].

Таким чином, встановлена чітка пряма залежність між ступенем підвищення концентрації ДК і МДА у крові хворих і тяжкістю перебігу ГГВ та періодом хвороби.

Висока активність АЛАТ з активацією ПОЛ у хворих на ГГВ свідчить про їх участь в окисленні біомембранних структурних компонентів, що сприяє порушенням архітектоніки мембран гепатоцитів з утворен-

ням міжмолекулярних ліпід-ліпідних, ліпід-білкових «зшивок» та зміні властивостей ліпідного матриксу, зниженню його текучості, підвищенню ригідності. Окислення продуктами ПОЛ жирнокислотних залишків фосфоліпідів порушує їх орієнтацію, в результаті чого з'являються пори в біологічних мембранах гепатоцитів [7, 8, 9]. Це призводить до підвищення пасивної проникності біомембран та зміни активності мембранозв'язаних ферментів, сприяючи, таким чином, порушенню обмінних процесів в ураженій клітині. Наше передбачення узгоджується з експериментальними та клінічними даними при інших патологічних процесах [3, 5, 19]. Поряд з цим, твердо встановлено, що діальдегіди, які утворюються в результаті розпаду гідроперекисів фосфоліпідів, взаємодіють з вільними аміногрупами мембранних білків, інактивують ці білки. Продукти ПОЛ здатні також окислювати сульфогідрильні групи активних центрів ферментів, що призводить до пригнічення їхньої функції [1, 2, 10, 19].

Отже, надмірна активація ПОЛ, що спостерігається у хворих на ГГВ, може бути однією з причин, що змінюють функцію та структуру клітин, перш за все печінки, а також інших органів і тканин та призвести до їхньої загибелі.

Про можливу участь процесів ВРО у порушенні обмінних процесів у гепатоциті та їх цитолітичний ефект свідчить також наявність прямої кореляційної залежності між концентрацією білірубіну в сироватці крові хворих та рівнем продуктів ПОЛ, та водночас

високою активністю АлАТ і АсАТ, що спостерігаються в період розпаду ГГВ.

Надмірне накопичення продуктів ПОЛ сприяє також зростанню ознак інтоксикації та подовженню її тривалості. Чим вища концентрація ДК і МДА у крові хворих, тим триваліше загальне нездужання, що клінічно проявляється зниженням апетиту, пригніченням емоційної сфери та іншими ознаками хвороби. Це підтверджує роль продуктів ПОЛ у формуванні симптомів ендогенної інтоксикації.

Різде збільшення рівня ВРО, на думку В.П. Дядик (1986), посилює ПОЛ у фосфоліпідах речовини мозку, викликаючи астенізацію, у тяжких випадках – енцефалопатію, підвищуючи проникність мембран нейронів для ендогенних токсинів, у тому числі й амміаку, збільшуючи, таким чином, їхню чутливість до токсичних речовин, що накопичуються в організмі хворих.

Гідроксильні групи, окислюючи жирнокислотні частки біомембран, збільшують їх проникність для іонів водню, калію, натрію, кальцію. Клітини втрачають структурні фрагменти, біологічно активні речовини. У біологічних мембранах з'являються дефектні канали, що призводить до розбалансування обмінних процесів, виходу з лізосом протеолітичних ферментів, що може, поряд з іншими факторами, призвести гепатоцит до лізису, а в окремих випадках – і до гострого масивного їх некрозу.

У фізіологічних умовах і при патологічних станах структура та функції біологічних мембран клітин регулюють-

ся інтенсивністю процесів ПОЛ/АОС. Інгибування ВРО в біологічних системах здійснюється двома шляхами. Перший – це ланцюг антиоксидантів глутатіон-аскорбат, що здійснює потік H^* від фонду НАДФ*Н– НАД*Н до токоферолу, що відновлює вільні радикали. Другий – це група ферментів, що здійснює елімінацію гідроперекису $ROOH$ та супероксидного аніон-радикалу (пероксидази та СОД). Обидва механізми захисту залежать від фонду донорів водню.

У даній роботі вперше у хворих на ГГВ вивчено стан ПОЛ/АОС як єдиного процесу. Отримані дані оцінювалися з урахуванням тяжкості та періоду хвороби (табл. 2).

У хворих з легким перебігом ГГВ у перші дні жовтяничного періоду в еритроцитах та у сироватці крові спостерігалось статистично вірогідне підвищення активності СОД.

У хворих з середньотяжким перебігом ГГВ на початку жовтяничного періоду активація СОД в еритроцитах та сироватці крові була більш суттєвою. Проте, в період розпаду хвороби активність ферменту в еритроцитах і в сироватці крові зменшувалася нижче даних у осіб контрольної групи. При тяжкому перебігу ГГВ активність СОД в еритроцитах була низькою протягом усього захворювання. Повного відновлення активності ферментів не спостерігалось і при виписуванні хворих зі стаціонару.

Вкрай низька активність СОД встановлена у хворих з фульмінантними формами ГГВ ($213,22 \pm 13,148$) МЕ/л ер. зависі, ($196,50 \pm 10,185$) МЕ/л в сироватці крові у хворих з ознаками

Таблиця 2

Активність СОД і каталази в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ

Показники		n	СОД		Каталаза	
			еритроцити, МЕ/л ер. зав	сироватка, МЕ/л сир	еритроцити, МЕ/л ер. зав	сироватка, МЕ/л сир
			X±m	X±m	X±m	X±m
Здорові		40	3,78±18,93	236,8±8,39	1040,5±21,21	823,4±17,6
ВГ легкий перебіг	1	50	451,1±7,66*	313,7±3,31*	1350,0±43,01*	926,1±32,13*
	2	50	424,3±8,92*	270,3±3,67*	1566,9±36,70*	1051,1±36,78*
	3	50	372,7±6,70	258,6±5,27	113,4±33,80	799,3±26,88
ВГ середньої тяжкості	1	60	507,2±8,08*	339,7±7,12*	1565,9±27,40*	1023,5±32,75*
	2	60	335,7±9,46*	203,5±4,43*	1773,5±34,48*	1241,8±24,84*
	3	60	374,8±8,05	245,7±8,48	1079,8±27,65	841,5±26,74
ВГ тяжкий перебіг	1	60	312,1±5,35*	303,2±8,41*	1938,4±39,27*	1292,4±3,23*
	2	60	250,8±7,39*	216,1±7,16*	2461,3±37,72*	1549,9±32,49*
	3	60	340,8±8,63	229,1±7,05	1170,4±32,22*	858,0±26,94

Примітка:

1 – у період наростання хвороби

2 – у період розпалу

3 – у період реконвалесценції

* - різниця достовірна, порівняно з контрольною групою.

прекоми (198,51±19,139) та відповідно у хворих з ознаками глибокої коми (169,87±14,506) ($P < 0,05$). Слід зазначити, що зниження активності СОД у крові хворих в період розпалу ГГВ відповідало максимальному підвищенню концентрації продуктів ПОЛ і тяжкості хвороби.

Зниження активності ферменту в період розпалу хвороби, особливо при тяжких і фульмінантних гепатитах, може бути пов'язане з виснаженням ферментної системи в результаті її тривалого надмірного напруження та сприяє надмірному посиленню процесів ПОЛ.

У хворих на ГГВ встановлені також виражені зміни активності каталази в еритроцитах та сироватці крові. Вони зводилися до значної активації ферменту в еритроцитах і в сироватці кро-

ві вже у перші дні жовтяничного періоду. Зростання активності ферменту спостерігалось і в період розпалу клінічних проявів хвороби, причому і на початку хвороби, і в період розпалу. Встановлена чітка пряма залежність його активності від ступеня тяжкості ГГВ. Висока активність ферменту в крові при всіх формах ГГВ протягом захворювання і досить значна його активація при тяжкому перебігу (особливо в період розпалу хвороби), свідчить про досить місткі адаптивні можливості та значущість ферменту в підтримці ВРО на стаціонарному рівні. При злякисному перебігу ГГВ спостерігалася тенденція до зниження активності каталази як в еритроцитах, так і в сироватці крові хворих, що свідчило про вичерпання адаптивних можливостей цієї системи (табл. 2).

У хворих на гострі форми вірусного гепатиту В мали місце також порушення активності ферментів глутатіонової системи, що є основною протиперекисною ланкою внутрішньоклітинного захисту від пошкоджуючої дії продуктів ВРО.

Дані, отримані при обстеженні хворих на ГГВ, представлені в таблиці 3.

Як видно із таблиці 3, у хворих з легким, середньотяжким і тяжким перебігом ГГВ у перші дні жовтяничного періоду встановлена виражена активація ГП1 у сироватці крові й особливо – в еритроцитах. Встановлена чітка лінійна залежність активності ферменту від ступеня тяжкості хво-

Таблиця 3.

Активність Г-6-ФДГ, ГП1, ГП2, ГТ, GSH в еритроцитах та сироватці крові у хворих на ГГВ

Ферменти	Строки дослідження	Легка форма, X±m		Середньотяжка форма, X±m		Тяжка форма, X±m	
		еритроцити нмоль/1г Нб	сироватка, нмоль/1гр білка	еритроцити нмоль/1г Нб	сироватка, нмоль/1гр білка	еритроцити нмоль/1г Нб	сироватка, нмоль/1гр білка
ГП1	1	353,9±7,52	81,71±1,573	-	-	-	-
	2	428,0±8,31*	110,29±2,816*	462,5±8,02*	111,7±2,25*	548,04±7,97*	131,9±2,01*
	3	341,4±8,12	87,63±2,812	319,8±8,55*	72,9±2,79*	299,7±6,86*	74,6±2,62*
	4	357,1±6,70	83,42±2,982	334,3±8,41	80,5±3,03	337,3±6,75	83,1±1,93
ГП2	1	360,0±7,68	82,75±1,581	-	-	-	-
	2	434,4±9,58*	102,98±2,890*	449,7±8,95*	109,2±2,73*	54±,1*8,78	126,1±3,74*
	3	373,9±11,68	81,14±3,358	323,0±8,05*	72,9±2,61*	±300,7*6,44	69,6±2,83*
	4	382,3±10,69	84,79±2,887	350,1±8,18	80,24±3,14	337,8±7,53*	80,0±2,27
ГТ	1	155,02±4,150	49,54±1,026	-	-	-	-
	2	191,16±6,380*	62,5±3,116*	213,8±2,409*	72,27±2,763*	257,52±6,363*	85,42±2,415*
	3	169,62±6,416	55,46±3,309	173,34±5,444*	58,38±2,706*	192,45±4,028*	70,11±2,455*
	4	164,24±6,232	52,54±2,727	158,22±5,606	51,71±2,254	169,58±4,499*	55,68±1,638*
Г-6-ФДГ	1	905,4±12,46	233,1±4,99	-	-	-	-
	2	1043,9±20,94*	288,7±9,63	1101,2±24,16*	284,2±7,47*	1246,8±35,50*	328,0±5,96*
	3	880,1±24,84	288,7±9,63	778,9±22,29*	217,7±8,03	736,1±17,88*	198,1±5,87*
	4	935,0±23,02	229,4±8,13	853,4±23,07*	232,6±8,21	834,6±18,19*	219,6±5,49*
		еритроцити, нмоль/л ер. зав.	сироватка, нмоль/л сир.	еритроцити, нмоль/л ер. зав.	сироватка, нмоль/л сир.	еритроцити, нмоль/л ер. зав.	сироватка, нмоль/л сир.
GSH	1	383±9,293	150,13±8,417	-	-	-	-
	2	373,88±8,451	152,63±5,361	117,00±3,120*	165,92±6,566	298,83±8,049	174,75±3,972*
	3	354,5±8,451*	143,38±4,255	314,92±9,944	141,08±6,374	200,83±6,778*	121,17±5,146*
	4	371,25±8,215	149,25±4,718	378,00±5,147	142,46±7,175	336,75±9,054*	132,92±4,054

Примітка:

- 1 – в осіб контрольної групи;
- 2 – у період наростання жовтяниці;
- 3 – у період розпаду хвороби;
- 4 – у період реконвалесценції;
- * - різниця достовірна порівняно з контрольною групою.

роби. У хворих із середньотяжким і тяжким перебігом ГГВ у період розпапу недуги активність ферменту дзеркально протилежна його даним на початку жовтяничного періоду. Цифри, що свідчать про активність ферменту в еритроцитах, достовірно нижчі аналогічних показників у здорових людей. До часу виписування хворих зі стаціонару спостерігалася нормалізація активності ГП1 у сироватці крові всіх хворих. В еритроцитах у період одужання рівень активності ферменту був зниженим у хворих із середньотяжким і тяжким перебігом ГГВ.

У всіх обстежених пацієнтів мали місце також значні зміни активності ГП2 – ферменту, що приймає безпосередню участь у метаболізмі ліпоперекисів і тому відіграє неабияку роль у захисті мембранних ліпідів від пошкоджуючої дії продуктів перекисації. Картина цих змін аналогічна змінам активності ГП1. Так, у перші дні жовтяничного періоду спостерігалася значна, що лінійно залежала від тяжкості хвороби, активація ГП2 і в еритроцитах, і в сироватці крові. У період розпапу ГГВ спостерігалася виражене зниження активності ферменту у хворих із середньотяжким і особливо тяжким перебігом вірусного гепатиту. До часу виписування хворих зі стаціонару активність ГП2 у сироватці крові нормалізувалася у всіх хворих. В еритроцитах – залишалася зниженою в осіб, що перенесли тяжкі форми ГГВ.

Функціонування пероксидаз глутатінової системи пов'язане з активністю ГР – ферменту, що відновлює

GSSG у GSH, водень якого використовується у глутатіонпероксидазних реакціях.

Зміни активності ГР у еритроцитах та в сироватці крові хворих на ГГВ носять такий самий характер, як і зміни активності глутатіонпероксидаз. На початку хвороби має місце достовірно підвищення активності ГР в еритроцитах та сироватці крові. У період розпапу хвороби спостерігалася зниження її активності нижче значень у осіб контрольної групи. Ці зміни залежали від тяжкості хвороби. Такий ритм роботи основного переносника еквівалентів водню у хворих на ГГВ свідчить про обмеженість його компенсаторних можливостей, що фактично вичерпуються у період розпапу в еритроцитах хворих із середньотяжким і особливо тяжким перебігом хвороби. У сироватці крові ці зміни виявлені меншою мірою. Однією з причин такого різкого пригнічення активності ГП1, ГП2, ГР у крові хворих на ГГВ у період розпапу хвороби є чітко встановлений дефіцит відновлених форм глутатіону в сироватці крові і особливо в еритроцитах у хворих із середньотяжким перебігом ГГВ.

Часткову компенсацію функції пероксидаз глутатінового циклу приймає на себе ГТ, активність якої залишається досить високою і в еритроцитах, і в сироватці крові протягом усього захворювання у хворих із середньотяжким і тяжким перебігом ГГВ.

Встановлена статистично достовірна активація Г-6-ФДГ в еритроцитах і сироватці крові у хворих на початку жовтяничного періоду свідчить

про залучення до компенсаторних механізмів по знешкодженню ліпоперекисів пентозофостфатного шляху – основного постачальника відновлених форм НАДФ і НАД, що використовуються в глутатіоновій системі як донори водню. Однак, при тяжкому перебігу ГГВ у період розпаду мало місце вичерпання компенсаторних можливостей і цієї системи (табл. 3).

Слід особливо зазначити, що у 8 з 60 хворих із середньотяжким перебігом ГГВ і у 12 з 60 – з тяжким, активність ферментів глутатінової протиперекисної системи була досить низькою протягом усього захворювання. Одночасно, у цих самих хворих спостерігалось максимальне підвищення концентрації продуктів ПОЛ у крові. Тривалість жовтяничного періоду у них значно перевищувала його строки в аналогічних за тяжкістю хворих, подовжувалися строки інтоксикації, погіршувався прогноз хвороби.

У хворих з фульмінантним перебігом ГГВ активність ферментів глутатінового циклу була вкрай низькою. Так, активність ГП1, ГП2, ГР знижувалася майже у 2 рази в еритроцитах і сироватці крові, а GSH у хворих з ознаками глибокої коми не визначався взагалі.

Таким чином, отримані дані свідчать про напружене функціонування ферментної протиперекисної системи вже при середньотяжкому перебігу ГГВ. У хворих з тяжким перебігом хвороби у період розпаду клінічних проявів мало місце різке зниження функції глутатінової протиперекисної системи, що зали-

шало клітину практично незахищеною від дії високих концентрацій продуктів ВРО, особливо при фульмінантних формах ГГВ.

Вищевикладене дозволяє вважати, що патофізіологічні механізми ГГВ багато в чому обумовлені антиоксидантною недостатністю, що розвивається в процесі хвороби.

Надмірна активація процесів ПОЛ піддає окисленню, поряд з іншими жирними кислотами, і арахідонову кислоту, в результаті чого під впливом фосфоліпази А₂ вона вивільнюється зі складу фосфоліпиду. Вивільнившись з фосфоліпиду, арахідонова кислота стає субстратом для синтезу простагландинів. Надалі під дією простагландинконвертаз в ендотеліальних клітинах судин синтезується простациклін, у везикулярних залогах – простагландин Е₂ і Ф₂, у тромбоцитах – тромбоксан А₂ який має сильну проагрегаційну дію на тромбоцити, які є початковою ланкою у розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ).

З метою з'ясування ролі ПОЛ у розвитку ДВЗ у хворих на ГГВ досліджували стан тромбоцитарної ланки гемостазу, здійснювали коагулографічні дослідження. Результати оцінювали, співставляючи отримані дані з концентрацією ДК і МДА у крові хворих.

В обстежених хворих встановлено значне зниження числа тромбоцитів при середньотяжкому та тяжкому перебігу хвороби, особливо в період розпаду. Поряд зі зниженням числа тромбоцитів мала місце і виражена

зміна їх функціонального стану. Так, у хворих із середньотяжким і особливо тяжким перебігом ГГВ у перші дні жовтяничного періоду спостерігалось достовірне підвищення ступеня агрегації тромбоцитів і скорочення часу агрегації.

У період розпалу при середньотяжкому та тяжкому перебігу ГГВ у всіх обстежених хворих мало місце зниження агрегаційної активності тромбоцитів. Спостерігалось також значне подовження часу їхньої агрегації, особливо при тяжкому перебігу хвороби. Таке явище, на нашу думку, може бути розцінене як результат виснаження фосфоліпідних тромбоцитарних факторів та інших компонентів системи зсідання та відповідає поняттю «коагулопатія споживання», що вживається багатьма дослідниками для характеристики стану гемостазу у хворих на вірусні гепатити.

Таким чином, ДВЗ у хворих на ГГВ розвивається вже у перші дні хвороби. Однією з причин його виникнення, на нашу думку, є надмірне посилення процесів ВРО, що створюють суттєвий вплив на агрегаційну функцію тромбоцитів, сприяючи мікротромбозу. Надалі розвивається «коагулопатія споживання» зі схильністю до кровоточивості та кровотеч, що спостерігалось у частини хворих з фульмінантними формами ГГВ.

З метою зниження токсичного впливу продуктів ПОЛ при ГГВ хворим із середньотяжким перебігом хвороби до базисної терапії додавали 10%-ий настій астрагала шерстистоквіткового. Препарат природного походжен-

ня, містить солі кальцію, калію, селену з широким діапазоном біологічної дії, що полягає у поліпшенні метаболізму тканин, не токсичний. Настій астрагала шерстистоквіткового призначали по 1 столовій ложці 3 рази на день протягом 20 днів. Включення до базисної терапії астрагала шерстистоквіткового сприяло скороченню жовтяничного періоду на 6 днів, зменшенню концентрації білірубіну на 10-й день лікування ($107,0 \pm 6,67$ у дослідній групі і $126,3 \pm 8,60$ ммоль – у контрольній), зниженню строків інтоксикації. Лікування настоем астрагала шерстистоквіткового сприяло суттєвому зниженню концентрації ДК і МДА в еритроцитах. Теоретичний коефіцієнт, отриманий в результаті двофакторного аналізу, склав для МДА 3,90, фактичний – 8,55 ($P < 0,05$). Аналогічні дані отримані у сироватці крові. В осіб, що отримували настій астрагала шерстистоквіткового, активність ГП в процесі лікування зростала більш високими темпами, порівняно з хворими, які не отримували препарат. Теоретичний коефіцієнт для еритроцитів та сироватки крові склав 3,90, фактичний для еритроцитів – 5,06; для сироватки – 6,84 ($P < 0,05$).

На активності інших антиоксидантних ферментів лікування з використанням настою астрагала шерстистоквіткового істотним чином не позначалось. У хворих досліджуваної групи поліпшувались, поряд з іншими, і показники тромбоцитарної ланки гемостазу. Таким чином, застосування астрагала шерстистоквіткового в комплексній терапії ГГВ чинить

сприятливу дію на перебіг хвороби. Зниження концентрації ДК і МДА в еритроцитах хворих свідчить про їх антирадикальну спрямованість, підвищуючи активність глутатіонпероксидаз. Це дає підставу вважати, що механізм позитивної дії полягає у збудженні активного центру ферменту. У цілому, сприятлива дія настою астрагала шерстистоквіткового полягає, на нашу думку, у збільшенні спроможності АОС, що сприяє зменшенню несприятливої дії надмірного потенціалу ВРО.

Висновки

1. На підставі всього викладеного можна зробити висновок, що в патогенезі ГГВ суттєву роль відіграє надмірне підвищення активності процесів ПОЛ, що призводить до зміни функції та структури біомембран гепатоцитів, еритроцитів, тромбоцитів та інших клітин організму
2. Тривале напруження в системі ПОЛ/АОС у хворих на ГГВ призводить до виснаження захисної функції АОС, у тому числі ферментної, що позбавляє клітини можливості протистояти ради-

кальному окисленню структурних компонентів біомембран.

3. Окислення фосфоліпідів біомембран гепатоцитів та інших клітин призводить до зміни обмінних процесів у клітині, зниження її ферментної активності, порушення проникності, що, зрештою, може призвести до загибелі клітини.
4. Надмірна активація ВРО активізує метаболічний каскад обміну арахідонової кислоти, що є основним компонентом фосфоліпідів біомембран тромбоцитів, в результаті чого збільшується адгезивна та агрегаційна функція тромбоцитів, яка суттєвим чином позначається на гемостазі у хворих на ГГВ.
5. Застосування з метою патогенетичної терапії препаратів з антирадикальним механізмом дії сприятливо впливає на перебіг ГГВ. Використання антиоксидантів, поряд з іншими метаболітами та протівірусними препаратами, на наш погляд, є перспективним напрямком у вирішенні питань терапії гострих вірусних гепатитів і потребує подальшого детального вивчення.

Література

1. Антиоксидантная активность сукцинат-пиримидиновых комплексов, оксиметилурацила и мексидола в модельных системах перекисного окисления липидов при различной длительности окисления / В.А. Мышкин, Д.В. Срубиллин, Д.А. Еникеев, Л.Н. Мустаева // Медицинский вестник Башкортостана. - 2009. - № 2. - С. 145-146.
2. Богушевич С.А. Клинико-лабораторные проявления и характеристика свертывающей системы крови у пациентов с циррозами печени, ассоциированными с вирусными гепатитами В, С и D / С.А. Богушевич, К.И. Чуйкова // Бюллетень сибирской медицины. - 2009. - Т. 8, № 4/2. - С. 33-38.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков И.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с.

4. Нікітін Є.В., Чабан Т.В., Гудзь В.А. Порушення в тромбоцитарній ланці гемостазу у хворих на хронічний гепатит В // Гепатологія – 2008. – № 1 – С. 88-96.
5. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза I. Цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз / Б.И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. Р. 12-23.
6. Минов А.Ф. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени / А.Ф. Минов, А.М. Дзядзько, О.О. Руммо // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. - № 2, - С. 82-91.
7. Мухорамова И.С. Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа и хроническая вирусная патология печени / И.С. Мухорамова, П.В. Корой, А.В. Ягола // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. - № 5. – Приложение 40. – С. 93.
8. Некрасов Э.В. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях / Э.В. Некрасов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. - № 46. – С. 98-108.
9. Особливості окислювальної модифікації білків у дітей, хворих на хронічний гепатит С / В.С. Березенко, Р.В. Мостовенко, М.Б. Діба [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. – 2012. - № 3. – С. 55-58.
10. Ретинол, токоферол и аскорбат, гемостаз и перекисное окисление липидов / С.Л. Галян, А.Ш. Бышевский, И.А. Дементьева, А.В. Рудзевич // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2009. - № 4. – С. 16-32.
11. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии // В.В. Малеев, А.М. Полякова, О.С. Астраина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 11-15.
12. Цейликман О.Б. Влияние рецепторного антагониста IL-1 бета на перекисное окисление липидов в печени при стрессе / О.Б. Цейликман, В.Э. Цейликман, А.И. Синицкий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 150, № 8. – С. 158-160.
13. Ягода А.В. Тромбоциты как индикаторы печеночного фиброгенеза / А.В. Ягода, П.В. Корой // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2007. - № 3 – С. 55-63.
14. Andreas J. Meyer Glutation homostasis and redox-regulation by sulfhydryl groups / Andreas J. Meyer, Hell Rudiger // Phatosynthesis Research. – 2006.–Vol. 86, № 3. – P. 434.
15. Chezzi P. Thiol–Disulfide Balance: From the Concept of Oxidative Stress to that of Redox Regulation / P. Chezzi // Antioxidants and Redox Signaling. – 2005. – Vol. 7, № 7/8. – P. 954.
16. Sudha K. Lipid peroxidation, hemolysis and antioxidant enzymes of erythrocytes in stroke / Sudha K., A. V. Rao, S. Rao // Indian Journal of Physiology and Pharmacology. – 2004. – Vol. 48, № 2. – P. 199–205.

УДК 57.017+616-007.7.004.1:616.36-002/.578.833.2

СПІВСТАВЛЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ І БІОХІМІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

І.В. Гомоляко¹, В.І. Янченко², І.О. Швадчин¹, Н.Є. Клочкова¹

¹Національний Інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова
АМН України, м. Київ

²ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського
АМН України», м. Київ

Ключові слова: хронічний гепатит С, морфологія, біохімія, ІГА, фіброз.

СОПОСТАВЛЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

И.В. Гомоляко, В.И. Янченко, И.А. Швадчин, Н.Е. Клочкова

Сопоставление морфологических и биохимических характеристик при ХГС выявило наиболее тесную корреляционную связь между ИГА и степенью фиброза и такими показателями как длительность заболевания, возраст больных, уровень альбумина, общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, ЛДГ, АсАТ, АлАТ и ГГТП. Уровень этих показателей существенно изменяется при повышении активности процесса. Целесообразным и перспективным является дальнейший поиск возможностей неинвазивной диагностики ИГА и фиброза печени на основе использования простых общедоступных биохимических и других лабораторных и клинических исследований.

Ключевые слова: хронический гепатит С, морфология, биохимия, индекс гистологической активности, фиброз.

COMPARISON OF MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WITH CHHC

I. Gomolyako, V. Yanchenko, I. Shvadchin, N. Klotchkova

Comparison of morphological and biochemical characteristics of ChHC revealed the most close correlation between histological activity index and stage of fibrosis, duration of disease, age of patients, level of albumin, direct and indirect bilirubin, alkaline phosphatase, timol test, LDY, AsAT, ALAT and GGTP. The level of these indexes

modifies significantly when activity of process increases. Further search for opportunities of noninvasive diagnostics of histological activity index and stage of fibrosis of liver on the basis of simple and generally available biochemical and other laboratory and clinical examinations is considered a reasonable and perspective issue.

Key words: chronic hepatitis C, morphology, biochemistry, histological activity index, fibrosis.

Вступ. Проблема хронічного гепатиту С (ХГС) в світі з кожним роком набуває все більшої ваги і, відповідно, зростає запит на нові методи діагностики та контролю за перебігом хвороби та ефективністю лікування. В цих напрямках проводяться активні пошукові дослідження, накопичуються дані, під впливом яких нерідко відбувається еволюція поглядів на дане захворювання, а також створюються нові діагностичні прийоми [1,2,3,4,5]. В цілому слід зазначити, увага дослідників, головним чином, зосереджена на виявленні фіброзних змін в печінці, як найбільш небезпечних з огляду на можливі ускладнення.

Найважливішим в діагностиці ХГС є визначення активності процесу та стадії фіброзу. Пункційна біопсія печінки (ПБП) залишається найбільш точним діагностичним методом та в більшості клінічних випадків дозволяє отримати суттєво важливу для хворого інформацію. Що стосується безпечності процедури ПБП, то більш ніж десятирічний досвід її виконання свідчить, що при дотриманні всіх вимог та правильному відборі хворих вона є цілком безпечною. Сучасні відомі системи напівкількісної оцінки активності та фіброзу печінки (METAVIR, R. Knodell і співавт. та інш.) дозволяють уніфікувати і при-

швидшити морфологічну оцінку патологічних змін в печінці при ХГС [6,7,8,9]. Але в цілому, обмеження використання ПБП має певні об'єктивні і суб'єктивні причини і недоліки.

Неінвазивні (апаратні та біохімічні методи) – є більш популярними. Так, наприклад, апарат “Fibro Scan”, який використовує імпульсну еластометрію, дозволяє оцінити стадію фіброзу. Він є найбільш інформативним при диференціації цирозу печінки (F4) та тяжкого фіброзу (F3), а за відсутності фіброзу (F0), при ожирінні, вузьких міжреберних проміжках і об'ємних утвореннях печінки дає хибні результати [10]. Можливість досить точно оцінювати цироз та стеатоз печінки дає ультразвукове дослідження з використанням УЗ – апаратів за допомогою 3Д + ПД режимів з функцією VOCAL для обчислювання даних [11]. На етапі вивчення знаходиться розроблений УЗ-апарат, в якому використовується принцип розрахунку щільності тканини при проникненні крізь неї ультразвуку [12].

В діагностиці ХГС широко використовуються удосконалені сучасні методи так званої “біохімічної біопсії” (“Acti-Test”, “Fibro-Max”, FibroTest). Однак, їх недоцільно використовувати при гострому гепатиті, а хибно-позитивні результати обу-

мовлені підвищенням білірубину не пов'язаного з хронічним гепатитом (синдром Жильберу, гемоліз, підпечінковий холестаза, прийом рибаверину). Ризик хибно-негативних результатів виникає при загостренні хронічних запальних захворювань [13]. Фактор вартості дослідження також суттєво впливає на можливості використання цих методів.

Суттєвим недоліком методів неінвазивної діагностики є обмежена оцінка активності ХГС, оскільки методи визначення активності базуються на використанні гістологічної шкали METAVIR. Однак, як показали наші дослідження, у більшості хворих на ХГС, особливо з легкою і середньою важкістю перебігу, домінуючою морфологічною ознакою ХГС є білково-гідропічна дистрофія, а не некротичні зміни, і саме з нею пов'язані порушення функції печінки.

Таким чином, можна констатувати, що існуючі неінвазивні або малоінвазивні методи визначення індексу гістологічної активності (ІГА) та гістологічного індексу склерозу (ГІС) у хворих на ХГС мають певні недоліки і потребують удосконалення.

Мета даної роботи – дослідження кореляційних зв'язків між морфологічними та біохімічними характеристиками у хворих на ХГС.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводились на базі НІХТ ім. О.О. Шалімова і ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН України. Було обстежено 165 хворих на ХГС – чоловіків 118 (71,52%), жінок – 47 (28,48%). Розподіл хворих за віком був наступним: 25 років і менше – 18

(10,9%), 26–35 р. – 54 (32,7%), 36–45 р. – 45 (27,3%), 46–55 р. – 35 (21,25), більше 55 р. – 13 (7,9%); за тривалістю хвороби: 4 роки і менше – 45 (27,3%), 5–8 р. – 68 (41,2%), 9–12 р. – 29 (17,6%), 13–16 р. – 13 (7,9%), більше 16 р. – 10 (6,1%). Діагноз ХГС обґрунтований даними епідеміологічного анамнезу, клініко-лабораторними показниками (визначали маркери вірусного гепатиту С: анти-HCVIgM, анти-HCVIgG, анти-HCV до корового антигену та неструктурних білків NS3, NS4, NS5; RNA-HCV – в ланцюгово-полімеразній реакції).

Всім хворим були проведені морфологічні дослідження пункційної біопсії печінки. Отриманий біоптат фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну з подальшою стандартною гістологічною обробкою. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксилином-еозином за методом Ван Гізон, азур II-еозином та реактивом Шиффа (ШИК-реакція). Світлооптичні описові та напівкількісні дослідження біоптатів проводили на мікроскопі ВХ-43 (Olympus, Японія). Вираженість морфологічних змін оцінювали напівкількісно за шкалою R. Knodell'я з сівавт. [14] у власній модифікації з усуненням розриву шкали та введенням градації 2 для оцінки внутрішньодолькової дегенерації і фокального некрозу гепатоцитів та запальної інфільтрації портальних трактів, оскільки вона виявилась значущою при співставленні морфологічних та біохімічних показників. Загальні критерії активності ХГС залишались незмінними: ІГА I – 1–3 бали – мінімальний ступінь активності; ІГА II – 4–8 балів – низький ступінь; ІГА III –

9 – 12 балів - помірний ступінь; ІГАІУ – 13 – 18 балів – високий ступінь активності. Вираженість фіброзу оцінювали за шкалою METAVIR: F0 – фіброз відсутній; F1 – фіброз порталних трактів без наявності септального фіброзу; F2 – порталний фіброз з окремим порто-портальними септами, F3 – множинні септи без ЦП (порто-портальні, порто-центральної та септальної зв'язки); F4 – цироз печінки.

До переліку біохімічних показників входили: загальний білок, альбумін, загальний білірубін, прямий білірубін, калій, натрій, тимолова проба, аланін-амінотрансфераза (АлАТ), аспартат – амінотрансфераза (АсАТ), ЛФ, ГГТП, сечовина, креатинін, ЛДГ. Біохімічні показники представлені в міжнародній системі одиниць СІ. Вони були обрані на основі попереднього статистичного аналізу; за їх середніми значеннями були проаналізовані відповідно до статі, віку, тривалості хвороби та морфологічних змін в печінці.

Статистичний аналіз кількісних показників включав методи варіаційної статистики з визначенням середнього арифметичного та середнього квадратичного відхилення. При множинному співставленні груп для виявлення впливу досліджуваних факторів використовували метод дисперсійного аналізу ANOVA, метод Краскела – Уолліса, медіанний тест, непараметричний критерій Манна – Уїтні U, критерій Фішера. Для статистичної обробки результатів використовували комп'ютерну програму "Statisticafor Windows" (версія 6.0, "StatSoftandInc." 1984-2001, USA).

Результати дослідження

Частота виявлення ступінчастих та мостоподібних некрозів становила 8,5% (12 хворих) і була однаковою у чоловіків і у жінок. Переважав «м'який» некроз (6,06%). Незначна тенденція до збільшення частоти і вираженості некротичних змін була пов'язана з віком та тривалістю захворювання, особливо при збільшенні останньої до 12-16 років. Загалом ступінчасті та мостоподібні некрози не були суттєвою складовою морфологічної картини в даній групі досліджень і тому не співставлялись з біохімічними показниками.

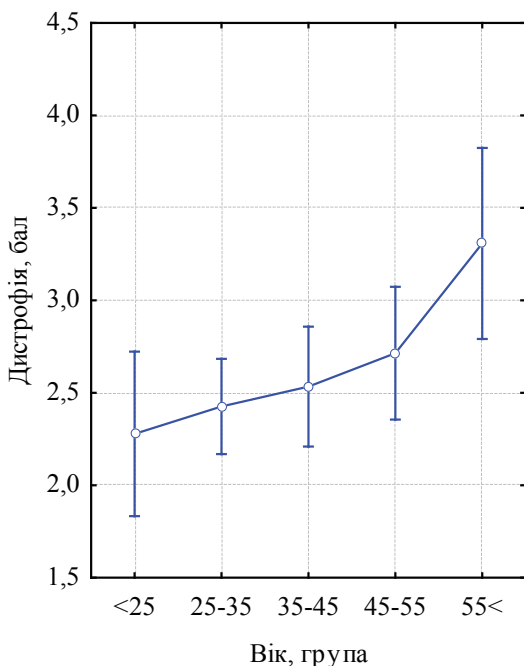
Інтралобулярна дегенерація та фокальні некрози гепатоцитів були провідною морфологічною характеристикою в даній групі хворих на ХГС. Ці явища ми не розглядали окремо для збереження існуючого класифікаційного підходу, прийнятого більшістю дослідників. Але інтралобулярна дегенерація спостерігалась в 100% випадків, а фокальні некрози гепатоцитів з наявністю запальної інфільтрації або без неї мали дещо меншу частоту і різну інтенсивність. Найбільш розповсюдженим варіантом дистрофічних змін була помірно виражена білково-гідропічна та балонна дегенерація з дрібними окремими осередками інтралобулярного некрозу інтенсивністю в 3 бали (37,58%). Ураження паренхіми інтенсивністю в 1, 2 і 4 бали мали частоту 19,39%, 23,64%, 19,39% відповідно. Вираженість дистрофічних змін у жінок є дещо вищою, хоча статистичні відмінності між чоловіками і жінками незначні. Суттєво зростала вираженість інтралобулярної дегенерації з фокаль-

ними некрозами гепатоцитів у осіб віком вище 55 років ($p=0,0097$) (рис. 1а). Ще більшою була залежність між цією ознакою та тривалістю захворювання ($p=0,0001$) (рис. 1б). Найбільша вираженість дистрофічних змін спостерігалась при тривалості захворювання більше 8 років, що можна пояснити не тільки активністю ХГС, а також наявністю супутніх захворювань, зокрема, легеневих та серцево-судинних, які суттєво посилюють стан гіпоксії печінки.

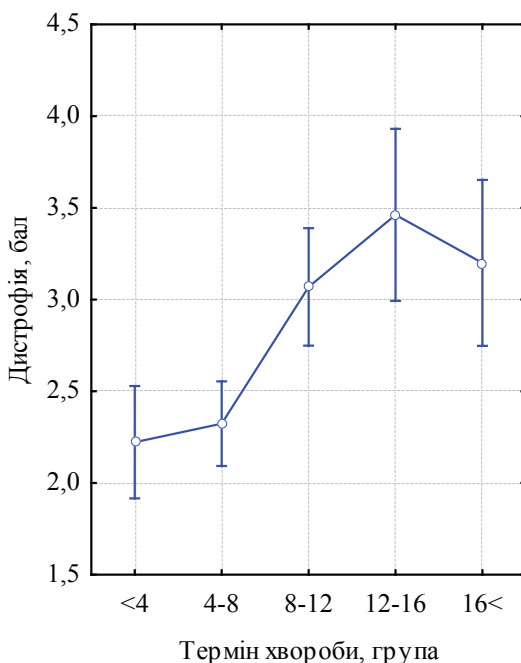
Запальна інфільтрація портальних трактів також є суттєвим елементом дистрофічно-запального процесу при ХГС. Вивчення інтенсивності запальної інфільтрації в досліджуваній групі хворих показало, що переважає запалення інтенсивністю в 3 бали – 43,64%, частота запалення іншої інтенсивнос-

ті суттєво не відрізняється і становить відповідно: 1 бал – 20,0%, 2 бали – 15,76%, 4 бали – 18,18%. Залежність вираженості портального запалення від статі не виявлена, але виявлена висока залежність від віку хворого (рис. 2а) та тривалості захворювання (рис. 2б).

Індекс гістологічної активності, який є узагальнюючим щодо вище згаданих морфологічних характеристик ХГС, в даній сукупності хворих переважно мав інтенсивність в 4-7 балів, тобто переважали дистрофічно-запальні зміни низького ступеню активності (рис. 3). Також виявлена висока залежність ІГА від віку хворого та тривалості захворювання, причому найбільш виражене зростання ІГА спостерігається при тривалості хвороби більше 8 років та віку хворих більше 45 років.

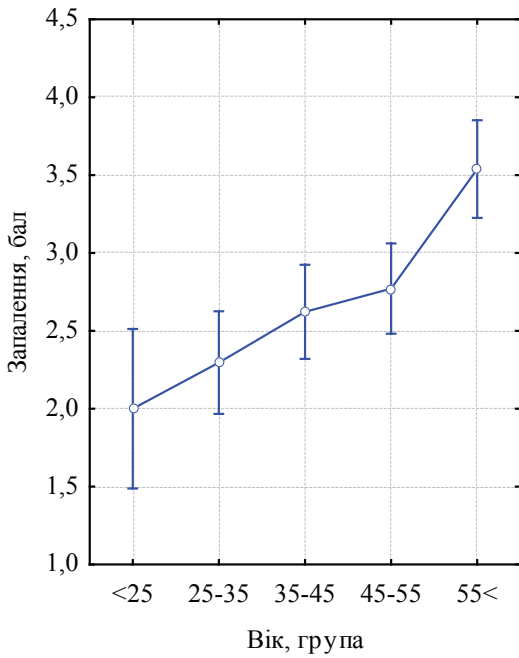


1а

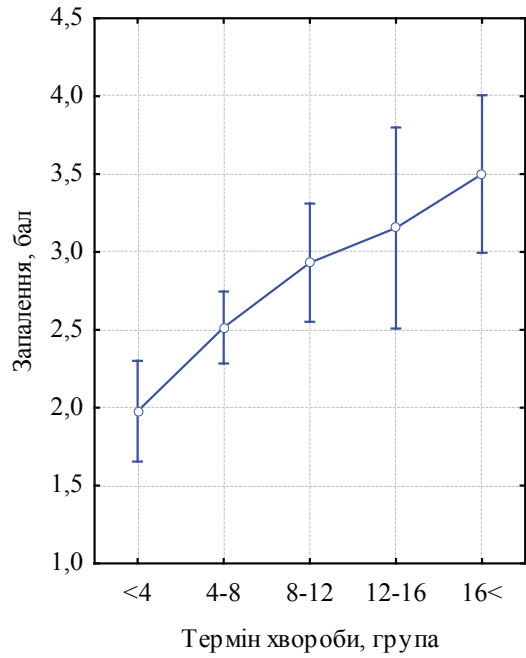


1б

Рис. 1. Залежність між вираженістю інтралобулярної дегенерації з фокальними некрозами гепатоцитів та а) віком хворих; б) тривалістю хвороби.



2а



2б

Рис. 2. Залежність між вираженістю запальної інфільтрації порталних трактів та а) віком хворих; б) тривалістю хвороби.

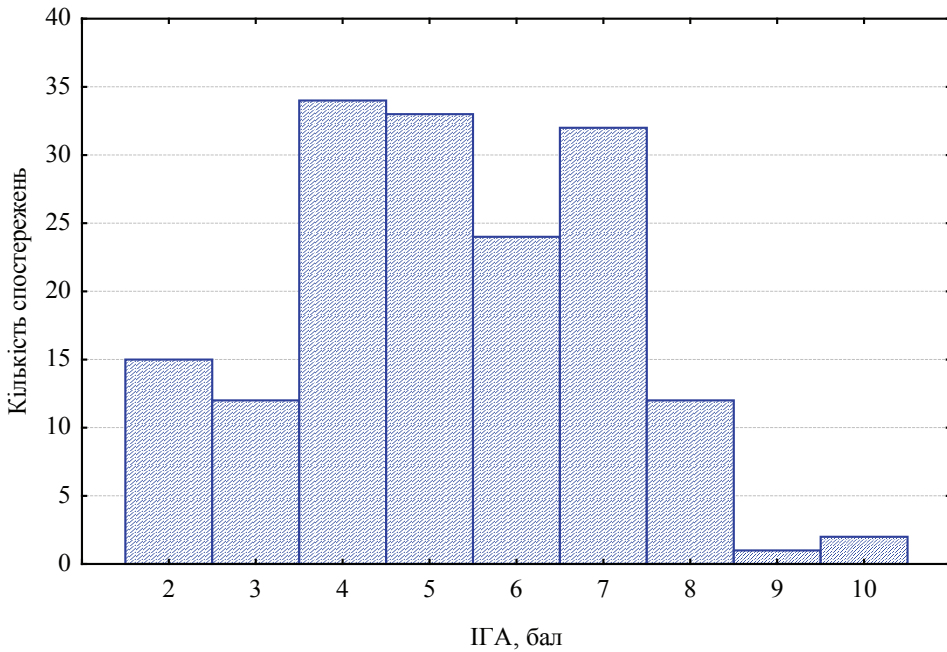


Рис. 3 Гістограма розподілу частоти індексів гістологічної активності

Оскільки ІГА відображає основні тенденції щодо зв'язків морфологічних характеристик із статтю, віком та тривалістю хвороби, подальші співставлення біохімічних і морфологічних характеристик проводили відносно ІГА.

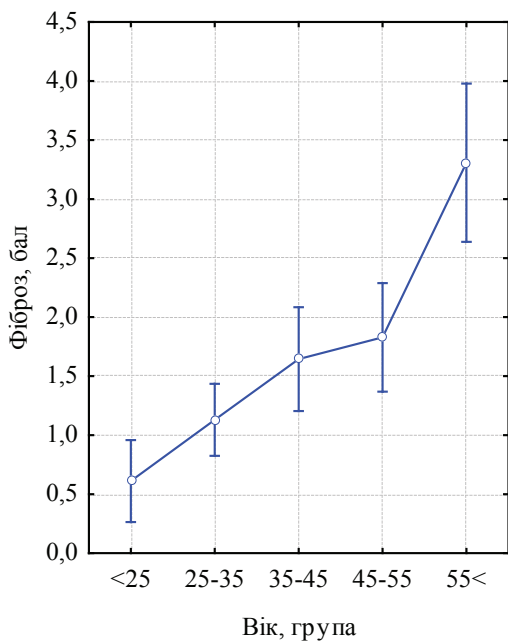
Аналогічні залежності були встановлені і щодо фіброзу печінки. В досліджуваній групі хворих суттєво переважають спостереження з інтенсивністю фіброзу в 1 бал (F1) – 36,97%, випадки з F0 мали частоту 26,06%; випадки з F2, F3 та F4 мали невисоку частоту – 8,49%, 14,55%, 13,94% відповідно. Частота цирозу (13,94%) є близькою до даних інших авторів. Суттєвим є зв'язок між віком хворих ($p=0,0001$) та тривалістю захворювання ($p=0,0001$) (рис. 4а,б), причому у хворих після 35 років та за тривалості захворювання більше 8 років суттєво зростає вірогід-

ність виражених фіброзних змін в печінці та цирозу печінки.

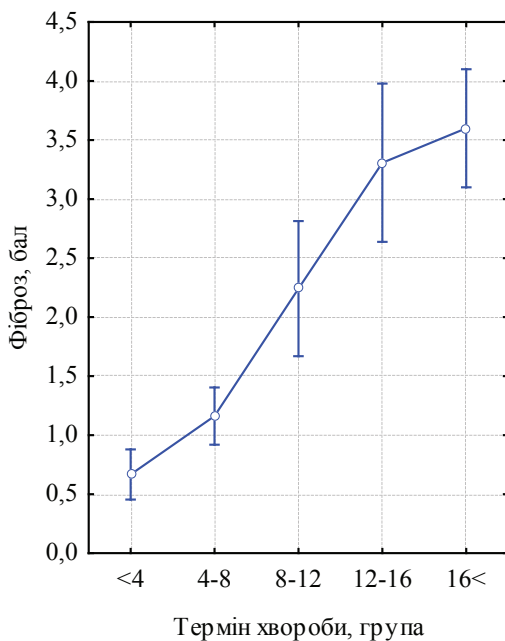
Біохімічні дослідження

В табл. 1 представлена загальна характеристика біохімічних показників хворих на ХГС, яка не відрізняється, в цілому, від даних інших авторів.

Дослідження зв'язків між біохімічними показниками та віком хворих і тривалістю хвороби показало, що в залежності від віку хворих спостерігається чітка тенденція до збільшення середніх значень таких показників: білірубін загальний та прямий, АЛАТ, АсАТ та тимолова проба, що можливо обумовлене зменшенням з віком компенсаторних можливостей печінки. Збільшення тривалості хвороби і, відповідно, кількості уражених гепатоцитів, також веде до підвищення рівня загального та прямого білірубіну;



4а



4б

Рис. 4. Залежність між вираженістю фіброзу та а) віком хворих; б) тривалістю хвороби.

Таблиця 1.

Статистика біохімічних показників

Показник	Середнє значення	Медіана	Мінімум	Максимум	Квартиль	
					25%	75%
Загальний білок (г/л)	77,27±7,29	77,1	56,7	95,0	72,2	82,0
Альбумін (%)	53,51±6,16	52,0	43,3	69,7	49,2	58,3
Білірубін загальний (мкмоль/л)	17,44±13,20	13,8	3,5	113,8	9,8	19,3
Білірубін пряий (мкмоль/л)	2,58±8,72	0,0	0,0	84,1	0,0	1,6
Калій (ммоль/л)	4,49±1,02	4,3	3,7	16,6	4,2	4,6
Натрій (ммоль/л)	140,6±5,2	142	130	151	137	144
Тимолова проба (од)	4,23±2,81	4,0	0,6	15,3	2,0	5,9
АЛАТ (ммоль/л)	1,57±1,12	1,28	0,12	6,70	0,70	2,30
АСАТ (ммоль/л)	0,74±0,51	0,66	0,01	3,20	0,35	0,96
ЛФ (Е/л)	199,2±94,5	185,0	3,0	485	135	231
ГГТП (Е/л)	71,3±92,4	45,0	6,0	789	30	67
Мочевина (ммоль/л)	5,42±1,39	5,5	1,1	10,0	4,5	6,0
Креатинін (мкмоль/л)	92,12±31,41	90,2	51,9	456,0	81,0	99,0
ЛДГ Е/л	291,9±104,4	272	110	560	223	370

підвищуються показники АлАТ та АсАТ, лужної фосфатази та ГГТП; також знижується показник вмісту загального білка. Спостерігається чіткий паралелізм між динамікою морфологічних та біохімічних характеристик відповідно до віку та тривалості хвороби.

Співставлення біохімічних показників та ІГА показало виражену тенденцію до зміни біохімічних показників залежно від ступеня ІГА (табл. 2). Вона полягає у зниженні рівня альбуміну, підвищенні загального та прямого білірубіну при зростанні активності процесу. Зростання показників лужної фосфатази, ГГТП та ЛДГ, тимолової проби, АлАТ та АсАТ є типовим для даної групи спостережень і вказує на посилення цитолізу гепатоцитів, ураження жовчовивідних шляхів та по-

рушення детоксикаційних функцій гепатоцитів (рис. 5, 6).

Посилення фіброзу супроводжується аналогічними тенденціями – знижується рівень альбуміну, підвищуються показники білірубіну; збільшуються – тимолова проба, АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП, креатинін, ЛДГ. Для інших показників тенденція до підвищення або виражена слабо або відсутня (табл. 3). В результаті відмічено чіткий паралелізм між посиленням вираженості дистрофічно-запальних змін в печінці та тенденціями до погіршення біохімічних показників (рис. 7, 8).

В результаті проведених морфологічно-біохімічних співставлень та статистичного аналізу у хворих на ХГС було показано, що найбільш тісний кореляційний зв'язок існує між ІГА і такими показниками як трива-

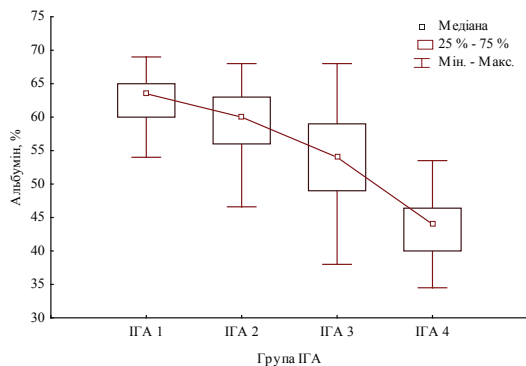


Рис. 5. Динаміка змін показника рівня альбуміну в крові залежно від індексу гістологічної активності.

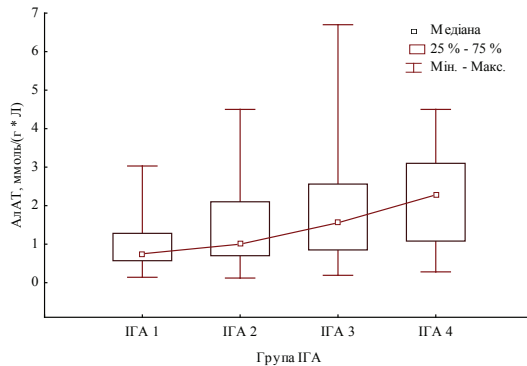


Рис. 6. Динаміка змін показника рівня АЛАТ в крові залежно від індексу гістологічної активності.

Таблиця 2.

Залежність біохімічних показників від ІГА ХГС (бали)

Показник	Середнє значення в групі				ANOVA	
	ІГА 1	ІГА 2	ІГА 3	ІГА 4	F	p
Загальний білок (г/л)	78,6	78,2	76,0	76,3	1,5	0,229
Альбумін (%)	58,0	56,2	51,4	50,3	52,1	0,000
Білірубін загальний (мкмоль/л)	15,1	13,8	15,9	33,1	15,4	0,000
Білірубін прямий (мкмоль/л)	0,67	0,85	1,72	11,80	11,4	0,000
Калій (ммоль/л)	4,41	4,63	4,40	4,53	1,0	0,399
Натрій (ммоль/л)	140,9	139,0	141,6	140,9	2,5	0,064
Тимолова проба (од)	3,52	3,59	4,43	6,26	6,0	0,001
АЛАТ (ммоль/л)	0,98	1,39	1,84	2,25	8,8	0,000
АСАТ (ммоль/л)	0,46	0,68	0,81	1,16	11,2	0,000
ЛФ (Е/л)	191,7	180,0	187,8	283,3	7,6	0,000
ГГТП (Е/л)	57,4	53,3	81,5	106,5	2,2	0,087
Мочевина (ммоль/л)	5,39	5,43	5,42	5,44	0,0	0,999
Креатинін (мкмоль/л)	90,39	89,74	89,93	105,95	1,7	0,177
ЛДГ Е/л	261,8	269,9	310,8	341,4	4,3	0,006

Примітка: ефекти є значущими на рівні $p < 0,0500$

лість захворювання ($p=0,000$) та вік хворих ($p=0,000$). Серед біохімічних показників високу значущість мають рівень альбуміну сироватки крові ($p=0,000$), загального та прямого білірубіну ($p=0,000$), лужної фосфатази ($p=0,000$), тимолової проби ($p=0,001$),

ЛДГ ($p=0,006$), АсАТ($p=0,000$) та АЛАТ ($p=0,000$). Рівень цих показників суттєво змінюється при зростанні активності процесу.

При співставленні фіброзних змін в печінці та біохімічних характеристик ХГС суттєвими показника-

Таблиця 3.

Залежність біохімічних показників від ступеня вираженості фіброзу печінки (бали)

Показник	Середнє значення в групі					ANOVA	
	F0	F1	F2	F3	F4	F	p
Загальний білок (г/л)	78,7	78,0	74,9	74,1	77,4	2,1	0,087
Альбумін (%)	57,7	55,1	49,0	46,7	50,2	43,1	0,000
Білірубін загальний (мкмоль/л)	15,4	14,0	12,8	16,8	34,0	14,2	0,000
Білірубін прямий (мкмоль/л)	1,01	0,88	0,89	2,15	11,47	8,3	0,000
Калій (ммоль/л)	4,34	4,65	4,37	4,40	4,48	0,8	0,523
Натрій (ммоль/л)	140,1	140,6	139,7	142,3	140,4	0,9	0,479
Тимолова проба (од)	3,83	3,51	4,28	4,55	6,52	5,7	0,000
АЛАТ (ммоль/л)	1,09	1,49	1,95	1,83	2,15	4,7	0,001
АсАТ (ммоль/л)	0,47	0,72	0,84	0,85	1,11	7,8	0,000
ЛФ (Е/л)	184,3	189,9	173,3	192,8	274,1	4,7	0,001
ГГТП (Е/л)	48,8	56,9	65,9	106,4	117,8	3,6	0,008
Мочевина (ммоль/л)	5,35	5,38	5,29	5,60	5,55	0,2	0,924
Креатинін (мкмоль/л)	86,56	92,93	84,36	91,75	105,45	1,6	0,172
ЛДГ Е/л	247,0	294,5	291,1	309,5	351,0	4,3	0,002

Примітка: ефекти є значущими на рівні $p < 0,0500$

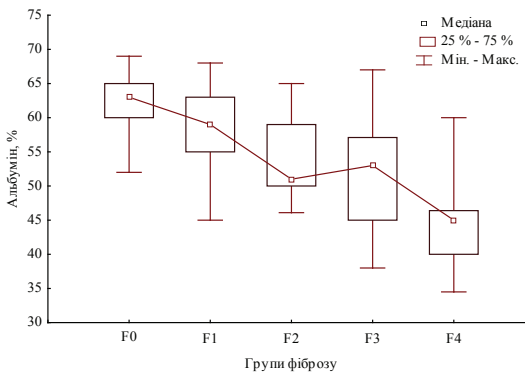


Рис. 7. Динаміка змін показника рівня альбуміну в крові залежно від гістологічного індексу фіброзу.

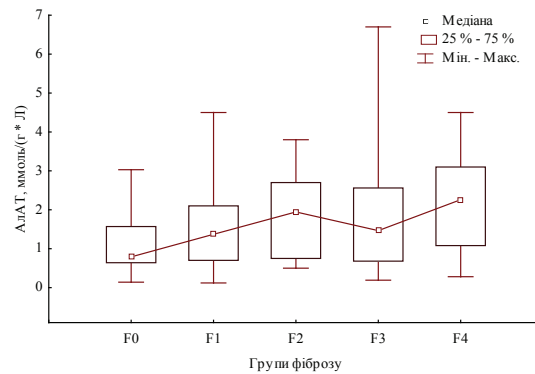


Рис. 8. Динаміка змін показника рівня АЛАТ в крові залежно від індексу гістологічної активності.

ми також є тривалість захворювання ($p=0,000$) та вік хворих ($p=0,000$). Серед біохімічних показників – рівень альбуміну ($p=0,000$), загального та прямого білірубіну ($p=0,000$), АсАТ ($p=0,000$) та АЛАТ ($p=0,001$), лужної фосфатази ($p=0,001$), тимолової про-

би ($p=0,000$), ЛДГ ($p=0,002$) і ГГТП ($p=0,008$). Останній свідчить про ураження жовчних шляхів.

Таким чином, результати проведених досліджень вказують, що загальнодоступні біохімічні показники знаходяться в тісному кореляційно-

му зв'язку з морфологічними характеристиками печінки у хворих на ХГС, причому не завжди величини цих показників виходять за межі норми – важливою є динаміка їх змін. Саме тому доцільним і перспективним є

подальший пошук можливостей неінвазивної діагностики ІГА і фіброзу печінки на основі використання загальнодоступних стандартних біохімічних та інших лабораторних і клінічних досліджень.

Література

1. Массимо Пінціані. Еволюція фіброзу печінки // Рос. журн. гастроентерології, гепатології. – 2002. – №5. – С. 4-9.
2. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
3. Практическая гепатология / Под ред. акад. Н.А. Мухина. – М.: ООО «Проект МБ», 2004. – 296 с.
4. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити. / М.А. Андрейчин. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 51 с.
5. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени. – К.: НМУ ім. О.О. Богомольця, видавництво «Медична Україна». // Сучасні інфекції. – 2007. – №4. – С. 4-9.
6. Beaugrand M. How to assess liver fibrosis and for what purpose? // J. of Hepatology. – 2006. – Vol. 44, #3. – P. 444 – 445.
7. Blanc J.F., Bioulac-Sage P., Balabaud C., Desmouliere A. Investigation of liver fibrosis in clinical practice // Hepatol. Res. – 2005. Vol. 27.
8. Fallowfield J.A., Kendall T.J., Iredale J.P. Reversal of fibrosis: no longer a pipe dream? // Clin. Liver Dis. – 2006. – Vol. 10, #3. – P. 481-497.
9. Ishak K., et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis // J. Hepatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 696 – 699.
10. Beaugrand M. Fibroscan: instructions for use // Gastroenterologie Biologique et Clinique. – 2006. Vol. 30, # 4. – P. 513 – 514.
11. Голубовская О.А. 3D-визуализация как дополнение к ультразвуковой диагностике различных поражений печени / О.А. Голубовская // Сучасні інфекції. – 2007. – №3. – С. 26 – 30.
12. Буеверов А.О. Эластография – новый метод неинвазивной диагностики фиброза печени / А.О. Буеверов, Л.Я. Воликовский, Е.В. Тесаева // Гептод. форум. – 2007. – №2. – С. 14-18.
13. Biomarkers as a first – line estimate of injury in chronic liver diseases: time for a moratorium on liver biopsy? / T. Poynard, V. Ratziu, Y. Benhamou et al. // Gastroenterology. – 2005. – №128. – P. 1146-1148.
14. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // Hepatology. – 1981. – Vol. 4. – P. 431-435.

УДК 618.2/.3:616.36-008.8.811.5

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОГО ХОЛЕСТАЗУ ВАГІТНИХ

В.І. Пирогов, Л.І. Голота, О.Ю. Голота

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: вагітність, внутрішньопечінковий холестаза, свербіж, урсодезоксихолева кислота, ентеросорбенти.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА БЕРЕМЕННЫХ

В.И. Пирогова, Л.И. Голота, О.Ю. Голота

Внутрипеченочный холестаза беременных – патология, возникающая во II–III триместрах беременности, характеризуется интенсивным зудом, увеличением уровня желчных кислот в крови и незначительным повышением активности трансаминаз. В статье приведены результаты обследования и лечения 11 женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. У всех пациенток были типичные симптомы; в качестве терапии они получали урсодезоксихолевую кислоту и сорбенты. В результате лечения наступало облегчение зуда и уменьшение уровня биохимических маркеров холестаза.

Ключевые слова: беременность, внутрипеченочный холестаза, зуд, урсодезоксихолевая кислота, энтеросорбенты.

PECULIARITIES OF INTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN PREGNANT WOMEN

V.I. Pyrohova, L.I. Holota, O.Y. Holota

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is the pathology occurring in the second or third trimester of pregnancy, characterized by intensive itching, elevated bile acid levels in the blood and slightly elevated transaminase activity. The factor inducing it is considered to be hypersensitivity of transporting systems of bile acids to increased level of estrogen and progesterone metabolites (usually genetic). The results of examination and treatment of 11 women with intrahepatic cholestasis in pregnancy have been presented. All patients had typical symptoms and were treated with ursodeoxycholic acid and enterosorbents. Control examination was conducted twice: in two weeks following treatment and in two weeks after delivery. This complex treatment is effective and safe in intrahepatic cholestasis in pregnancy. Relief of itching and decrease in biochemical markers of cholestasis are the results of the treatment.

Key words: pregnancy, intrahepatic cholestasis, ursodeoxycholic acid, enterosorbents.

Вступ. Стан печінки при нормальній вагітності – це стан напруги органа на грані фізіологічної норми. Функціональні зміни в печінці під час вагітності скеровані, перш за все, на забезпечення нормального перебігу вагітності. Саме тому, навіть при фізіологічному перебігу вагітності, можна виявити деякі відхилення при проведенні біохімічного дослідження сироватки крові, а саме: в останньому триместрі вагітності виявляють підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ) – велику частину складає плацентарна фракція, рівень холестерину, α -1- і α -2-глобулінів, незначне підвищення рівня жовчних кислот [1, 2]. Вищенаведене вказує на те, що в III триместрі фізіологічної вагітності є слабвиражений холестаза [3]. Активність гама-глутамілтранспептидази (ГГТП), сироваткових трансаміназ – аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ), рівень білірубину залишається у межах норми; концентрація альбуміну, сечовини і сечової кислоти у сироватці крові зменшується [4, 5, 6].

Внутрішньопечінковий холестаза вагітних (ВХВ), що не пов'язаний з вірусною інфекцією (раніше застосовувались терміни: холестатичний гепатоз вагітних; доброякісний рецидивуючий холестаза вагітних; ідіопатична жовтяниця вагітних, свербіж вагітних), відноситься до хвороб, що зумовлені гестацією, супроводжується інтенсивною сверблячкою та жовтяницею [7,8].

Вперше симптоми ВХВ були описані в 1883 р. Ф. Алфелдом [9]. Проте

детальніше дослідження етіології, патогенезу і клінічних симптомів цієї патології було розпочато тільки в 1954 р. А. Сванборгом і Л. Торлінгом [10].

Частота ВХВ визначається географічними і етнічними особливостями та коливається від 0,1 до 3% випадків серед вагітних в Європі, Північній Америці, Австралії та від 9,2 до 15,6 % – в південноамериканських країнах (Болівія, Чилі) [11, 12]. Висока частота цього ускладнення в деяких племенах чилійських індіанців (до 24%) свідчить про вплив генетичних факторів на патогенез захворювання [13, 14]. Поширеність ВХВ захворювання складає 1:100–1:500. В Україні частота ВХВ остаточно не досліджена. Ризик ВХВ (до 19–60 %) підвищують його наявність у попередніх вагітностях (рецидивування до 45%), багатоплідна вагітність (у 5 разів), обтяжений сімейний анамнез (спадкова схильність – до 50%) [15]. Отже, характерною рисою є сімейний характер і схильність до рецидивів при наступній вагітності.

Проте навіть на сьогоднішній день етіологія ВХВ повністю не встановлена. Основним чинником розвитку хвороби вважають гіперчутливість до метаболітів естрогенів та прогестерону [16, 17, 18]. Підтвердженням є факт виникнення ВХВ у період найвищої гормональної концентрації і спад її через декілька днів після народження дитини, коли приходять до норми рівні плацентарних гормонів. Про роль гормональних факторів свідчать рецидиви шкірного свербежу при повторних вагітностях, а також при мен-

струаціях та прийомі естрогенів [19-22]. Цікавим є той факт, що не всі жінки, в яких естрогенові контрацептиви спричиняли холестатичний гепатоз, страждають на ВХВ, а отже не завжди збільшення естрогенів у крові є єдиним фактором, який обумовлює патогенез захворювання [23].

В основі захворювання лежить генетична схильність до холестатичної реакції на естрогени, які продукуються під час вагітності. Надлишок ендогенних статевих гормонів стимулює утворення жовчі та інгібує її виділення. Послаблення виділення жовчі призводить до зворотної дифузії білірубину в кров і виникнення жовтяниці [24]. Гіперестрогенемія сприяє стимуляції жовчних кислот, а через підвищення їх концентрації виникає свербіж шкіри [25, 26]. При ВХВ відбувається порушення механізму утворення і транспорту жовчі на рівні гепатоцитів або при ушкодженні внутрішньопечінкових протоків [27]. Холестаза визначають як накопичення жовчних кислот та їх солей у гепатоцитах та в крові внаслідок порушення їх виведення з током жовчі [28].

Отже, в основі формування клінічних симптомів ВХВ є три фактори: надмірне поступлення жовчі в кров і тканини; зменшення кількості або відсутність жовчі в кишечнику; вплив компонентів жовчі та її токсичних метаболітів на печінкові клітини і каналці [27, 29-32]. Етіологічно ВХВ повністю регресує після родорозв'язання [33].

Друга по частоті причина жовтяниці у вагітних – вірусний гепатит. Розвивається у 80-90% випадків під

час другої половини вагітності (частіше в III триместрі), хоча може виникнути у будь-якому терміні (у I триместрі виникає у 0-2% вагітних, у II – в 28-35%, у III - в 65-70%) [34].

Легкі форми захворювання з незначною сверблячкою та мінімальним збільшенням печінкових ферментів часто залишаються не діагностованими [35, 36] і розцінюються як варіант нормального перебігу вагітності. Як наслідок, вагітна не отримує своєчасного і адекватного лікування, що може призвести до серйозних ускладнень у плода і новонародженого. І, хоча в більшості випадків прогноз для матері є сприятливий [37], а після пологів клінічні симптоми зникають, свербіж значно погіршує якість життя, а ризик геморагій – основний чинник материнської захворюваності та смертності. До того ж ця патологія може бути небезпечною для плода і новонародженого. Встановлено зростання ризику фетального дистрес-синдрому (22-41%), внутрішньоутробної загибелі плода в 1-3% [18, 38, 39].

Згідно даних літератури, ВХВ призводить до виникнення передчасних пологів: від 12-44% [30] до 60% [18], особливо при зростанні рівня жовчних кислот понад 40 мкмоль/л [40]. Саме тому з метою пролонгування вагітності й зменшення ризику внутрішньоутробної загибелі плода здійснюють лікування, яке скероване на зменшення вмісту в крові жовчних кислот. Отже, лікування ВХВ зосереджено на нормалізації біохімічних показників для запобігання фетальних порушень [41, 42]. Проте існує потреба подаль-

шого вивчення механізмів розвитку холестазу вагітних, вдосконалення його профілактики та лікування.

Матеріали й методи дослідження. Проведено клініко-лабораторне та функціональне обстеження 11 пацієнток з діагнозом «Внутрішньопечінковий холестаз вагітних». Встановлення основного діагнозу здійснювалось шляхом виключення інших чинників сверблячки та збільшення рівня печінкових ферментів. Визначались маркери вірусних гепатитів А, В, С, вірусу Епштейна-Барра, цитомегаловірусу, дерматозів вагітних, гострих запалень та обструкції жовчевивідних шляхів, первинного біліарного цирозу, алергічних та аутоімунних захворювань. Біохімічне дослідження плазми крові включало визначення активності трансаміназ (АлАТ, АсАТ), ГГТП, ЛФ, вмісту білірубину, холестерину, жовчних кислот за загальноприйнятими методиками.

Оцінка кількісних даних з нормальним розподіленням була у вигляді середнього значення (М) та стандартного відхилення (σ). Достовірність відміни обчислювали за допомогою критеріїв Ст'юдента та Фішера.

Результати проведених досліджень. Вік пацієнток з ВХВ коливався від 17 до 39 років (у середньому $27,6 \pm 2,1$ років). Термін вагітності при поступленні – від 23 до 34 тижнів; 4 жінки були першовагітними, 5-повторновагітними, у 2-х жінок була третя вагітність. 5 із 7 жінок, що мали в анамнезі вагітність, відчували свербіж при попередній вагітності. У трьох пацієнток в анамнезі при прийомі оральних контрацептивів вини-

кали зміни печінкових проб та наступало погіршення самопочуття.

Основною скаргою пацієнток був свербіж шкіри, інтенсивність якого оцінювали за 4-бальною шкалою: 1 бал – незначний свербіж, 2 бали – періодичний свербіж, 3 бали – з переважанням періодів свербіж, 4 бали – постійний свербіж. Встановлено, що максимально вираженим він був лише в 1 пацієнтки (9,1%); у 3-х – 1 бал (27,2%), у 4-х – 2 бали (36,3%), у 3-х – 3 бали (27,2%).

При аналізі основних лабораторних показників виявлено помірне підвищення активності АлАТ і АсАТ у 5 (45,4%) жінок. Для оцінки важкості холестазу використовували показник Рітиса (АлАТ/АсАТ), який у всіх жінок був $< 0,5$ (при нормі $1,0 - 2,75$), що є характерним для холестазу. Рівень ГГТП відповідав нормі лише в 2 (18,2%) пацієнток і складав у середньому $34,2 \pm 11,1$ од/л), у 8 (72,7%) він був підвищеним (до $74,22 \pm 15,91$ од/л). Концентрація жовчних кислот була в нормі тільки в 1 жінки (9,1%) – як правило рівень цього показника був підвищеним у 2–3 рази й складав у середньому $0,432 \pm 0,12$ ммоль/л. Виявлено пряму залежність між рівнем жовчних кислот та інтенсивністю свербіння. Активність ЛФ збільшувалась до $368,8 \pm 192,34$ од/л, оскільки цей фермент продукується ще й плацентою (збільшення його рівня у вагітних може бути фізіологічним).

Отже, найчастішими змінами було підвищення рівня жовчних кислот (ЖК), ГГТП та ЛФ. Рівень білірубину у всіх пацієнток був у межах норми.

Лікувальний комплекс містив урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) в добовій дозі 1г/добу, поділеної на три прийоми, та ентеросорбент (активоване вугілля) по 3 табл. 3 рази на день. Лікування тривало 20 днів.

Контроль результатів лікування проводився через 2 тижні від початку лікування та через 2 тижні після пологів. Оскільки сорбенти іноді призводять до дефіциту вітамінів, особливо вітаміну К, пацієнткам проводився моніторинг показників коагулограми.

При застосуванні лікувального комплексу, який містив УДХК та ентеросорбенти, була зафіксована значна позитивна динаміка як по суб'єктивному статусу, так і по результатах біохімічних досліджень. Сума балів, що відображає ступінь свербіжу (24 до лікування) через 2 тижні зменшилась до 9, а після пологів становила лише 2. Так, через 2 тижні від початку лікування у 2 жінок припинилося свербіння, у решти пацієнток переважав мінімальний рівень.

При проведенні першого обстеження після лікування виявилось, що майже в усіх пацієнтів нормалізувалась активність трансаміназ. Незначне підвищення АЛАТ було тільки в однієї вагітної (9,1 %). Після пологів середні значення трансаміназ нормалізувались: для АЛАТ – $0,55 \pm 0,2$, а для АсАТ – $0,42 \pm 0,2$ ммоль/л.

Значна позитивна динаміка зниження концентрації ГГТП, ЖК простежувалась вже через 2 тижні від початку лікування. Відсутність змін з боку ЛФ до пологів можна пояснити фізіологічною секрецією цього фер-

менту плацентою. Це підтверджується нормалізацією показника після пологів.

У 9 (8,1%) жінок пологи відбулись у термін, стан новонароджених за шкалою Апгар оцінено в $8,6 \pm 0,4$ бали; у 2 (18,2%) жінок були передчасні пологи на 33-34 тижнях вагітності.

Отже, отримані результати лікування жінок з ВХВ дозволяють стверджувати, що застосування УДХК і сорбенту, послаблює клінічні прояви захворювання, а саме інтенсивність сверблячки, та призводить до зменшення рівня біохімічних показників, які відображають інтенсивність холестазу. Основним акцентом у лікуванні ВХВ є прискорення евакуації жовчних кислот і попередження їх всмоктування в кров.

Оскільки одним із механізмів дії урсодезоксихолевої кислоти є витіснення токсичних жовчних кислот (холової, ліпохолової, дезоксихолевої) з попередженням пошкодження мембран гепатоцитів, УДХК є найефективнішим засобом лікування ВХВ; ентеросорбенти також запобігають всмоктуванню жовчних кислот із кишечника.

Висновки.

1. Основним клінічним проявом ВХВ є шкірний свербіж різної інтенсивності.

2. При біохімічному дослідженні крові відмічено значне підвищення рівня ЖК, ГГТП, ЛФ.

3. Лікувальний комплекс, який містить УДХК та ентеросорбенти, нормалізує біохімічні показники, характерні для холестазу, зменшує інтенсивність свербіжу, покращує якість життя вагітних.

Література

1. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Внутрипеченочный холестаз при болезнях печени: от диагноза до лечения // Лечащий врач. – № 6. – 1999.
2. Подымова С.Д. Болезни печени. – М., 1998. – С. 622-627.
3. Smolarczyk R. i wsp.: Kwasy żółciowe w surowicy krwi kobiet w przebiegu prawidłowej ciąży, u położnic oraz u noworodków. *Gin. Pol.* 1996, 9: 443
4. Блюгер А.Ф. Основы гепатологии. – Рига: Звайгзне, 1975. – 441 с.
5. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М., 1999. – С. 268-273.
6. Чорновіл А.В., Грицко Р.Ю., Кузьменко-Чорновіл О.В. Диференціальна діагностика жовтяниць, зумовлених патологічною вагітністю. // Гепатологія. – 2008. – №1. – С. 28-43.
7. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. / M. Arrese, Rl. Macias, O. Brizetal. // *Expert Rev Moі Med.* – 2008. - № 28. – P. 10.
8. Кондрацкене Ю., Купчинскас Л., Шумскене Й. Сравнительная оценка эффективности применения урсоедексихолевой кислоты (Урсофалька®) и холестирамина при лечении внутрипеченочного холестаза беременных. Результаты рандомизированного исследования // «Гастробюллетень» (Санкт-Петербург). – 2001. – №4.
9. Gonzalez M., Reyes H., Arrese M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies // *J. Hepatol.* – 1989. – *Nati.* – P. 84 90.
10. Arrese M., Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle // *Ann Hepatol.* – 2006.
11. Enrico Zecca et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome, *Pediatrics.* May 2006; 117: 1669-1672.
12. Laumert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*; 33: 1012-1021 (2000).
13. Davidson K.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Semin. Perinatol.* – 1998. – Vol. 22. – P. 104-111.
14. Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen related disease // *Semin. Liver Di.* – 1993. – Vol. 13. – P. 289-301.
15. Roponen A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – genetic background, epidemiology and hepatobiliary consequences. Academic Dissertation. Helsinki University Central Hospital. May 19, 2006 – P. 10, 22-25, 42.
16. Arrese M., Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle // *Ann Hepatol.* – 2006. – № 5(3). – P. 202-205.
17. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках. Руководство по проблеме вирусных гепатитов для врачей-интернов и слушателей ФПДО / Герасун Б.А., Грицко Р.Ю., Герасун А.Б., Малинникова Е.Ю., Михайлов М.И. – Львов.: КВАРТ, 2012. – 122 с.
18. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. – М.: Медицина, 1987. – 269с.
19. Подымова С.Д. Болезни печени. – М., 1998. – С. 622-627.
20. Горшкова З.А. Внутрипеченочный холестаз беременных. /*Medicus amicus.* – № 5. – 2005. – С. 14.
21. Рычнев В.Е. Холестазаы и желтухи у беременных. – Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1981. – 96 с.
22. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М., 1999. – С. 268-273.
23. Ahlfeld F. Berichteund Arbeiten aus der Geburtshilflich Gynaekologischen Klinik zu Giessen 1881 1882. Mit Beitragen von F. Marchand / Leipzig, Grunow, 1883. – S. 148.
24. Orłowski W. (red.): Nauka o chorobach wewnętrznych. T. VI 1992, PZWL: 276-9, 286.
25. Berndt M.: Patologia wątroby w ciąży. *Klinika* 1996, 3, 5: 239-40.
26. Gładkowska M.: Cholestaza wewnątrzwątrobowa ciężarnych. *Nowa Klinika* 1999, 6, 12: 1221-2

27. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Внутрпеченочный холестаз при болезнях печени: от диагноза до лечения // Лечащий врач. – № 6. – 1999
28. Enrico Zecca et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome, *Pediatrics*. May 2006; 117: 1669-1672
29. Berndt M.: Patologia wątroby w ciąży. *Klinika* 1996, 3, 5: 239-40.
30. Gładkowska M.: Cholestaza wewnątrzwątrobowa ciążarnych. *Nowa Klinika* 1999, 6, 12:1221-2.
31. Girling J.: Świąd w ciąży: objaw występujący głównie w cholestazie ciążarnych. *Current Medical Literature - Ginekologia i Położnictwo* 2000, 3: 5-11.
32. Nicastrì P.L. et al.: A randomised placebo - controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol*, 1009, 105: 1205-7.
33. Orłowski W. (red.): Nauka o chorobach wewnętrznych. T III 1992, PZWL: 333-4, 265-6.
34. Davidson K.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Semin. Perinatal*. – 1998. – N 22. – P. 104-111.
35. Жовтятиця у вагітних / В.Н. Бесєдін, Б.А. Герасун, Л.Ю. Шевченко. – Львів ЛДМУ, 1999. – 240 с.
36. Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen related disease // *Semin. Liver Dis*. – 1993. – №13 -P.289 301.
37. Saleh M.M., Abdo K.R. intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2007. – №16. – P. 833-S41.
38. Oude Elferink R.P., Paulusma C.C. Function and pathophysiological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein). // *Pflugers Arch*. – 2007 – № 453. – P. 601-610.
39. Girling J.: Świąd w ciąży: objaw występujący głównie w cholestazie ciążarnych. *Current Medical Literature - Ginekologia i Położnictwo* 2000, 3: 5
40. В.С. Грицко, Н.И. Сопко. Внутрпеченочный холестаз беременных / *Здоровье Украины* №2 (5). – 2007. – С. 4-6.
41. Enrico Zecca et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome, *Pediatrics*. May 2006; 117: 1669-1672.
42. Pus I T., Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. // *Orphanet J Rare Dis*. – 2007. – № 29. – P. 20-26.
43. Stimulation of ATP secretion in the liver by therapeutic bile acids / M.H. Nathanson, A.D. Burgstahler, A. Masyuk et al. // *Biochem J*. – 2001. – № 358.

УДК:616.92/.93-02:616.36

ГЕПАТОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ КУ-ГАРЯЧКУ

Н.О. Виноград, Н.І. Скальська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: Ку-гарячка, синдром гепатиту, клінічна маніфестація

ГЕПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ КУ-ЛИХОРАДКОЙ

Н.А Виноград., Н.И. Скальская

В работе представлены клинические проявления синдрома гепатита у 87 больных Ку-лихорадкой. Проведен анализ клинической манифестации поражений печени, сопровождавшихся развитием желтухи у 82 больных, и у 5 пациентов с безжелтушной формой болезни. Основными проявлениями гепатита, по данным клинико-биохимических показателей, были симптомы, патогенетически обусловленные цитолитическим и мезентериально-воспалительным компонентами. У 41,38 % обследованных больных наблюдались также поражения других систем и органов.

Ключевые слова: Ку-лихорадка, синдром гепатита, клиническая манифестация.

HEPATITIS SIGNS IN PATIENTS WITH ACUTE Q FEVER

N.A. Vynograd, N.I. Skalska

This paper presents the clinical manifestations of the hepatitis syndrome in 87 patients with Q-fever. The analysis of the clinical manifestations of liver damage, accompanied by the development of jaundice in 82 patients and anicteric form of the disease in 5 patients, has been carried out. The main manifestations of hepatitis according to clinical and biochemical parameters were symptoms caused by cytolytic and mesenteric-inflammatory components of pathogenesis. Damage to other systems and organs was also observed in 41.38% of the examined patients.

Keywords: syndrome of hepatitis, clinical manifestation

Вступ. Серед бактеріальних природно осередкових зооантропонозів Ку-гарячка залишається однією з найскладніших проблем для спеціалістів різного профілю, виправдовуючи назву «непізнана (англ. Queery)», як назвав цю хворобу в 1937 році австралійський лікар Е.Н. Derick. Хоча Ку-гарячка має планетарне поширення і є актуальною проблемою для будь-якої країни, більшість дослідників сходяться в тому, що досі диференціальна діагностика Ку-гарячки не є належною, особливо при спорадичних випадках [1, 2].

Тривалий час Ку-гарячка розглядалася як типовий рикетсіоз, але за сучасною класифікацією, що базується на секвенуванні 16S РНК [3] і повногеномному сіквенсі [4], *Coxiella burnetii* віднесено до класу III Gammaproteobacteria, родини Coxiellaceae, і коксієли виявилися поруч із *Francisella tularensis* і *Legionella pneumophila*, а не рикетсіями. Дивним виглядає і приналежність цього захворювання до групи трансмісивних інфекцій із врахуванням того, що у світі зареєстровані лише поодинокі випадки зараження людей при присмоктуванні кліщів, і ті були оцінені як казуїстичні.

Багато невирішених питань залишається щодо верифікації гострих і хронічних форм Ку-гарячки, за даними серологічних і молекулярно-генетичних методів досліджень. Унікальність внутріклітинного циклу розвитку коксієл, що супроводжується складними модифікаціями антигенів, визначає специфіку гуморальної від-

повіді на I (вірулентну) і II (невірулентну) фази розвитку

C. burnetii. Показано, що у реконвалесцентів переважно виявляються антитіла до I фази, тоді як при хронічній інфекції – I і II фаз одночасно [5]. І хоча Ку-гарячка поглиблено вивчалася вченими багатьох країн світу, досі лишається нез'ясованими низка питань щодо патогенезу хвороби, особливо її фульмінантних форм, предикторів генералізації процесу з розвитком поліорганної патології та хронізації тощо [6].

З моменту вивчення Ку-гарячки як нового інфекційного захворювання було відзначено, що у хворих на гострі форми хвороба маніфестує декількома варіантами: гіпертермічним станом, атиповою пневмонією, гепатитом, неврологічними проявами. При хронічних формах спостерігається розвиток ендокардиту з ураженням клапанного апарату серця [7, 8]. Найпоширенішим варіантом клінічного перебігу гострої Ку-гарячки є гепатит, який частіше, ніж при інших за етіологією гепатитах, супроводжується больовим синдромом (головний біль, міальгії, артралгії) на фоні тромбоцитопенії, зростання показників ШОЕ і печінкових ферментів. За результатами біопсії печінки у хворих на Ку-гарячку було гістологічно підтверджено розвиток грануломатозного і некротичного уражень в місцях розмноження коксієл [2].

Синдром гепатиту у хворих на гострий коксієльоз маніфестує переважно як грануломатозний із тривалістю симптоматики від 10 до 90 днів.

Описані випадки некротичного гепатиту з летальними наслідками. Залежно від тяжкості перебігу коксіельозного гепатиту летальність становить 0,5-1,5 % [6].

Дані щодо маніфестації коксіельозного гепатиту, включаючи спектр та інтенсивність симптомів, послідовності та час їх виникнення в динаміці хвороби, зміни показників лабораторних та інструментальних обстежень, викладено у багаточисельних роботах авторів з різних країн. Так, за даними російських дослідників, у період розгорнутої клінічної картини захворювання у 89,6 % хворих виникає гепатомегалія, а у 39,6 % осіб відзначають появу жовтяниці, зростання показників АЛАТ, загального білірубину [2]. В Іспанії частка маніфестації Ку-гарячки з ураженнями печінки склала 55 %, при цьому захворювання перебігало без локальних проявів чи ознак цитолізу [9]. На противагу тому, дослідники з Тайваню відмічають переважання у хворих загальноінтоксикаційної симптоматики (гарячка, остуда, головний біль, міальгія, артралгія, нездужання), а також кашлю, нудоти, блювання, діареї, болю в горлі. Лише у незначній частки хворих було виявлено гепатомегалію (4,8 %) і жовтяницю (2,4 %) [10, 11]. Дані щодо особливостей клінічного перебігу Ку-гарячки на теренах нашої держави на сучасному етапі відсутні, що і зумовило проведення наших досліджень.

Мета досліджень: проаналізувати особливості клінічного перебігу захворювання у хворих на гостру Ку-гарячку, у яких були симптоми ураження печінки.

Матеріали і методи дослідження.

Обстеженню підлягали пацієнти із неверифікованими інфекційними захворюваннями, що маніфестували у дебюті гарячковими станами і симптомами ураження печінки продовж перебування їх на стаціонарному лікуванні в інфекційних відділеннях РЦЛ. Після отримання інформованої форми згоди хворого, проводився збір клінічного та епідеміологічного анамнезу, відбір сироваток крові. Обстеження хворих проведено з використанням загальноклінічних, біохімічних, інструментальних методів. Верифікацію діагнозів здійснювали в ІФА шляхом детекції IgM до *S. burnetii* в парних сироватках крові хворих («PanBio», Австралія).

Результати дослідження та їх обговорення. За даними синдромального нагляду за інфекційними хворими із нез'ясованими гарячками, які перебували на стаціонарному лікуванні, за 5 років спостережень у чотирьох західноукраїнських областях було верифіковано 341 випадків гострої Ку-гарячки. Аналіз клінічної маніфестації захворювань дозволив виділити підгрупу хворих у кількості 87 (25,5±2,4%) серопозитивних до збудника Ку-гарячки, у яких були симптоми, що свідчили про гепатобіліарні розлади. Середній вік хворих у цій підгрупі становив 22,9 років (5-70 років). Серед них не було виявлено достовірної різниці у розподілі за статевою ознакою, лише незначно переважали особи чоловічої статі (52,9±5,4 %). При аналізі групи пацієнтів за професійними і побутовими ознаками

виявлено значну частку інфікованих посеред організованих дитячих, підліткових груп та молоді ($43,7 \pm 5,3$ %), а також різноробочих ($26,4 \pm 4,7$ %), непрацюючого населення ($25,3 \pm 4,7$ %). У $64,4 \pm 5,1$ % випадків хворі проживали у сільській місцевості. У більшості випадків початок хвороби був несподіваним, коли раптом піднімалася температура тіла до $38,5 - 39,5$ °С.

Основна група хворих звернулася за медичною допомогою на 3-5 день хвороби, коли до гіпертермічної реакції приєднався больовий синдром (головний, дифузний м'язовий біль) і з'явилися диспепсичні ознаки. При первинному лікарському огляді були виставлені діагнози «Вірусний гепатит» ($51,9 \pm 5,4$ %), «Вірусний гепатит А» ($16,1 \pm 3,9$ %), «ГРВІ. Лихоманка невідстановленої етіології» ($14,9 \pm 3,8$ %), а також у поодиноких випадках: «Лептоспіроз» (2), «Гострий апендицит» (1), «Жовтяниця нез'ясованої етіології» (1), «Хронічний бронхіт» (1), «Катаральна ангіна» (1).

У момент госпіталізації у більшості хворих відмічалася тенденція до зниження температури тіла до $37,2 - 38,0$ °С, а прояви ураження інших систем і органів зумовили зміну діагнозів зі зростанням частки вірусних гепатитів та ендемічних природно осередкових інфекцій: «Вірусний гепатит» (36), «Вірусний гепатит А» (35), «ГРВІ. Лихоманка невідстановленої етіології» (4), «Хронічний гепатит» (3), «Вірусний гепатит? Геморагічна лихоманка з нирковим синдромом?» (2), «Вірусний гепатит? Гострий бронхіт?» (1), «Вірусний гепатит. Лептоспіроз?» (1),

«Геморагічна лихоманка з нирковим синдромом? Лептоспіроз?» (1), «Гострий апендицит» (1), «Жовтяниця нез'ясованої етіології» (1), «Аутоімунний гепатит» (1), «Гепаторенальний синдром» (1).

У більшості хворих температура тіла була ремітуючою і нормалізувалася до 8 дня хвороби, але у 7 пацієнтів було відзначено двоххвилову гарячку.

Слід зазначити поліморфізм клінічної маніфестації, коли у хворих домінував один з клініко-біохімічних синдромів ураження печінки, або синдроми виникали одночасно чи в певній послідовності.

У більшості хворих мали місце цитолітичні прояви синдрому гепатиту від перших днів хвороби, що клінічно маніфестували астенизацією, втратою апетиту, головним болем, головокружінням, зростанням коефіцієнта Де Рітіса вище 1,33. Досить типовою була локалізація головного болю – у лобно-скроневій та ретроорбітальній ділянках, а в 11 хворих зазначали локальний біль над очима.

За клінічними та лабораторними індикаторами клініко-біохімічних синдромів ураження печінки у 86 хворих були виявлені мезенхімально-запальні ознаки (гепатомегалія, артралгія, еритема, міальгія, біль у животі).

Значно менша частка хворих мала прояви гепато-целюлярної недостатності (підшкірні крововиливи, кровоточивість ясен, крововилив у склери) – 21 хворий; холестатичний синдром (свербіж) – у 2 пацієнтів, та синдром порто-кавального шунтування (спленомегалія) – у 1 хворого.

Це була група хворих з тяжким перебігом хвороби, переважно літнього віку, що мали в анамнезі раніше перенесені хвороби, які супроводжувалися ураженням печінки (10), нирок (5), ендокринної системи (1). В одному випадку у хворого з діагнозом «Токсичний гепатит. Гепаторенальна недостатність» хвороба завершилася летально.

Одним із вагомих симптомів ураження печінки вважається жовтяниця, на підставі чого ми розділили хворих на дві підгрупи: тих, які мали жовтяницю (82 особи) і тих, у кого ураження печінки не супроводжувалося візуально жовтяницею (5 осіб).

У всіх хворих на Ку-гарячку із жовтяничними формами хвороби за даними комплексного клінічного та лабораторного обстеження були виявлені класичні ознаки цитолітичного, мезенхімально-запального та гепатотелюлярного синдромів, крім цього у всіх уражених були певні диспептичні розлади (нудота, блювання, пронос чи

закреп). Слід зазначити, що за даними біохімічно-лабораторного обстеження синдром цитолізу підтверджено лише в 22 випадках, де відзначалося значне зростання АсАТ (коефіцієнт Де Рітіса $\geq 1,33$). В одному із випадків до гепатобіліарних розладів приєдналися симптоми холестазу та портокавального шунтування.

Також встановлено, що синдроми гепатиту супроводжувались й іншими системними ураженнями (рис. 1).

Розлади зору: візуальні дисфункції, фотофобії, ретроорбітальний біль, кон'юнктивіт мали 20 хворих, розлади зору та ураження респіраторного тракту (кашель, фарингіт, риніт, пневмонія) відзначалися у 9 пацієнтів. Ще у 6 осіб були лише ураження респіраторного тракту; розлади зору та ураження нервової системи (ригідність потиличних м'язів) – у 1 хворого.

У пацієнтів із безжовтяничним перебігом Ку-гарячки також виявлено інші ознаки ураження печінки та системні розлади. Окрім симпто-

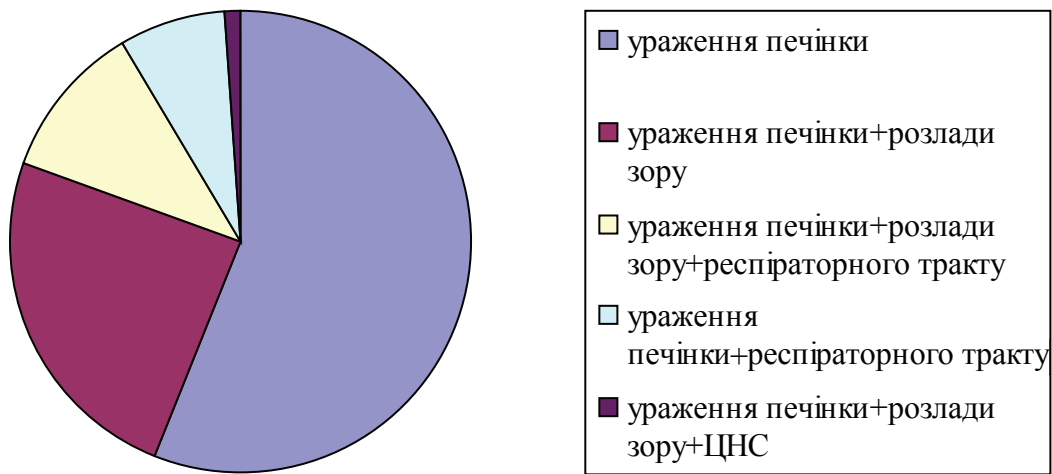


Рисунок 1. Синдромальні комплекси у хворих на Ку-гарячку, що супроводжувалася жовтяницею

мів цитолізу, мезенхімально-запальних проявів у 2 хворих були нудота і блювання, риніт і кашель. В одного із пацієнтів були симптоми холестазу (свербіж), диспепсії та гепато-целюлярної недостатності у вигляді порушень зсідання крові (підшкірний крововилив) без типової для цього синдрому жовтяниці. У решти хворих ознаки диспепсії супроводжувалися диспепсичними (1), респіраторними (1) проявами, ураженням органу зору (кон'юнктивіт – 1). Зростання рівня коефіцієнта Де Рітіса у безжовтяничних пацієнтів виявлено у 3 випадках, що додатково підтверджує цитоліз без візуалізації жовтяниці.

Опираючись на клінічні методи обстеження та біохімічні лабораторні дослідження крові, були виставлені такі заключні діагнози: «Вірусний гепатит А» (51), «Гострий неуточнений гепатит» (22), «Вірусний гепатит В» (5)

«Хронічний гепатит» (5), «Вірусний мікст-гепатит В+А, жовтянична форма, затяжний перебіг. «Гострий бронхіт» (1) та «Токсичний гепатит» (1).

Висновки

1. Ку-гарячка продовжує залишатися актуальним інфекційним захворюванням людей у західноукраїнському регіоні, що повинно враховуватися при проведенні диференціальної діагностики.
2. Серед розмаїтих клінічних синдромальних комплексів, яким маніфестує Ку-гарячка, синдром гепатиту є провідним, про що свідчить виявлення його у $25,5 \pm 2,4$ % хворих з верифікованою Ку-гарячкою.
3. Синдром гепатиту при Ку-гарячці переважно маніфестує жовтяничними формами і у значній частині випадків супроводжується поліорганною і полісистемною симптоматикою.

Література

1. Q Fever in France, 1985–2009 / D. Frankel, H. Richet, A. Renvoisé, D. Raoult // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol.17, №3. – P.350-356.
2. Клиника и показатели неспецифической резистентности при лихорадке Ку / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2010. – №6. – С. 38-42.
3. Sekeyova Z. Phylogeny of Rickettsia spp. inferred by comparing sequences of 'gene D', which encodes an intracytoplasmic protein / Z. Sekeyova, V. Roux, D. Raoult // *Int J Syst Evol Microbiol.* – 2001. – Vol.51. – P. 1353-1360.
4. Complete genome sequence of Coxiella burnetii / R. Seshadri, I.T. Paulsen, J.A. Eisen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* – 2003. – Vol.100. – P.5455-5460.
5. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство : в 2 т. – Т. II / под ред. проф. В.В. Долгова, проф. В.В. Меньшикова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 808 с.
6. Honarmand H. Q Fever: An Old but Still a Poorly Understood Disease : Review Article / H. Honarmand. – Iran, Rash, Hindawi Publishing Corporation, 2012. – 8 p.
7. Acute hepatitis associated with Q fever in a man in Greece: a case report / M. Pape, A. Xanthis, A. Hatzitolios [et al.] // *Journal of Medical Case Reports* – 2007. – Vol.1, №154. – P.1-3.
8. Two cases of acute hepatitis associated with Q fever / M. Yeşilyurt, S. Kılıç, B. Gürsoy [et al.] // *Mikrobiyol Bul.* – 2012. – Vol.46, №3. – P.480-487.

9. Hepatitis as unique manifestation of Q fever: clinical and epidemiologic characteristics in 109 patients / M.J. Romero-Jiménez, I. Suárez-Lozano, M. J. Fajardo [et al.] // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* – 2003. – Vol.21 (4). – P.193-195.].

10. Acute Q Fever Hepatitis in Patients with and without Underlying Hepatitis B or C Virus Infection / C.-H. Lai, C. Chin, H.-C. Chung [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2007. – Vol.45. – P.52-59.

11. Acute hepatitis with or without jaundice: a predominant presentation of acute Q fever in southern Taiwan / K. Chang, J.J. Yan, H.C. Lee [et al.] // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2004. – Vol. 37, №2. – P. 103-108.

УДК:616.36-002-022.6:577.115.3:577.125.36

ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ ПОЛІЕНОВИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ ТА ЕЙКОЗАНОЇДІВ У ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ В ТА ЙОГО НАСЛІДКИ

В.М. Козько¹, О.М. Винокурова¹, Г.О. Соломенник¹, О.І. Могиленець¹,
С.І. Заблоцька², М.С. Мелікідзе²

¹Харківський національний медичний університет

²Обласна клінічна інфекційна лікарня, м. Харків

Ключові слова: гепатит В, полієнові жирні кислоти, простагландини.

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ПОЛИЕНОВЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ЭЙКОЗАНОИДОВ У БОЛЬНЫХ ПРИ ГЕПАТИТЕ В И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯХ

В.Н. Козько, О.Н. Винокурова, А.О. Соломенник, Е.И. Могиленец,
С.И. Заблоцкая, М.С. Меликидзе

Изучена динамика содержания полиеновых жирных кислот и простагландинов у больных гепатитом В, при рецидиве заболевания и хронизации процесса. Выявлены показатели, которые могут быть использованы как дополнительные диагностические критерии рецидива заболевания и хронизации процесса.

Ключевые слова: гепатит В, полиеновые жирные кислоты, простагландины.

EXCHANGE OF POLYENOIC FATTY ACIDS AND EYKOZANOIDS IN PATIENTS WITH HEPATITIS B AND ITS CONSEQUENCES

V.M. Kozko, O.M. Vinokurova, G.O. Solomennyk, O.I. Mohylenets, S.I. Zablotska,
M.S. Melikidze

Dynamics of polyenoic fatty acids and prostaglandins contents in patients with hepatitis B and cases of recurrence and chronization of a disease have been studied. Indicators that may be used as additional diagnostic criteria of disease recurrence and chronization of the process have been identified.

Key words: hepatitis B, polyenoic fatty acids, prostaglandins.

Вступ. В сучасних умовах вивчення ліпідного обміну при вірусних захворюваннях печінки представляє значний інтерес [1]. Із показників ліпідного обміну важливу роль мають полієнові жирні кислоти. Висока метаболічна активність поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), їх участь у структурно-функціональних взаємодіях біомембран визначають важливість вивчення цього класу ліпідів при патологічних станах печінки. Поліненасичені жирні кислоти регулюють активність фосфоліпаз, іонних каналів, АТФ-аз, протеїнаказ, модулюють фосфоінозидний цикл, перенесення гормональної інформації, транскрипцію генів; вони є основним субстратом ліпідної пероксидації; здатні індукувати загибель ракових клітин за механізмом апоптозу [2], виявляють потужну протизапальну дію. Особливе значення мають лінолева та ліноленова жирні кислоти, які не можуть бути синтезовані в організмі та є есенціальними. Есенціальні жирні кислоти входять до складу клітинних мембран, ефірів холестерину, біля 70% ліноленової кислоти входить до фосфатидилхоліну, який є есенціальним фосфоліпідом. Добова потреба організму в них – 3-9 мг. Їх головне джерело – риба жирних сортів, рослинні масла, які обмежені у вживанні всім хворим з гострими вірусними гепатитами (стіл № 5) на весь термін перебування в стаціонарі та в період реконвалесценції, не менш 3 – 6 місяців після виписки. Нам здалося доцільним дослідити зміни есенціальних жирних кислот як при гострому процесі, так і при його наслідках з огляду

на сучасні уявлення про несприятливий прогноз рецидивів. Окрім того, є дані [3], що застосування есенціальних фосфоліпідів у лікуванні хворих з хронічними вірусними гепатитами підвищує імовірність відповіді на терапію α -інтерфероном, знижує відсоток рецидивів після закінчення протівірусної терапії.

ПНЖК служать попередниками синтезу в клітинах біологічно активних ейкозаноїдів. Перетворення ПНЖК йде циклооксигеназним шляхом з утворенням простагландинів (Pg) та тромбоксанів або за ліпооксигеназним з утворенням лейкотрієнів та інших біоактивних сполук. Pg є модуляторами запалення, беруть участь в усіх етапах його реалізації, починаючи з ранніх судинних реакцій та закінчуючи процесами колагено-виникнення; впливають на імуногенез та виконують функції ланцюга зв'язку між ним та неспецифічною резистентністю організму. Pg здатні регулювати перебіг імунологічних реакцій: гіперчутливості негайного типу, утворення антитіл класу IgE, клітинного імунітету, синтезу імуноглобулінів, проліферації лімфоїдної тканини та міграції клітин. Тому нам здалося цікавим комплексно дослідити зміни цих показників ліпідного обміну, враховуючи, що гепатит В є імуноопосередкованою інфекцією. Слабкий імунний захист свідчить за прогресивний перебіг інфекційного процесу, що є однією з причин трансформації гострого гепатиту В в хронічний. Біосинтез переважною більшістю клітин (особливо клітинами системи мононуклеарних фагоцитів та, за деякими да-

ними [4], гепатоцитами), а також універсальність дії ейкозаноїдів визначає їх участь практично на всіх етапах розвитку гепатиту, переходу його в хронічну форму [5] й подальше прогресування з наслідками у вигляді цирозу печінки. Тому дослідження можливості використання показників ліпідного обміну як прогностичних критеріїв несприятливих наслідків гострого гепатиту В є актуальним.

Метою нашого дослідження було вивчення показників полієнових жирних кислот та ейкозаноїдів у сироватці крові хворих на гострий гепатит В, при рецидиві хвороби та хронізації процесу.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням знаходився 51 хворий з гострою формою гепатиту В, у т.ч. 24 пацієнти з рецидивом хвороби, та 4 хворих з хронічною формою гепатиту В. Серед обстежених переважали чоловіки (58,82%); середній вік хворих – $32,74 \pm 8,95$ років. Діагноз підтверджували наявністю в сироватці крові HBsAg та інших серологічних маркерів гепатиту В, виявлених методом імуноферментного аналізу, та DNA HBV – за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Для визначення складу жирних кислот (ЖК) та простагландинів у сироватці крові хворих був використаний метод газорідинної хроматографії.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що у хворих на гепатит В суттєво змінюється обмін полієнових жирних кислот. Так, у розпалі хвороби було виявлено вірогідне зниження рівня лінолевої кислоти ($20,92 \pm 1,81$ мкг/мл),

в порівнянні з показниками у здорових осіб ($40,75 \pm 3,80$ мкг/мл); при рецидиві хвороби цей показник мав тенденцію до ще більшого зменшення. При хронізації процесу тенденція щодо зниження даного показника зберігалась ($12,30 \pm 3,80$ мкг/мл) – рівень лінолевої кислоти ($C_{18:2}$) у даній категорії хворих був вірогідно меншим, ніж у період розпалу хвороби та в осіб контрольної групи (табл.1).

При дослідженні вмісту лінолевої кислоти ($C_{18:3}$) у сироватці крові хворих спостерігалось вірогідне її зменшення при рецидиві хвороби ($0,26 \pm 0,02$ мкг/мл), порівняно з даними, отриманими у розпалі гострого гепатиту В ($2,37 \pm 0,82$ мкг/мл). При хронізації процесу показники лінолевої кислоти також були вірогідно меншими ($0,47 \pm 0,19$ мкг/мл), ніж у період розпалу гострого гепатиту.

При визначенні вмісту ейкозатрієнової кислоти ($C_{20:3}$) у період розпалу хвороби було виявлено вірогідне зниження її рівня ($1,87 \pm 0,37$ мкг/мл; $p < 0,05$), порівняно з показниками здорових осіб ($3,75 \pm 1,17$ мкг/мл); при рецидиві хвороби цей показник мав тенденцію до ще більшого зниження та залишався вірогідно меншим по відношенню до показників контрольної групи. При хронізації процесу тенденція щодо зниження даного показника зберігалась: методом газорідинної хроматографії визначалися лише сліди ейкозатрієнової кислоти.

При дослідженні сироватки крові хворих у період розпалу гострого гепатиту В встановлено вірогідне зменшення рівня арахідонової ($C_{20:4}$) кислоти

Показники жирних кислот та простагландинів у хворих на гепатит В

Показники		Розпал гострого гепатиту В (n=51)	Рецидив гепатиту В (n=24)	Хронізація гепатиту В (n=4)	Здорові особи (n=30)
ЖК (мкг/мл)	C18:2	20,92±1,81*	14,70±3,50*	12,30±3,80 ^{*2}	40,75±3,80
	C18:3	2,37±0,820	0,26±0,02	0,47±0,19 ²	1,30±0,60
	C20:3	1,87±0,370	0,70±0,05*	Сліди	3,75±1,17
	C20:4	7,39±0,70*	5,10±1,53*	5,50±1,45*	12,40±2,10
Pг (пг/мл)	TxB2	5,97±1,16*	7,26±1,53*	11,60±2,30 ^{*2}	2,64±0,70
	PgF1 _α	17,40±3,720*	2,16±0,19*	2,50±0,24 ^{*2}	1,08±0,29
	PgE1	38,97±8,280	9,26±1,99*	16,01±4,09 ²	21,07±5,50
	PgI2	13,01±3,050	1,56±0,92*	2,00±0,32 ^{*2}	6,96±2,20
	PgE2	Сліди	124,01±18,60.*	303,00±20,86*	4,43±1,62

Примітки:

*- різниця вірогідна ($P < 0,05$), у порівнянні з групою здорових осіб;

⁰ - вірогідність різниці показників у розпалі та при рецидиві гострого гепатиту В ($P < 0,05$);

· - вірогідність різниці показників при рецидиві та при хронізації гепатиту В ($P < 0,05$);

² - вірогідність різниці показників у період розпалу гострого гепатиту В та при хронізації ($P < 0,05$)

(7,39±0,70 мкг/мл), яке продовжувало залишатися зниженим і при рецидиві гепатиту В (5,10±1,53 мкг/мл; $p < 0,05$) і при хронізації процесу (5,50±1,45 мкг/мл), порівняно з даними, отриманими при обстеженні здорових осіб.

Отже, виявлено зменшення вмісту поліненасичених жирних кислот в сироватці крові хворих на гепатит В у розпалі хвороби. Не виключено, що зафіксоване зниження вмісту ЖК при рецидиві хвороби відбувається через виснаження системи їх синтезу.

Встановлено, що в розпалі хвороби у пацієнтів з гострим гепатитом В підвищувався рівень продукції ейкозаноїдів, а це свідчить про активацію циклооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти. Так, у цей час рівень PгF_{1α} (вазоконстрик-

торної дії) вірогідно підвищувався (17,40±3,72 пг/мл). При рецидиві хвороби та хронізації процесу його вміст хоч і зменшувався, але залишався вірогідно вищим, щодо контрольних значень. Можна припустити, що це пов'язано з особливостями імунної відповіді при гепатиті В, бо простагландини є важливими модуляторами клітинного та гуморального імунітету.

Рівень TxB₂ (біологічний антагоніст PгI₂, вазоконстриктор) підвищувався (5,97±1,16 пг/мл, $P < 0,05$) у розпалі хвороби. Він залишався вищим і при рецидиві гострого гепатиту, і при хронізації процесу (порівняно із особами контрольної групи). Можливо, що це пов'язано із його протизапальними властивостями, а також участю у синтезі антитіл.

Вміст 6-keto-PgF_{1α} (метаболіт простагландину I₂, вазодилататор) у розпалі хвороби зростав (13,01±3,05 пг/мл) – це, певно, відповідає потребі в його захисному ефекті, бо PgI₂ сприяє зберіганню фагоцитарної активності клітин Купфера та ультраструктури печінкової тканини. Він стабілізує мембрани лізосом та збільшує внутрішній печінковий кровотік, що пояснюється здатністю захищати плазматичні мембрани та зберігати функції мітохондрій регуляцією гомеостазу внутрішньоклітинного Ca²⁺; не виключається також і нормалізуюча, опосередкована через активацію синтезу цАМФ, дія PgI₂ на процеси глікогенолізу, гліколізу, гліюкогенезу, синтезу глікогена, метаболізму ліпідів та активність транспортних Ca²⁺, Na–АТФаз безпосередньо в самій печінці.

Рівень PgE₁ підвищувався у розпалі хвороби (38,97±8,28 пг/мл). Це пояснюється тим, що PgE₁ є модулятором запалення і приймає участь практично в усіх стадіях його реалізації. Здатність клітин до його адекватного вироблення у більшості випадків визначає характер перебігу першої стадії розвитку запального процесу – альтеративної (фаза цитолізу). Простагландини класу Е захищають гепатоцити від пошкодження (гепатопротекторний ефект Pg), що зв'язують з пригніченням вивільнення цитотоксичного фактору. При рецидиві хвороби його рівень вірогідно знижувався, порівняно із розпалом хвороби й показниками контрольної групи (9,26±1,99 пг/мл). У зв'язку з цим важливо відмітити, що Pg класу Е відіграють важливу роль в імуногенезі.

При рецидиві хвороби виявлено значне зростання концентрації PgE₂ – у розпалі захворювання визначалися лише його сліди; крім того, спостерігалася тенденція до зниження вмісту PgE₁ в сполученні з підвищенням PgE₂. Щодо збільшення вмісту PgE₂ (124,01±18,60 пг/мл) при рецидивах гепатиту В, то треба враховувати, що PgE₂ у великих кількостях поглинається лімфоцитами та інгібує антитілозалежну цитотоксичність клітин-кілерів; при надлишку PgE₂ у сполученні з дефіцитом PgE₁ можлива активація В-лімфоцитів, що може привести до фіброзу печінки. Це підтверджує припущення про несприятливий прогноз рецидивів з огляду на сучасні уявлення щодо перебудови метаболічних процесів печінки у напрямку активації фіброгенезу як основи розвитку хронічного гепатиту. Згідно сучасним уявленням [6] імовірність та швидкість прогресування тяжких ускладнень при хронічних вірусних гепатитах коливається в широких межах і залежить не тільки від ефективності терапії, але і від імунного статусу пацієнта, компенсаторних та регенеруючих функцій печінки.

Висновки.

1. Вірогідне підвищення рівня PgE₂ на тлі зниження вмісту PgE₁ можна використовувати як додатковий показник, що свідчить про розвиток рецидиву гострого гепатиту В.

2. Вірогідне зменшення рівня лінолевої і арахідонової кислот у розпалі хвороби (порівняно із показниками у контрольній групі), яке зберігається при рецидиві захворювання, є несприятливим показником щодо хронізації процесу.

Література

1. Гурницкая М.В. Состояние липидного обмена при хронических вирусных заболеваниях печени. – Дисс...докт.мед.наук. – Астрахань,2006. – 153с.
2. Das V.N. Essential fatty acids, lipid peroxidation and apoptosis // Prostagland., leukotrienes and essent. fatty acids. – 1999. – V.161. – №3. – P. 157-163.
3. Крамарев С.А. Современные гепатопротекторы в гепатологии // Дитячий лікар. – 2011. – №1. – С.5-9.
4. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. Харьков: Блиц-Информ. – 1999. – С.60-62.
5. Сторожаков Г.И. Патогенетические аспекты фиброгеза при хронических заболеваниях печени / Г.И. Сторожаков, А.Н. Ивков // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2009. – №2. – С.3-10.
6. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И. Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах В и С // Крымский терапевтический журнал. – 2010. – №1. – С.41-45.

УДК 616.36-002-022.7:578.891]:[616-008.6-092:577.112.825:612.014.43

**ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОГО ВПЛИВУ ДЕЯКИХ ФАКТОРІВ
НА РОЗВИТОК КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

Л.О. Кондратюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: хронічний гепатит С, позапечінкові прояви, кріоглобулінемічний синдром, поліморфізм ІЛ 28В

**ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ НА
РАЗВИТИЕ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

Л.О. Кондратюк

Целью этой работы является исследование возможности влияния факторов со стороны вируса гепатита С (ВГС) и организма хозяина на развитие криоглобулинемического синдрома (КГС) у больных с хроническим гепатитом С (ХГС). Изучалось также возможное прогностическое влияние полиморфизма гена ИЛ 28В при HCV-ассоциированном КГС. Под наблюдением находилось 109 больных ХГС, которые были распределены на группы: I группа – 67 (61,5%) пациентов с ХГС и КГС, II группа – 42 (38,5%) пациента с ХГС без КГС. Полиморфизм гена ИЛ 28В определялся у 20 пациентов I группы и 21 пациента II группы, которым планировалась ПВТ.

В результате проведенного исследования не установлено взаимосвязи между развитием КГС, генотипом ВГС и вирусологической нагрузкой. Показано, что КГС при ХГС чаще развивается у женщин старше 40 лет. Не установлено в этом исследовании прямой зависимости развития КГС от полиморфизма гена ИЛ 28В у пациентов с I генотипом вируса гепатита С. Однако отмечена зависимость между полиморфизмом гена ИЛ 28В, УВО, полным клиническим и иммунологическим ответом у пациентов с I генотипом HCV с легким и среднетяжелым КГС. Также показано, что наличие легкого и среднетяжелого КГС у пациентов не влияет на достижение ими УВО.

Ключевые слова: хронический гепатит С, внепеченочные проявления, криоглобулинемический синдром, полиморфизм ИЛ28 В.

INVESTIGATION OF INFLUENCE OF SOME FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF CRYOGLOBULINEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

L. Kondratiuk

The aim of this work is to study the possibility of influence of hepatitis C virus (HCV) factors and the patient's factors on the development of cryoglobulinemic syndrome (CGS) in patients with chronic hepatitis C (CHC). A possible prognostic influence of IL 28B polymorphism in case of HCV-CGS has also been investigated. The study involved 109 patients with CHC who were divided into 2 groups: group I - 67 (61.5%) patients with CHC and CGS and group II - 42 (38.5%) patients with CHC without CGS. IL 28B polymorphism was performed for 20 patients from the 1st group and for 21 patients from the 2nd group who were planned for antiviral treatment.

The correlation between the development of CGS, HCV genotype and viral load has not been established in this study. It has also been shown that CGS in CHC patients often occurs in women over 40 years. The IL 28B genotype did not appear as a direct genetic factor in patients with the 1-st genotype of HCV influencing the evolution of HCV infection to MC syndrome. However, the relation between IL 28B polymorphism, SVR (which corresponds to the literature data), complete clinical and complete immunological response in patients with genotype 1 HCV with mild to moderate CGS has been observed. It has also been shown that the presence of mild and moderate CGC in CHC patients did not affect the achievement of SVR.

Key words: chronic hepatitis C, extrahepatic manifestations, cryoglobulinemic syndrome, IL28 B polymorphism

Вступ. Вірусний гепатит С (ВГС, HCV-інфекція) – хронічне захворювання, яке переважно пов'язується з ураженням печінки – хронічним гепатитом, цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою, проте значна частина пацієнтів страждає також на позапечінкові прояви HCV-інфекції. Майже відразу після відкриття вірусу гепатиту С, була доведена його лімфотропність [1], тому деякі лімфопроліферативні захворювання, у тому числі і змішана кріоглобулінемія (ЗКГ), асоціюються з HCV [2–6].

Кріоглобулінемічний синдром (КГС) – імунозалежний процес, обу-

мовлений наявністю в сироватці крові патологічних білків – кріоглобулінів (КГ), що належать до імуноглобулінів, які можуть зворотно преципітуватися при зниженні температури менше 37°C. КГС характеризується розмаїттям клінічних проявів (судинна пурпура, артралгії, загальна слабкість, нейропатії, гломерулонефрит), які виникають на різних етапах захворювання і залежать від локалізації ураження судин, тривалості хвороби, типу кріоглобулінів [7-10].

Згідно даних більшості досліджень, КГС частіше зустрічається в осіб після 40 років, при чому жінки хворіють

дещо частіше (55–60%), ніж чоловіки. Проте ця різниця помічається після 40 років і залежить від вікового зниження рівня естрадіолу в крові жінок. Іншими факторами, які впливають на розвиток КГС у хворих на ХГС, є вживання алкоголю (>50 г/д), розвинений фіброз та стеатоз печінки. За даними деяких дослідників існує асоціація 2а генотипу вірусу гепатиту С з розвитком ЗКГ, проте це потребує додаткового підтвердження [7,13].

На сьогоднішній день застосування противірусної терапії (ПВТ) є найбільш обґрунтованим при КГС у хворих на ХГС. Противірусні препарати (Пег-ІФН, рибавірин) розглядаються в якості основного лікування, яке призначається ізольовано, або спільно з патогенетичними і симптоматичними засобами [7,11,12]. Одними з основних факторів, які впливають на результати ПВТ, є генетичні, особливо поліморфізм гена інтерлейкіна 28В (ІЛ 28В). Інтерлейкін 28В є представником інтерферонів-лямбда, або інтерферонів 3-го типу, які володіють сильною противірусною дією і пригнічують реплікацію ВГС. Був вивчений поліморфізм гена ІЛ 28В, що пов'язаний зі стійкою вірусологічною відповіддю (СВВ) у пацієнтів з ХГС, зумовленим 1 генотипом ВГС [13-15]. При ХГС з 2-м та 3-м генотипами HCV прогностична цінність визначення поліморфізму гена ІЛ 28В є спірною та не має істотного значення [16,17]. Проте, сьогодні мало літературних даних стосовно можливої прогностичної ролі поліморфізму гена ІЛ 28В при HCV-асоційованому КГС [18,19].

Метою роботи є дослідження можливості впливу факторів зі сторони вірусу гепатиту С та організму хазяїна на розвиток КГС, а також можливої прогностичної ролі поліморфізму гена ІЛ 28В при HCV-асоційованому КГС.

Матеріали і методи. Для спостереження знаходилося 109 хворих на ХГС. Діагноз ХГС виставлявся на підставі класифікації хронічних гепатитів, запропонованої на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.) [20]. Хворих розподілено на групи: I група – 67 (61,5 %) пацієнтів з ХГС та КГС (згідно діагностичних критеріїв змішаної кріоглобулінемії Європейської асоціації по вивченню печінки (2012р.) [14]); II група – 42 (38,5 %) пацієнти з ХГС без КГС, тобто в них відсутні кріоглобуліни та відповідно клінічні симптоми КГС.

Вміст кріоглобулінів у сироватці крові визначався спектрофотометричним методом з вираховуванням різниці оптичної щільності розчину сироватки крові в буфері (рН=8,6) при 4°C та 37°C [7,21,22].

Серологічні дослідження проведені за допомогою ІФА на аналізаторі ELISA III покоління; визначення РНК ВГС, генотипування ВГС проводилося методикою ПЦР у режимі Real-time на аналізаторі Taqman-48 (Roche Diagnostics, Швейцарія) за допомогою тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Визначення поліморфізму гена ІЛ 28В проводилось за допомогою методики Real-Time PCR на аналізаторі ДТ-96 з використанням тест-системи

«ДНК-Технологія» (Росія). Поліморфізм гена ІЛ28В досліджували лише в пацієнтів з 1 генотипом ВГС, яким планувалося проведення стандартної противірусної терапії (ПВТ) – 21 пацієнт із 1-ої групи та 20 пацієнтів II-ї групи.

Стандартна подвійна ПВТ, яка проводилася хворим, включала ПЕГ-ІФН + рибавірин за стандартною схемою [13,14]. Хворі спостерігалися протягом усього курсу ПВТ та протягом 6 місяців після її завершення. Всі пацієнти I групи мали легкий та середньої важкості КГС, тобто, у жодного хворого не було гломерулонефриту та жоден пацієнт протягом дослідження не приймав глюкокортикостероїди або інші імуносупресивні препарати.

Відповідь на лікування включала оцінку клінічних, вірусологічних та імунологічних параметрів. Повна клінічна відповідь оцінювалася як зникнення усіх клінічних проявів КГС, які були у пацієнтів до лікування; часткова клінічна відповідь оцінювалася як зникнення, принаймні, половини клінічних симптомів [18,23]. Стійка вірусологічна відповідь (СВВ) визначалася як відсутність РНК ВГС через 6 місяців після завершення ПВТ [13,14]. Повна імунологічна відповідь визначалася як відсутність циркулюючих КГ, часткова імунологічна відповідь оцінювалася як зниження вмісту циркулюючих КГ >50% від початкового рівня [23].

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних пацієнтів у програмі «Statistica®for Windows 6.0» та Microsoft Excel 2010.

Результати дослідження та їх обговорення. У I групі чоловіків було 20 (29,9%), жінок – 47 (70,1%), у II групі – чоловіків 23 (54,8%), жінок – 19 (45,2%). Середній вік хворих I групи становив $42,6 \pm 10,6$ років, II групи – $35,9 \pm 4,1$ років. Таким чином, серед хворих ХГС з КГС переважали жінки віком старше 40 років.

У результаті нашого дослідження з'ясовано, що у першій групі хворих було 38 (56,7%) пацієнтів з 1-м генотипом вірусу, 26 (38,8%) осіб з 3-м генотипом та 3 (4,5%) особи з 2 генотипом ВГС. Серед пацієнтів II групи спостерігалось 23 (54,8%) хворих з 1 генотипом, 18 (42,8%) хворих з 3 генотипом та 1 (2,4%) особа з 2 генотипом ВГС. Таким чином, у нашому дослідженні, як і в загальній популяції європейського регіону, переважали хворі з 1 та 3 генотипами ВГС, тому досить важко сказати про залежність розвитку КГС від генотипу ВГС.

При підрахунку середнього вірусного навантаження не визначено статистично достовірної різниці у пацієнтів I та II груп ($4,8 \cdot 10^5 \pm 9,3 \cdot 10^5$ МО/мл та $5,6 \cdot 10^5 \pm 8,7 \cdot 10^5$ МО/мл, відповідно).

При дослідженні поліморфізму гена ІЛ 28В отримано дані, які наведені в таблиці 1.

Згідно результатів, наведених у таблиці, розподіл пацієнтів за генотипами гена ІЛ 28В в обох групах істотно не відрізнявся. Тому можна зробити висновок, що в даному дослідженні не встановлено прямого зв'язку між поліморфізмом гена ІЛ 28В та розвитком КГС.

Таблиця 1.

Вплив поліморфізму гена ІЛ-28В на розвиток КГС.

Показник	Пацієнти I групи n=21 (100 %)	Пацієнти II групи n=20(100 %)
ІЛ28В (rs12979860) С/С	5 (23,8%)	6 (30%)
ІЛ28В (rs12979860) С/Т	13 (61,9%)	10 (50%)
ІЛ28В (rs12979860) Т/Т	3 (14,3%)	4 (20%)

У дослідженні також оцінювався вплив поліморфізму гена ІЛ 28В на результати ПВТ у пацієнтів з 1 генотипом ВГС. У хворих I групи, крім СВВ, також визначалася повна клінічна та імунологічна відповіді, критерії оцінки яких подані вище. Результати показані на рис. 1, для порівняння також показаний рівень СВВ у пацієнтів II групи (рис. 2).

Серед 41 пролікованого пацієнта з 1 генотипом вірусу СВВ досягли 18 (43,9%) пацієнтів. При розподілі по групах підраховано, що 9 (50%) пацієнтів I групи та 9 (50%) пацієнтів II групи досягли СВВ, тобто згідно цих даних, наявність КГС легкого та середнього ступеня важкості у пацієнтів з ХГС не впливає на досягнення СВВ.

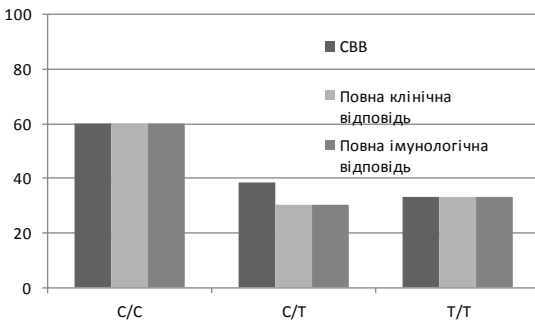


Рисунок 1. Оцінка СВВ, повної клінічної та імунологічної відповіді на ПВТ, в залежності від поліморфізму гена ІЛ28В rs12979860 у пацієнтів I групи з 1 генотипом НСV.

В обох групах найвищий рівень СВВ спостерігався у пацієнтів з генотипом С/С: у 60% пацієнтів I-ої та 67% пацієнтів II-ї групи. Рідше СВВ спостерігалася у пацієнтів з генотипом Т/Т – по одному пацієнту кожної групи (33,3% та 25% відповідно); 5 (38,5%) та 4 (40%) пацієнтів з генотипом С/Т I та II груп відповідно досягли СВВ. Отримані результати співпадають з даними літератури [13, 14, 24].

Майже усі пацієнти I групи (8; 88,9%), які досягли СВВ, отримали також повну клінічну та імунологічну відповіді. Проте в 1 пацієнта з генотипом С/Т ІЛ 28В при досягненні СВВ, зберігалися дещо підвищений рівень

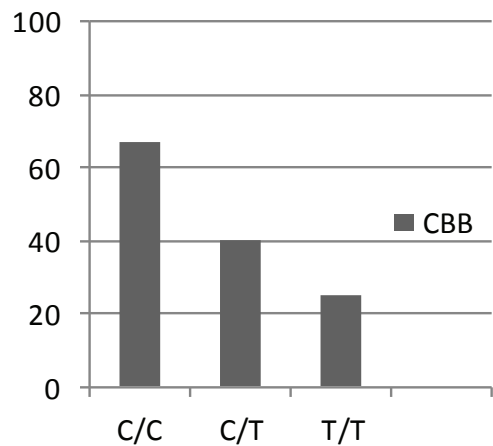


Рисунок 2. Оцінка СВВ на ПВТ в залежності від поліморфізму гена ІЛ28В rs12979860 у пацієнтів II групи з 1 генотипом НСV.

кріоглобулінів у крові та загальна слабкість, проте ці прояви були менш виражені, ніж до лікування. У цьому випадку можна говорити про часткову клінічну та імунологічну відповідь. Отже, згідно результатів даного дослідження, досягнення СВВ у пацієнтів з ХГС і КГС легкого та середнього ступеня важкості асоціюється з досягненням повної клінічної та імунологічної відповіді на проведену ПВТ.

Висновки. При дослідженні факторів зі сторони ВГС не встановлено взаємозв'язку між розвитком КГС, генотипом вірусу та вірусологічним навантаженням. Крім того, результати досліджень свідчать, що КГС при ХГС

частіше розвивається у жінок віком старше 40 років.

У даному дослідженні не встановлено прямого зв'язку між поліморфізмом гена ІІ 28В та розвитком КГС у пацієнтів з І генотипом вірусу гепатиту С. Проте, відзначено, що поліморфізм гена ІІ 28В асоціюється з СВВ (що співпадає з даними літератури), повною клінічною та імунологічною відповіддю у пацієнтів з І генотипом HCV з легким та середньої важкості перебігом КГС. Також показано, що наявність КГС легкого та середнього ступеня важкості у пацієнтів з ХГС не впливає на досягнення ними СВВ.

Література

1. Zignego AL., Macchia D., Monti M., [et al.] Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus // *J. Hepatol.* – 1992. - N15. - P. 382–386.
2. Zignego AL., Giannini C., Monti M., [et al.] Hepatitis C virus lymphotropism: lessons from a decade of studies // *Dig Liver Dis.* – 2007. - Vol. 39. – Suppl. 1. - S38–45.
3. Ferri C., Marzo E., Longombardo G., [et al.] Interferon- α in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossovercontrolled trial // *Blood.* – 1993. - Vol. 81. - N 5. - P. 1132–1136.
4. Ferri C., Monti M., La Civita L., [et al.] Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia // *Blood.* - Vol. 82. - N12. – P. 3701–3704, 1993.
5. Ferri C., La Civita L., Monti M., [et al.] Can type C hepatitis infection be complicated by malignant lymphoma? // *The Lancet.* – 1995. - Vol. 346. - N8987. - P. 1426–1427.
6. Zignego AL., Ferri C., Giannini C., [et al.] Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia // *Ann Intern Med.* – 1996. - Vol. 124. - N1. - P. 31–34.
7. Чоп'як В.В., Господарський І.Я., Герасун Б.А. Клінічний алгоритм надання медичної допомоги хворим на поліклоновий (змішаний) кріоглобулінемічний синдром – D89.1 (методичні рекомендації). – К., 2006. – 33с.
8. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA Cryoglobulins (review) // *J. Clin. Pathol.* – 2002. – N. 55. – P. 4–13.
9. Рябоконт Ю.Ю., Колесник М.Ю., Абрамов А.В. Взаємозв'язки показників ендотеліозалежної функції ендотелію та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С // *Запорожский медицинский журнал.* – 2012. - № 2. – С. 52 -55.
10. Weng W-K., Levy S. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis // *Leukemia Lymphoma.* – 2003. – N.44. – P. 1113–1112.
11. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции // *Сучасна гастроентерологія.* – 2006. - №3 (27). – С.20–29.
12. Pietrogrande M., De Vita S., Zingego AL., [et al.] Recommendations for management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients // *Autoimmunity Reviews.* – 2011. – N.10. – P.444–454.

13. Mauss S., Berg T., Rockstroh J., [et al.] *Hepatology* 2012. A Clinical Textbook - Flying Publisher, 2012. – 546p.
14. Short Guide to Hepatitis C 2012. / ed. by S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh, [et al.] – Flying Publisher. – 2012. – 150 p.
15. Lange CM., Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C // *J Hepatol.* – 2011. - N.55. – P.692–701.
16. Kawaoka T., Hayes CN., Ohishi W. [et al.] Predictive value of the IL28B polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis C patients with genotypes 2a and 2b // *J Hepatol* 2011. – N.54. – P.408–414.
17. Moghaddam A., Melum E., Reinton N. [et al.] IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection // *Hepatology.* – 2011. – N.53. – P.746–754.
18. Piluso A., Giannini C., Fognani E., [et al.] Value of IL28B genotyping in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: results of a large, prospective study // *JVH.* – 2013. – N.20. – P.107-114.
19. Fan XH., Wu CH., Zhenq YY., [et al.] The difference of IL-28B polymorphisms between hepatitis C patients with and without cryoglobulinemia // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 2013. – N.21(6). – P. 429-433.
20. Desmet VJ., Gerser M., Hoofnagle JH. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19. - №6. – P. 1513–1520.
21. Константинова Н. А., Кирсанов А. Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // *Лабор. дело.* – 1989. - №11. – С. 62-65.
22. Вермель А.Е. Криоглобулины и криоглобулинемия // *Клин. мед.* – 2000. - №12. – С. 14-19.
23. Saadoun D., Resche-Rigon M., Thibault V. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis // *Arthritis & Rheumatism.* – 2006. – Vol.54. – N.11. – P.3696-3706.
24. McCarthy JJ., Li JH., Thompson A. [et al.] Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin // *Gastroenterology.* – 2010. – N.138. – P.2307–2314.

REDUCTION OF A HYPERPRODUCTION OF THYROID AUTOANTIBODIES IN PATIENTS WITHOUT DISTURBANCE OF THE THYROID FUNCTION: NEW PATENTS.

(Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2014 Jun 4.)

BA Gerasun, OA Holubovska, RY Hrytsko, ON Zinchuk, AV Shkurba

ЗМЕНШЕННЯ ГІПЕРПРОДУКЦІЇ ТИРЕОЇДНИХ АВТОАНТИТІЛ У ХВОРИХ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ: НОВИЙ ПАТЕНТ

Вступ. В статті розглядається вперше розроблений метод зменшення активності автоімунного процесу до щитовидної залози у хворих без ознак тиреоїдиту (патент України № 103742) та проаналізовані інші нові патенти різних країн світу на винаходи, що стосуються цієї проблеми.

Матеріали та методи. До дослідження увійшли 61 пацієнт із значним порушенням толерантності до антигенів щитовидної залози при відсутності порушень функції щитовидної залози. У дослідження також включили 22 хворих на хронічний гепатит С (ХГС), які отримували стандартну протівірусну терапію. Для зменшення автоімунного процесу пацієнтів внутрішньошкірно імунізували автолейкоцитами.

Результати. Після одноразової імунізації автолейкоцитами у всіх пацієнтів зменшувався рівень антитіл до антигенів щитовидної залози. У частини пацієнтів без ХГС рівень автоантитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну зменшувався наполовину та більше (відповідно у 33,33 % та 20,51 %). У хворих на ХГС аналогічні показники були значно меншими, а тривалість ефекту – коротшою. Проте імунізація стримувала активність автоімунного процесу на тлі інтерферонотерапії.

Висновок. Запропонований спосіб дозволяє зменшувати загрозу розвитку тиреоїдиту, навіть у хворих на хронічний гепатит С під час протівірусної терапії.