

І.Я. Господарський

ЛІКУВАННЯ КРІОПАТІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Досліджено вплив дипіридамолу і урсодезоксихолевої кислоти на клінічні та лабораторні прояви кріоглобулінемії, залежно від її типу. Виявлено, що ефект антиагреганта на глибину кріопатії та функцію печінки залежить від типу кріоглобулінів.

Кріопатії відіграють винятково важливу роль у патогенезі багатьох хвороб, зокрема – хронічного гепатиту С (ХГС), при якому частота їх виявлення сягає 80 % [1]. На сьогодні вважають, що поява у крові термолабільних білків – кріоглобулінів (КГ) – відповідає за формування позапечінкових проявів HCV-інфекції. Крім того, «маскування» вірусу у складі кріопреципітату не лише утруднює діагностику гепатиту, але і значно знижує ефективність противірусного лікування [2].

Саме тому, на нашу думку, у лікуванні хворих на ХГС із супутньою кріопатією доцільно використовувати препарати, які впливають на реологічні властивості крові, збільшуючи розчинність кріопреципітатів і зменшуючи їх здатність фіксуватися до ендотелію судин.

Серед медикаментів з переліченими вище властивостями найбільшої уваги заслуговують антиагреганти. У наших попередніх дослідженнях, присвячених гострим вірусним гепатитам, добре зарекомендував себе дипіридамолом (курантил). А тому, враховуючи наявність у нього не тільки антиагрегантного, але й інтерфероніндукуючого і прямого противірусного впливу [3], ми вирішили використати його у комплексній терапії хворих на ХГС із супутньою кріопатією.

Іншими засобами, здатними впливати на формування і метаболізм КГ, є препарати жовчних кислот [4]. Тому частина пацієнтів отримувала урсодезоксихолеву кислоту (урсофальк).

Матеріали і методи

Спостерігали 56 пацієнтів із ХГС і супутньою кріопатією віком від 18 до 62 років. Тривалість гепатиту в них була від 1 до 12 років. У дослідження не включали пацієнтів із супут-

ньою HBV-інфекцією, ураженням печінки алкогольної етіології, а також зі симптомами цирозу печінки. Маркери HCV визначали імуноферментним методом, HCV-RНК – у полімеразній ланцюговій реакції. Для встановлення вмісту кріоглобулінів використовували методику [5], принцип якої полягає у виході різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при 4° та 37°С. Типи кріоглобулінів визначали за методикою гістерезисних кривих оптичної щільності.

Дипіридамолом призначали по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз у 2 дні, протягом 3-9 міс., до зникнення клінічних і лабораторних проявів кріоглобулінемії (КГЕ). Необхідність одноразового прийому 2-добової дози препарату визначалася даними досліджень, які свідчать про наявність рефрактерного періоду інтерфероніндукуючого ефекту дипіридамолу [6]. Цей період складає 36-40 год після прийому чергової дози. Протягом зазначеного часу інтерферонова система пацієнта практично нечутлива до повторної стимуляції тим самим засобом. Урсодезоксихолеву кислоту призначали по 25 мг/кг маси тіла протягом того ж часу.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед 56 пацієнтів не виявили жодного з 1-м типом КГЕ, у 26 хворих визначили КГ 2-го типу, у 30 – 3-го. У процесі лікування проводили спостереження як за показниками КГЕ, так і за перебігом гепатиту.

Обстежуваних хворих поділили на 4 групи. До 1-ї увійшли 14 хворих з КГЕ 2-го типу, які отримували дипіридамолом за вище наведеною схемою; 12 пацієнтам 2-ї групи (теж з КГЕ 2-го типу) призначили урсодезоксихолеву кислоту. 3-ю групу склали 15 обстежуваних з КГЕ 3-го типу, лікованих дипіридамолом. До 4-ї групи увійшли 15 хворих з КГЕ 3-го типу, які отримували урсодезоксихолеву кислоту.

Що стосується кріопатії, то в усіх випадках більш виражений вплив на неї мав дипіридамолом (1-а і 3-я групи), ніж урсодезоксихолева кислота (2-а і 4-а групи). Характерно, що цей ефект стосувався як клінічних симптомів, так і лабораторних показників кріопатії (табл. 1).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Динаміка показників кріопатії у хворих на ХГС протягом 1-го місяця лікування

Група	Акроціаноз, %		Парестезії, %		Уртикарний висип, %		Артралгії, %		Кріоглобуліни, ум. од.	
	а	б	а	б	а	б	а	б	а	б
1-а	19,8	12,1*	7,7	2,4*	11,1	7,8	5,9	4,3	0,05	0,03
2-а	21,2	21,7	8,1	7,8	12,8	12,1	5,7	5,7	0,05	0,05
3-я	50,0	22,2*	24,3	11,2*	30,0	16,7*	33,3	14,4*	0,08	0,03*
4-а	52,5	47,8	25,2	23,8	27,8	28,3	31,1	32,3	0,07	0,07

Примітки: * – достовірна різниця, порівняно з показником до лікування ($P < 0,05$); а – до лікування, б – після лікування.

Таким чином, урсодезоксихолева кислота практично не впливала на прояви кріопатії. Застосування дипіридамолу мало односпрямований ефект на клінічні і лабораторні прояви кріопатії – воно зменшувало ці прояви незалежно від типу кріопатії. Більш вираженим був цей вплив на КГ 3-го типу (3-я група).

Вже до початку лікування були виявлені певні відмінності щодо біохімічних проявів HCV-інфекції у пацієнтів з 2-м і 3-м типами КГЕ (табл. 2). Для 2-го типу більш характерними були підвищені показники активності печінкових амінотрансфераз і рівня білірубину, порівняно з 3-м. Проте тільки для АлАТ ця різниця була достовірною ($P < 0,05$). Загалом серед пацієнтів з 3-м типом КГ переважали хворі з нормальним або незначно підвищеним рівнем амінотрансфераз.

Вже після 1-го місяця лікування виявлені суттєві відмінності в лабораторних показниках функції печінки. Серед пацієнтів з 2-м типом КГ кращий лікувальний ефект проявила урсодезоксихолева кислота: її застосування сприяло нормалізації рівня білірубину ($P < 0,05$) і тенденції до зниження активності амінотрансфераз ($P > 0,05$), хоч останні не повернулися до норми. Під впливом дипіридамолу показник АлАТ, навпаки, виріс.

У хворих з 3-м типом КГ кращий лікувальний ефект мало застосування дипіридамолу. Його призначення сприяло достовірному зниженню активності АлАТ і АсАТ ($P < 0,05$), причому в обох випадках ці показники нормалізувалися. Натомість використання урсодезоксихолевої кислоти лише забезпечило тенденцію до зниження рівня білірубину, не вплинувши на активність амінотрансфераз. Тобто якщо при 3-му типі КГЕ зменшення проявів кріопатії зумовило нормалізацію основних печінкових проб, передусім – активності амінотрансфераз, то при 2-му типі – навпаки, супроводжувалося наростанням активності АлАТ.

Очевидно, цей факт пояснюється ресолубілізацією (повторним розчиненням) кріокомплексів 2-го типу при поверненні їх у системний кровоплин під впливом антиагреганта. У такому випадку з їх складу може звільнитися значна кількість віріонів HCV, що веде до посилення цитолітичного процесу в печінці. У той же час, такий цитолітичний криз може бути слушним моментом для наступного приєднання засобів етіотропної терапії – препаратів інтерферонів чи їх індукторів.

Натомість нездатність кріокомплексів 3-го типу до ресолубілізації сприяє тому, що навіть виведення їх у системний кровоплин не посилює віре-

Таблиця 2

Динаміка лабораторних показників функції печінки при різних типах КГЕ у хворих на ХГС протягом 1-го місяця лікування

Група хворих	Білірубін, мкмоль/л		АлАТ, ммоль/лхгод		АсАТ, ммоль/лхгод	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1-а	25,3±2,1	26,7±1,8	1,88±0,07	2,55±0,11 ⁺	1,21±0,09	1,25±0,13
2-а	23,8±1,7	14,1±1,4*	1,91±0,12	1,78±0,05*	1,18±0,10	0,87±0,07*
3-я	21,2±1,5	19,8±0,9	1,12±0,05	0,64±0,04 ⁺	0,98±0,09	0,52±0,05 ⁺
4-а	20,2±1,8	17,1±0,9	1,25±0,06	1,31±0,09*	1,00±0,05	1,08±0,07*

Примітки: ⁺ – достовірна різниця, порівняно з показником до лікування ($P < 0,05$); * – з показником у 1-ій групі ($P < 0,05$); ** – з показником у 3-ій групі ($P < 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мію. У таких випадках кріокомплекси і зв'язані в їх складі віріони швидше елімінуються з організму за рахунок фагоцитозу [7]. Відсутність цитолітичного кризу, властивого 2-му типу КГЕ, дозволяє розпочинати у таких пацієнтів етіотропну терапію одночасно з призначенням антиагреганта.

Висновки

1. Використання антиагреганта дипіридамолу зменшує клінічні й лабораторні прояви кріоглобулінемії незалежно від її типу.
2. Призначення урсодезоксихолевої кислоти має слабкий вплив на клінічні та лабораторні прояви кріопатії.
3. При 2-му типі кріопатії урсодезоксихолева кислота ефективніше сприяє нормалізації печінкових проб.
4. У хворих з 3-м типом кріоглобулінів дипіридамолом має суттєвіший вплив на відновлення біохімічних показників функції печінки.

Література

1. Ramos-Casals M., Font J. Crioglobulinemia mixta. Esencial? // Med. Clin. (Barc.) – 1999. – V. 113, N 15. – P. 577-578.

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

3. Дранник Г.Н., Гриневиц Ю.А., Дзизик Г.М. Иммуно-тропные препараты. – Киев: Здоров'я, 1994. – 342 с.

4. Wong J.B., Bennett W.G., Koff R.S., Pauker S.G. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs // JAMA. – 1998. – V. 280. – P. 2088-2093.

5. Андрейчин М.А., Господарський І.Я. Порівняння імуномодулюючої дії тималіну, курантилу та ізопрінозину при вірусному гепатиті В // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 4. – С. 18-22.

6. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лабор. дело. – 1989. – № 11. – С. 62-65.

7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса, Астропринт, 1999. – 603 с.

CRYOPATHY TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

I.Ya. Hospodarsky

SUMMARY. The influence of dipiridamol and ursodesoxycholic acid on clinical and laboratory signs of cryoglobulinaemia is investigated depending on its type. It is revealed that the effect of anti-aggregant on cryopathy depth and liver function depends on type of cryoglobulines.

© Пінський Л.Л., 2005
УДК 535.379:577.115-121.7:616.36-002.2

Л.Л. Пінський

АКТИВНІСТЬ АЛАНІНАМІНОТРАНСФЕРАЗИ СИРОВАТКИ КРОВІ, ПОКАЗНИКИ ЗАЛІЗОІНДУКОВАНОЇ ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНЦІЇ ГІСТОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

Луганський державний медичний університет

Встановлено, що у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) при початкових стадіях фіброзу (F0-F1) активність АлАТ сироватки крові корелює з інтенсивністю перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у паренхімі печінки, зумовленого іонами заліза, а при виражених стадіях (F2-F4) має місце помірна кореляція гістологічної активності і АлАТ.

Найбільші значення АлАТ сироватки крові визначені при поєднанні високої гістологічної активності гепатиту і підвищеному рівні ПОЛ у паренхімі печінки, зумовленому іонами заліза.

Протягом багатьох років визначення активності АлАТ є обов'язковим лабораторним дослід-