

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Жданов К.В., Пастушенков В.Л., Гусев Д.А. и др. Влияние этиотропной терапии на сывороточное содержание α -фетопротеина у больных хроническим гепатитом С // Тез. докл. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов. – СПб, 2003. – С. 132.

3. Жданов К.В., Пастушенков В.Л., Гусев Д.А. и др. Исследование сывороточного содержания АФП при хроническом гепатите С // Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция у подростков: Тез. докл. науч.-практ. конф. – СПб, 2003. – С. 27-28.

4. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. – СПб: Фолиант, 2003. – 192 с.

5. Онищенко Г.Г. Контроль за инфекционными заболеваниями – стратегическая задача здравоохранения России в XXI веке // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 6, – С. 4-16.

6. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. проф. Ю.В. Лобзина. – СПб: Фолиант, 2003. – 1037 с.

7. Шкуро А.В. Прогностическое значение определения онкологических маркеров при вирусном гепатите С: Дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2004. – 105 с.

PRGNSTICAL IMPRTANCE KF KETERMINATIKN KF KNCrLrGIC MARKERS AT CHRNIC HEPATITIS C

Yu.V. Lobzin, K.V. Zhdanov, V.L. Pastushenkov, D.O. Husyev, A.V. Shkuro

SUMMARY. The level of various oncomarkers at 89 patients with chronic hepatitis C has been researched. It has been established that the intensifying of fibrogenesis processes is accompanied by the increase of serum content of α -fetoprotein (AFP) and the decrease of albumen synthesis. The most significant increase of AFP level is observed on the stage of severe fibrosis with its following decrease at the transformation into liver cirrhosis.

The alterations of AFP content at simultaneous lowering of hepatic protein synthetic function (hypoalbuminemia) testify to the progressing of cirrhtic processes with the transformation into liver cirrhosis against a background of regeneration inhibition or even formation of primary hepatocarcinoma.

© Господарський І.Я., 2005
УДК 616.36-002.14-022.7-06:616-001.19-056.3

І.Я. Господарський

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ СУПУТНЬОЇ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Вивчений зв'язок між наявністю і типами кріоглобулінемії та особливостями перебігу хронічного гепатиту С (ХГС). Встановлено переважне формування хронічного гепатиту С з високою активністю трансаміназ у хворих без супутньої кріоглобулінемії, з низькою активністю – при кріоглобулінемії 3-го типу, з хвилеподібним перебігом – у випадку кріоглобулінемії 2-го типу.

Проблема хронічних вірусних гепатитів протягом останніх десятиліть залишається вельми актуальною для практичної охорони здоров'я. Особлива увага

приділяється гепатиту С через дуже високий відсоток ускладнень і несприятливих вислідів. Порівняно з НВ-вірусною інфекцією, при ньому спостерігається не тільки значно більший відсоток формування цирозу і раку печінки, але й відчутно вищий ризик розвитку позапечінкових проявів. Серед останніх – васкуліти, ураження шкіри, нервової системи, кісткового мозку тощо [1]. Провідну патогенетичну роль у розвитку ускладнень, на думку більшості авторів, відіграють термолабільні білки – кріоглобуліни [2].

Розрізняють 3 основні типи кріоглобулінів: моноклонові (1-й тип), комплекси моно- і полікло-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

нових (2-й) і поліклонові (3-й). Останні 2 типи часто називають змішаними. Кріоглобуліни 1-го типу переважно виявляють при деяких варіантах злоякісних пухлин і лімфопроліферативних хворобах. Натомість у пацієнтів з гепатитом С моноклонова кріоглобулінемія (КГЕ) практично не спостерігається [3].

Частоту виявлення і характеристику позапечінкових проявів ХГС залежно від наявності і типу кріоглобулінемії ми детально висвітлили у ряді попередніх публікацій [4]. При подальших дослідженнях був виявлений вплив кріопатії на перебіг гепатиту, зокрема – через їх здатність зворотно чи незворотно зв'язувати віріони. Метою роботи було виявити зв'язок кріопатії різних типів з особливостями клінічного перебігу HCV-інфекції.

Матеріали і методи

Обстежено 297 хворих на ХГС, серед яких було 150 жінок і 147 чоловіків віком від 20 до 72 років. У дослідження були залучені лише пацієнти з моно-HCV-інфекцією, без анамнестичних даних за зловживання алкоголем, використання наркотичних чи токсичних засобів, ознак цирозу печінки. Для встановлення вмісту кріоглобулінів використовувалась методика [5], принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-медіаловому буфері (рН=8,6) при 4 °С та 37 °С. Типи кріоглобулінів визначали за раніше запропонованою нами методикою гістерезисних кривих оптичної щільності [6].

Результати досліджень та їх обговорення

Серед 297 обстежених у 217 (73,1 %) виявлені різні концентрації кріоглобулінів у сироватці крові.

При цьому у 152 з них (51,2 % від усіх хворих з HCV-інфекцією) виявили кріоглобуліни 3-го типу і лише у 65 (21,9 %) – 2-го. Важливо відзначити, що тривалість гепатиту (від анамнестичних вказівок щодо можливості інфікування або від перших клінічних проявів) в усіх групах була різною. При цьому найбільш тривалий анамнез хвороби характерний для пацієнтів з КГЕ 2-го типу – (5,3±0,6) року порівняно з (2,1±0,3) року у хворих без супутньої кріоглобулінемії і (2,7±0,4) року – за умови супутньої кріоглобулінемії 3-го типу (P<0,05 для обох випадків).

Вражає той факт, що більшість пацієнтів з HCV-інфекцією і супутньою кріоглобулінемією 3-го типу (124 зі 152 хворих, 81,6 %) потрапила під нагляд інфекціоністів і гастроентерологів цілком випадково. Частина з них (64,1 %) потерпала від симптомів васкулітів, синдрому Рейно, артропатій, 47 осіб (30,9 %) вважали себе цілком здоровими.

Якщо у хворих на ХГС без супутньої кріопатії чітко домінували симптоми ураження печінки, то за наявності КГЕ 3-го типу переважали позапечінкові прояви. У той же час, у пацієнтів з КГЕ 2-го типу однаково часто виявляли як печінкові, так і позапечінкові симптоми.

Значні відмінності спостерігали також і за частотою загострень протягом року (табл. 1).

Найчастіше загострення HCV-інфекції реєстрували на тлі супутньої КГЕ 2-го типу, найрідше – на тлі КГЕ 3-го типу (P<0,05). За рахунок частих короткочасних загострень клінічний перебіг гепатиту та динаміка активності АлАТ у таких пацієнтів найчастіше мали специфічний хвилеподібний перебіг (табл. 2).

Серед хворих без супутньої КГЕ переважали пацієнти без виражених коливань у перебігу хво-

Таблиця 1

Число загострень HCV-інфекції протягом 1 року

Показник	Усі хворі, n=297	Без КГЕ, n=80	КГЕ 2-го типу, n=65	КГЕ 3-го типу, n=152
Число загострень	1,8±0,6	2,7±0,3	5,2±0,3*	0,8±0,2**

Примітки (тут і далі): * – різниця достовірна (P<0,05) порівняно з хворими без КГЕ; ** – з КГЕ 2-го типу.

Таблиця 2

Розподіл хворих за особливостями клінічного перебігу HCV-інфекції залежно від наявності і типу КГЕ, %

Група	Активність АлАТ		Хвилеподібний перебіг
	стійко підвищена	стійко нормальна	
Без КГЕ, n=80	77,5	13,8	8,7
З КГЕ 2-го типу, n=65	27,7*	3,1*	69,2*
З КГЕ 3-го типу, n=152	2,6**	80,3**	17,1 ⁺

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

роби. У них найчастіше виявляли стійко, але незначно підвищені показники АлАТ. У випадку КГЕ 3-го типу ХГС перебігав зі стійко нормальною активністю печінкових амінотрансфераз у 80,3 % хворих.

Найбільш серйозні і глибокі зміни з боку печінки виявляли при 2-му типі КГЕ (табл. 3).

Так, кількість пацієнтів зі збільшеними розмірами печінки (>1 см) у цій групі була удвічі більшою, ніж у хворих без криопатії, і майже у 7 разів більшою, ніж при 3-му типі КГЕ. Натомість у пацієнтів з 3-м типом КГЕ болі у правому підребер'ї, збільшення розмірів печінки і селезінки спостерігали достовірно рідше, ніж у групах з 2-м типом КГЕ чи без неї ($P < 0,05$). Це узгоджується з даними інших дослідників, які свідчать про вищу інтенсивність реплікації вірусу гепатиту С при 2-му варіанті криопатії, порівняно з 3-м [2].

Максимальні зміни лабораторних показників функції печінки виявлені у пацієнтів з супутньою КГЕ 2-го типу (табл. 4).

Таким чином, для КГЕ 3-го типу більш характерними є «периферичні» прояви, з ураженням шкіри, судин, суглобів, периферичної нервової системи, а також нирок з домінуючим нефротичним синдромом. При цьому печінкові розлади слабші, ніж у групі без КГЕ. Отримані дані можна пояснити формуванням стабільних криопреципітатів 3-го типу у периферичних судинах, які не розчиняються при наступному підвищенні температури [2]. Вони, з одного боку, стійко зв'язують вірус гепатиту С, і, виводячи його на «периферію», не до-

пускають повторного повернення в печінку та блокують його реплікацію. За рахунок цього формується специфічний перебіг ХГС з низькою активністю печінкових амінотрансфераз і повільним прогресуванням патологічних змін у печінці. При цьому такі криопреципітати зумовлюють стійкі реологічні і мікроциркуляторні розлади, чим, очевидно, провокують розвиток вище перелічених проявів.

У випадку 2-го типу криопатії домінують патологічні симптоми з боку центральної нервової системи, а також нирок (проте найчастіше – з нефритичним синдромом). Але при цьому симптоми ураження печінки в окремих випадках навіть значніші, ніж у пацієнтів без супутньої КГЕ. Криопреципітати 2-го типу є більш термолабільними, порівняно з 3-м. У нерозчинному вигляді вони захищають вірус як від імунної відповіді, так і від впливу етіотропних засобів [7]. У випадку підвищення температури криопреципітати 2-го типу частково розчиняються. При цьому звільняється значна частина віріонів, а нерозчинені компоненти криопреципітату повертаються у системний кровоплин і блокують судини паренхіматозних органів (найчастіше нирок). Періодичне звільнення віріонів з криопреципітатів зумовлює характерний хвилеподібний перебіг хвороби.

Таким чином, в основі КГЕ 3-го типу можна розпізнати пристосувальну, захисну реакцію, намагання «вивести» вірус з місць реплікації і заблокувати його у практично нерозчинних криопреципітатах. У таких пацієнтів часто формується

Таблиця 3

Симптоми ураження печінки у хворих на ХГС залежно від наявності і типу КГЕ, %

Хворі	Відчуття дискомфорту у правому підребер'ї	Гіркота в роті	Сухість в роті	Іктеричність склер	Збільшення печінки, см		Збільшення селезінки
					<1	>1	
Без КГЕ	40,0	31,3	22,5	7,5	26,3	10,0	15,0
КГЕ (усі хворі)	47,9	33,6	21,7	7,8	23,5	15,7	16,6
КГЕ 2-го типу	58,6	34,2	21,1	7,9	25,7	21,1*	20,3
КГЕ 3-го типу	23,1**	32,3	23,1	7,7	18,5	3,1**	7,7**

Таблиця 4

Лабораторні показники функції печінки у хворих на ХГС залежно від наявності та типу КГЕ

Група	Білірубін, мкмоль/л	АлАТ, ммоль/(лхгод)	АсАТ/АлАТ, ммоль/(лхгод)
Без КГЕ, n=80	22,2±1,5	1,32±0,05	0,98±0,09
3 КГЕ 2-го типу, n=65	25,3±2,1	1,88±0,07*	1,21±0,09
3 КГЕ 3-го типу, n=152	15,2±0,7**	0,72±0,04**	0,65±0,07*

повільно прогресуючий варіант гепатиту С, з домінуванням позапечінкових проявів над ураженням печінки, стійко нормальною активністю амінотрансфераз.

КГЕ 2-го типу переважно розвивається при тривалому анамнезі хвороби (більше 5 років) як результат постійного навантаження імунної системи надмірними антигенами квазіштамів HCV. Кріопреципітати 2-го типу не здатні стійко заблокувати віріони, а лише захищають їх від впливу імунної системи та етіотропних засобів. Розчинення кріопреципітатів веде до звільнення віріонів, частішого розвитку загострень хвороби, ніж у пацієнтів з кріоглобулінемією 3-го типу чи без неї.

Отримані результати свідчать про те, що феномен кріоглобулінемії, який є результатом дії вірусу гепатиту С на організм, має зворотний вплив на перебіг вірусної інфекції і значною мірою визначає її клінічні особливості. Необхідні подальші дослідження з метою уточнення ролі кріоглобулінів в імунопатогенезі гострої і хронічної HCV-інфекції.

Висновки

1. У пацієнтів з ХГС без супутньої кріоглобулінемії формується клінічний перебіг хвороби з переважним ураженням печінки та стійко підвищеною активністю АлАТ; позапечінкові прояви формуються рідко.

2. За умови кріоглобулінемії 2-го типу найчастіше спостерігають хвилеподібний перебіг хвороби з однаково частими печінковими і позапечінковими проявами.

3. Наявність 3-го типу кріоглобулінів переважно асоціюється з мінімальним ураженням печінки або безсимптомним перебігом гепатиту зі стійко нормальною активністю АлАТ і максимально частим розвитком позапечінкових симптомів.

Література

1. Ghinoli A., Mascia M.T., Puccini R. Manifestazioni autoimmuni e limfoproliferative HCV-correlate: l'esempio della crioglobulinemia mista // G. Ital. Nefrol. – 2004. – V. 21, N 3. – P. 225-237.
2. Almirall J., Amengual M.J., Lopez T. Afectacion renal en la crioglobulinemia mixta tipo II // Nefrologia. – 2002. – V. 22, N 6. – P. 531-539.
3. Alpa M., Ferrero B., Cavallo R. Gli anticorpi anti-GM1 ed anti-solfatidi nelle Vasculiti sistemiche primitive, nel Lupus eritematoso sistemico e nella Crioglobulinemia mista: dosaggio sierico e correlazioni clinico-elettromiografiche // G. Ital. Nefrol. – 2002. – V. 19, N 6. – P. 617-621.
4. Господарський І.Я. Кріопатії та імунний статус при хронічних гепатитах В і С // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 4. – 46-48.
5. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка кріоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лабор. дело. – 1989. – № 11. – С. 62-65.
6. Господарський І.Я. Спосіб діагностики типу кріоглобулінемії // Медична хімія. – 2004. – № 4. – С. 81-83.
7. Agnello N. Hepatitis C virus infection and Type II cryoglobulinemia: an immunologic perspective // Hepatology. – 1997. – V. 26. – P. 1375-1380.

PECULIARITIES OF CHRONIC HEPATITIS C COURSE AT DIFFERENT TYPES OF ACCOMPANYING CRYOGLOBULINEMIA

I. Ya. Hospodarsky

SUMMARY. Correlation between availability and types of cryoglobulinemia and chronic hepatitis C course peculiarities has been studied. A predominant development of chronic hepatitis C with high transaminase activity in patients without accompanying cryoglobulinemia has been determined as well as low activity in case of type 3 cryoglobulinemia and wave-similar course in case of type 2 cryoglobulinemia.