повто... багато народжують // Галицький лікарський вісник. – 2001. – №1. – С.90-91. 2. *Закиров И.З., Ш.О.* Течение и исход беременности и родов у многорожавших женщин // Акушерство и ...я. – 1994. – №3. – С.31-34. 3. *Петров А.М.* Клиника и патогенез нарушений сократительной ...ости матки у многорожавших женщин // Сб.научн.тр.посв. 15-летию ИОЗМР АМН Туркменис-. Ашгабат. – 1994. – С.27-35. 4. *Хамидов М.Х.* Исход беременности и родов для плода и новорожденного у перво-, повторно- и многорожавших женщин // Акушерство и гинекология. – 1994. – №7. – С.44-46. 5. *Petrov A.M.* Multipara women morbidity and mortality in Turkmenistan // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – suppl.1. – Vol.46. – 1994. – IX Fi GO World Congress at Monreal Canada, 231p.

DISTINCTIVE FEATURES OF LABOR ACTIVITY ANOMALIES IN MULTIPAROUS WOMEN

Firas Ahmad Saada

Abstract. The risk factors of disturbances of the contractile uterine activity in multiparous women are the age over 34 years, gestational anemia, obesity, cardio-vascular diseases, chronic pyelonephritis, combined late gestosis, fetoplacental insufficiency and premature fetal memranes rupture.

Key words: multiparous women, labor activity anomalies.

P.L.Shupyk Medical Academy of Post-Graduate Education (Kyiv)

Надійшла до редакції 4.07.2001 року

УДК: 616.36-002.2

О.С.Хухліна, О.С.Воєвідка, А.В.Череватенко

КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології (зав. – проф. М.Ю.Коломоєць)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Проведено порівняльний аналіз клінічних, біохімічних, токсикологічних показників у хворих на хронічні вірусні гепатити В та С. З'ясовано клініко-метаболічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С: латентний, олігосиндромний перебіг, наявність супутніх хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, ендокринної системи, алергічних захворювань, значна інтенсивність імунного компонента мезенхімально-запального синдрому, низька інтенсивність цитолітичного та холестатичного синдромів, підсилення інтенсивності ендотоксикозу, процесів ВРОЛ на фоні суттєвого пригнічення системи протиоксидантного захисту. Рекомендовано призначення тіотриазоліну.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, ендотоксикоз, вільнорадикальне окиснення ліпідів, протиоксидантний захист, тіотриазолін.

Вступ. Хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) є одним із розповсюджених хронічних захворювань гепатобіліарної системи [1,2]. Значний відсоток переходу ХВГС чи вірусоносійства в цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному [5], значне місце останніх серед причин інвалідності та смертності [5,6] зумовлює велике соціально-економічне значення цієї проблеми. Своєчасна діагностика ХВГС, прогнозування його перебігу та вибір раціональної тактики лікування залишаються складними завданнями й потребують подальшого удосконалення. Часті незадовільні результати лікування ХВГС пов'язані з тим, що певні ланки патогенезу цього захворювання залишаються маловивченими й тому не враховуються при розробці лікувальної тактики.

У патогенезі хронізації та прогресування перебігу вірусного гепатиту С провідне значення надається імунним порушенням, зокрема імунодефіцитним станам та розвитку автоімунних реакцій [3,4,5,6,7].

© О.С.Хухліна, О.С.Воєвідка, А.В.Череватенко, 2001

Мета дослідження. Виявити клініко-метаболічні особливості перебігу та прогресування ХВГС у порівнянні з класичним перебігом хронічного вірусного гепатиту В (ХВГВ) та обґрунтувати способи диференційованої корекції порушень.

Матеріал і методи. Обстежено 30 хворих на ХВГС (I група) та 30 хворих на ХВГВ (II група). Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб (ПЗО) віком від 20 до 45 років. Вік хворих коливався у межах від 22 до 60 років. Переважали особи працездатного віку (25–49 років). Чоловіків у I групі було 24, жінок – 6; у II групі: чоловіків – 17, жінок – 13. Таким чином, хронічні вірусні гепатити В і С частіше формуються в осіб чоловічої статі, однак ця перевага при ХВГС більш суттєва в порівнянні із ХВГВ.

Тривалість захворювання у хворих II групи становила від 1 до 16 років, лише у двох осіб (6,7%) були відсутні відомості про перенесений у минулому гострий вірусний гепатит. Цей факт є свідченням наявності хронічного вірусоносійства внаслідок перенесеної безжовтяничної форми гострого вірусного гепатиту В. У I групі спостереження дані щодо відсутності в анамнезі перенесеного гострого гепатиту С були в 17 осіб (56,7%). Переважна більшість обстежених хворих, які заперечували наявність в анамнезі вірусного гепатиту, пов'язувала розвиток свого захворювання із впливом інших етіологічних чинників: зловживанням алкоголю, нераціональним харчуванням (вживанням їжі з низьким вмістом білків та вітамінів), дією хімічних, побутових, професійних, медикаментозних агентів. В роботі використана класифікація хронічного гепатиту (Лос-Анджелес, 1994), затверджена XIV з'їздом терапевтів України.

Визначення маркерів вірусів проводили за допомогою реакцій імуноферментного аналізу, використовуючи тест-системи фірми "Ізотоп" (Україна). Вміст у крові відновленого глутатіону (ВГ) визначали титраційним методом О.В. Травіної (1955) у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової (1983), малонового альдегіду (МА) без ініціації, з ініціацією аскорбатом, НАДФН2 за методом Ю.А.Владимирова, О.І.Арчаковим (1972), молекулярних продуктів пероксидного окиснення ліпідів за методом І.А.Волчегорського із співавт. (1989). Активність ферментів вивчали: глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР) – за методом І.Ф.Мещишена (1982), глутатіон-S-трансферази (ГТ) – за методом І.Ф.Мещишена (1987), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) за методом A.Kornberg, B.L.Horecker (1955) у модифікації Ю.Л.Захар'їна (1967), мідь-, цинк-супероксиддисмутази (СОД) – за методом R.Freid (1975). Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Hb), вміст якого вивчали ціанідним методом. Вміст у сироватці крові середньомолекулярних пептидів (СМП) визначали методом Н.І.Габріеляна (1983).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз клінічної симптоматики гепатиту у хворих I групи спостереження виявив деякі особливості перебігу ХВГС. Найбільш типовими скаргами у хворих I групи були: відчуття важкості в правій підреберній ділянці (24 особи), помірно виражений біль у правій підреберній ділянці ниючого характеру (20 осіб), психоемоційна лабільність (24 особи), здуття живота (22 особи), свербіж шкіри (11 осіб). Характерними об'єктивними симптомами у хворих на ХВГС були: помірне збільшення печінки (26 осіб); болючість і ущільнення паренхіми, встановлені при пальпації (22 особи); іктеричність склер (19 осіб); спленомегалія (2 особи).

Хворі на ХВГВ переважно скаржилися на постійний ниючий біль у правій підреберній ділянці (29 осіб), який супроводжувався диспепсичними явищами (28 осіб), схудненням (24 особи), астенізацією (25 осіб), здуттям кишечнику (29 осіб), свербежем шкіри (24 особи), жовтяницею шкіри (25 осіб). Найбільш поширеними об'єктивними симптомами були: жовтяниця шкіри і слизових оболонок (25 осіб), збільшення, болючість, ущільнення печінки (30 осіб), спленомегалія (8 осіб).

Отже, встановлені дані свідчать про більш маніфестні клінічні прояви та яскраву суб'єктивну симптоматику ХВГВ. ХВГС проходить переважно латентно, із мінімальними суб'єктивними та об'єктивними симптомами захворювання.

Аналіз змін біохімічних показників в обстежених осіб виявив суттєве підвищення вмісту загального білірубіну та кон'югованої його фракції у II групі спостереження ($p < 0,05$) і, навпаки, переважне збільшення вмісту некон'югованої фракції білірубіну в I групі спостереження ($p < 0,05$).

Поряд із цим, співвідношення вмісту моноглюкуроніду білірубіну до диглюкуроніду в I групі спостереження становило 1:2–1:1.5 (при нормі 1:4) за рахунок збільшення фракції моноглюкуроніду білірубіну й зменшення вмісту диглюкуроніду білірубіну. У той же час у II групі спостереження це співвідношення становило 1:2.5–1:3. При аналізі показників протеїнограми в II групі спостереження виявлено більш суттєву гіпоальбумінемію, ніж у хворих I групи ($p < 0,05$). Однак гіпергаммаглобулінемія у хворих I групи перевищувала таку в II групі спостереження ($p < 0,05$). Підтвердженням більш значної інтенсивності синдрому мезенхімального запалення при ХВГС також є більш значне підвищення показників тимолової та зниження сулемової осадових проб у хворих I групи в порівнянні з II групою спостереження ($p < 0,05$).

Щодо активності органоспецифічного ферменту АлАТ, то вона в середньому зростала в I групі спостереження в 1,5–2 рази, у II групі спостереження – у 3,5–4 рази. Тобто, у I групі спостереження переважав мінімальний та низький ступінь активності запального процесу і, перш за все, цитолітичного синдрому, а в II групі – помірний і високий.

Таким чином, для ХВГВ характерні більша інтенсивність цитолітичного, холестатичного синдромів, більша вираженість ознак печінково-клітинної недостатності, ніж для ХВГС, при якому переважають ознаки мезенхімально-запального синдрому (імунного його компонента). Крім того, підвищення рівня фракції некон'югованого білірубіну, а також супровідний виражений імунний компонент запалення у хворих на ХВГС дає підставу припуститися щодо приєднання процесів активного внутрішньосудинного гемолізу еритроцитів автоімунного походження. Цей факт підтверджується наявністю супровідного анемічного синдрому в 16 осіб (53,3%) I групи, який супроводжувався ретикулоцитозом у периферичній крові, зниженням осмотичної, пероксидної та механічної резистентності еритроцитів.

Використання комплексного обстеження дозволило виявити в обстежених хворих клінічно маніфестовану супутню патологію. Однак в осіб II групи спостереження переважали супутні захворювання серцево-судинної системи (18 осіб), бронхолегеневої системи (9 осіб), сечостатевої системи (7 осіб), а у хворих I групи – захворювання шлунково-кишкового тракту (22 особи), ендокринної системи (10 осіб) та алергози (14 осіб). Такий розподіл супутньої патології дозволяє висловити припущення, що саме захворювання шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба, хронічний холецистит, хронічний панкреатит, хронічний невиразковий та неспецифічний виразковий коліт) є сприятливим для хронізації HCV-інфекції фоном, разом із ендокринопатіями (цукровий діабет, автоімунний тіреоїдит, порушення овариально-менструальної функції яєчників та ін.) та алергозами є системними проявами ХВГС та несприятливими прогностичними критеріями.

Аналіз показників інтенсивності вільно-радикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) (табл.) свідчить, що в обох групах обстежених хворих має місце активація процесів ВРОЛ (за даними вмісту в крові МА). Однак у хворих I групи спостереження вона більш суттєва, ніж у хворих II групи ($p < 0,05$). Так, у хворих на ХВГС зареєстроване вірогідне зростання показників вмісту в крові МА в 1,9 раза без ініціації ($p < 0,05$), в 1,3 раза з ініціацією НАДФН2 ($p < 0,05$) та в 1,5 раза з ініціацією аскорбатом ($p < 0,05$) у порівнянні з групою ПЗО. У групі хворих на ХВГВ вміст МА перевищував дані контрольних досліджень відповідно в 1,6, 1,1 та 1,3 раза ($p < 0,05$). При оцінці стану захисних протирадикальних систем (табл.) слід відзначити більш суттєве зниження вмісту в крові відновленого глутатіону у хворих

Таблиця

Вміст відновленого глутатіону (ВГ), малонового альдегіду (МА), середньомолекулярних пептидів (СМП), показники активності ферментів: глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонтрансферази (ГТ), глутатіонредуктази (ГР), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), цинк, мідь- супероксиддисмутази (СОД) у крові хворих на хронічний гепатит С та В (M±m)

Показник, одиниці виміру	Групи обстежених		
	ПЗО, n=30	ХВГС, n=30	ХВГВ, n=30
МА, мкмоль/л	3,95±0,201	7,43±0,171*/**	6,97±0,012*
СМП, од	0,24±0,002	0,35±0,004*/**	0,31±0,002*
ВГ, мкмоль/л	0,93±0,012	0,56±0,032*/**	0,68±0,010*
ГП, нмоль ВГ за 1 хв на 1 г Hb	157,65±6,571	154,61±5,950**	184,64±2,122*
ГТ, нмоль ВГ за 1 хв на 1 г Hb	117,19±2,082	163,76±3,071*/**	149,15±3,143*
ГР, мкмоль $НАДФН_2$	2,04±0,070	2,78±0,051*/**	2,59±0,032*
Г6ФДГ, мкмоль $НАДФН_2$ за 1 хв на 1 г Hb	3,00±0,081	2,46±0,052*/**	2,67±0,043*
СОД, мкмоль $НАДФН_2$	3,50±0,102	2,48±0,022*	2,65±0,034*

Примітки: * – відмінності достовірні в порівнянні з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** – відмінності достовірні в порівнянні з групою хворих на ХВГВ ($p < 0,05$)

І групи спостереження ($p < 0,05$) у порівнянні з ІІ групою. Так, зменшення рівня ВГ у хворих на ХВГС становило 1,7 раза ($p < 0,05$), при ХВГВ – 1,4 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з групою ПЗО.

У функціонуванні глутатіонзалежних ферментів також виявлено значні зміни залежно від етіології вірусного гепатиту. Так, у І групі спостереження виявлено максимальне підвищення активності ферментів глутатіон-S-трансферази й глутатіонредуктази в 1,5 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольними показниками. Активність глутатіонпероксидази мала тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Аналогічна спрямованість змін виявлялась і в ІІ групі спостереження, однак у цих хворих показники активності ферментів є вірогідно меншими за показники активності ГТ та ГР у І групі, а активність ГП є вірогідно вищою і від показника в групі ПЗО ($p<0,05$) і від аналогічного показника І групи спостереження ($p < 0,05$).

Активацію ферментів системи глутатіону можна розглядати як компенсаторний механізм. Проте цього недостатньо для підтримання вмісту ВГ на нормальному рівні. Поясненням цьому може бути відсутність необхідної для відновлення глутатіону кількості відновлених еквівалентів, а також підвищена потреба в ньому за умов наростаючого ендотоксикозу. Непрямим свідченням цього є пригнічена активність Г-6-ФДГ у всіх групах спостереження ($p < 0,05$), яка є пусковим ензимом пентозофосфатного циклу окиснення вуглеводів як основного джерела відновленої форми НАДФ.

У хворих на ХВГ виявляється значне пригнічення активності СОД – одного з найпотужніших факторів системи протирадикального захисту, який здійснює ферментативну дисмутацію супероксидного аніону. У І групі активність цього ферменту була максимально пригніченою і нижча за контрольні показники в 1,5 раза ($p<0,05$), проте достовірність відмінностей із показником активності в ІІ групі відсутня ($p>0,05$).

Результати дослідження показників ендотоксикозу (табл.) за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів свідчать про те, що у хворих на ХВГС вміст СМП у І групі спостереження перевищував показники в групі практично здорових осіб у 1,5 раза, у той час як у ІІ групі вміст СМП у крові перевищував контрольні показники в 1,3 раза ($p < 0,05$), причому встановлена достовірність різниці показників вмісту СМП між І та ІІ групою порівняння ($p < 0,05$).

Таку ж спрямованість мають зміни показника сорбційної здатності еритроцитів із максимальним підвищенням у групі хворих на ХВГС ($p < 0,05$).

Висновки.

1. На основі аналізу клініко-метаболічних особливостей перебігу ХВГС з'ясовано його прогностичні критерії хронізації та прогресування: 1) чоловіча стать; 2) наявність атипових, стертих чи безжовтяничних форм перебігу гострого вірусного гепатиту С в анамнезі, латентне вірусоносійство; 3) наявність супутніх хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, ендокринної системи й алергічних захворювань; 4) латентний, олігосиндромний клінічний перебіг хронічного гепатиту С; 5) значна інтенсивність імунного компонента мезенхімально-запального синдрому, підсилення фізіологічного гемолізу еритроцитів (автоімунного генезу), низька інтенсивність цитолітичного та холестатичного синдромів, помірна печінково-клітинна недостатність; 6) тривалі ознаки реплікації HCV-інфекції; 7) значне підсилення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (за даними вмісту в крові малонового альдегіду); 8) значне гальмування активності системи антирадикального захисту, зниження вмісту в крові глутатіону відновленого, зниження активності супероксиддисмутази, Г-6-ФДГ, глутатіонпероксидази; 9) значна інтенсивність ендотоксикозу (за підвищенням вмісту середньомолекулярних пептидів, сорбційної здатності еритроцитів та зниженням активності глюкуронілтрансферази).

2. Шляхи корекції виявлених порушень полягають у призначенні потужної антиоксидантної терапії (із залученням до програмної терапії тіотриазоліну, який є не лише цитопротекторним антиоксидантом, але й дезінтоксикаційним та імуномодулюючим засобом).

Література. 1. *Бондаренко А.Л.* Прогнозирование хронического вирусного гепатита // Рос. мед. журнал. – 1998. – №1. – С.15-17. 2. *Ивашкин В.Т.* Прогресс в изучении и терапии хронических вирусных гепатитов // РЖГГК. – 1997. – №5. – С.22-25. 3. *Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М., Серова Т.И.* Иммунологическая диагностика хронических вирусных гепатитов // Тер. архив. – 1995. – Т.67. – №11. – С.5-7. 4. *Сервецький К.Л., Нікітін Е.В., Лапай В.С.* Стан процесів перекисного окиснення ліпідів у хворих на хронічні вірусні гепатити // Одеський медичний журнал. – 1998. – №1. – С.29-30. 5. *Серов В.В.* Хроническая генерализованная инфекция, обусловленная вирусами гепатита (клинико-морфологиче-

ский анализ) // Клин. мед. – 1997. – №12. – С.4-7. 6. *Сторожаков Г.И., Никитин И.Г.* Хронические вирусные заболевания печени – системные инфекции // Тер. архив. – 1998. – №2. – С.10-12. 7. *Хухліна О.С.* Ендогенна інтоксикація, стан мікробіоценозу та деяких факторів імунітету у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки: Автореф. дис … к. мед. н. – Чернівці, 1999. – 20 с.

CLINICAL AND METABOLIC PECULIARITIES OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

O.S.Khukhlina, O.S.Voievidka, A.V.Cherevatenko

Abstract. A comparative analysis of clinical, biochemical, toxicological data in patients with viral hepatitis C and B was carried out. The clinical and metabolic peculiarities were cleared up: the latent, oligosyndrome course, the presence of accompanying chronic diseases of digestive tract, endocrine system, allergic diseases, high intensity of immune component of mesenchymal-inflammatory syndrome; low intensity of cytolytic and cholestatic syndromes, the amplification of the intensity of endotoxicosis and processes of free radical lipid peroxidation against a background of considerable inhibition of the antiradical protective system. A prescription of thiotriazoline was recommended.

Key words: chronic viral hepatitis C, endotoxicosis, free radical lipid peroxidation, antiradical protective system, thiotriazoline.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 21.05.2001 року