

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені Данила Галицького  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
Благодійний фонд "Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна"

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ

# ГЕПАТОЛОГІЯ

№ 4 (10)  
Грудень, 2010 рік

Львів, 2010

## 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)  
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)  
В.М. Фролов (Луганськ)  
І.М. Шевчук (Івано-Франківськ)

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

М.А. Андрейчин (Тернопіль)  
І.А. Боброва (Київ)  
К.І. Бодня (Харків)  
Н.Б. Губергриц (Донецьк)  
А.Л. Гураль (Київ)  
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ)  
Г.М. Дубинська (Полтава)  
А.А. Ключарьова (Мінськ, Білорусь)  
І.Л. Клярницька (Сімферополь)  
В.М. Козько (Харків)  
Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)  
Ю.І. Мазур (Львів)  
В.П. Малий (Харків)  
М.І. Михайлов (Москва, Росія)  
В.П. Мірошніченко (Запоріжжя)  
К.Л. Сервецький (Одеса)  
С.М. Федоренко (Львів)  
С.В. Федорченко (Київ)  
Н.В. Харченко (Київ)  
В.В. Чоп'як (Львів)  
В.Д. Черномиз (Київ)  
Й.В. Шахгільдян (Москва, Росія)

Рекомендовано до видання Вченою радою ЛНМУ  
імені Данила Галицького  
(протокол №12-ВР від 15 грудня 2010 р.)  
Здано на складання 20.12.10  
Підписано до друку 28.12.10  
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 № 13915-2888Р

*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: administrator@hepatology.org.ua  
www.hepatology.org.ua

Зав. редакцією А.В. Чорновіл

### Друк:

ФОП Прокопович С.А.  
Ідентифікаційний № 3133621575  
м. Львів, 79010  
вул. Наукова, 30  
тел.: (0322) 63-52-30  
e-mail: machina\_of\_madness@yahoo.com

### Літературний редактор:

Ольга Дорошенко

### Технічний редактор:

Сергій Прокопович

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

ЗМІСТ

**Актуальна проблема:**

- І.Я. Господарський, К.В. Волинець  
**Кріоглобулінемія у хворих на хронічні вірусні гепатити** 7

**Огляди та лекції:**

- О.М. Гаврилук  
**Клітини, задіяні у процесах репарації при хронічних захворюваннях печінки: морфофункціональні особливості та методи виявлення** 17

- В.А. Скибчик, Г.В. Данилова  
**Стеатогепатоз** 25

**Оригінальні дослідження:**

- І.А. Боброва  
**Динамика інтерлейкіна-4 при хроническом гепатите С с явлениями цитокининдуцированной тиреопатии** 31

- Л.Ю. Шевченко, О.О. Зубач, Ю.В. Бісярін, І.О. Кіселик  
**Патогенетичні особливості жовтяниці та пато-морфологічна характеристика печінки при лептоспірозі** 37

- В.П. Малый, М.Л. Чуйков  
**Морфотест – ориентировочный показатель фиброза печени у больных хроническим гепатитом С** 46

**Школа гепатологів:**

- «Программа постоянного медицинского образования GUIDE»  
**Четвертая сессия** 53

**На допомогу лікарю-практику:**

- Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, І.І. Мартинюк, І.О. Донченко  
**Аналоги нуклеотидів та нуклеозидів у терапії хронічного гепатиту В. (Загальні відомості)** 68

**Клінічні спостереження:**

- О.М. Зінчук, І.О. Кіселик, Н.М. Прикуда, Ю.Б. Бідюк  
**Церебральна кома у хворій з тяжким перебігом гострого гепатиту В та синдромом Дубіна-Джонсона. (Складний діагностичний випадок)** 75

**Ювілей:**

- О.М. Радченко  
**Внесок професора М.В. Панчишин у вивчення патології печінки** 80

**Рецензії:**

- О монографії С.В.Федорченко «Хроническая HCV- инфекция» 83

- Інформація про нові видання з проблеми гепатології (2009 – 2010)** 86

## ВІД ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

*Вельмишановні колеги!*

Дозвольте від себе особисто і членів редакційної колегії нашого журналу привітати Вас з Новим 2011 роком, побажати всім подальших успіхів у нашій нелегкій роботі заради здоров'я населення України! Бажаємо всім лікарям слугувати прикладом здорового способу життя, ніколи не хворіти та завжди бути джерелом невичерпної творчої енергії!

Перед нами стоять важливі та надзвичайно складні завдання – народне здоров'я потребує значного покращання і для цього ми будемо працювати і працювати, не шкодуючи сил. Сьогодні у вітчизняній медицині, зокрема гепатології, багато не вирішених, але невідкладних проблем. Нажаль, у значної частини населення наявні виражені порушення у функціонуванні органів гепатобілярної зони, навіть не помітно тенденції до зменшення захворюваності на вірусні гепатити; для більшості хворих залишається недоступною противірусна терапія гепатиту С. А як бути тим, кому вона протипоказана? З поля зору науковців України майже випала ця проблема. Через брак фінансів значно відстає медична наука. Сьогодні головна увага зосереджена на впровадженні наукових досягнень інших країн, хоча вони не завжди достатньо відповідають потребам нашої охорони здоров'я.

Розуміючи важливість впровадження досягнень світової медицини, сподіваємось і на власні успіхи, власні вітчизняні наукові новації, що докорінно змінять підходи до лікування хвороб гепатобілярної зони і позитивно вплинуть на стан здоров'я населення! Під Новий рік хочеться сподіватися, що всі негативні явища будуть поступово зникати і в 2011 році відбудуться позитивні зміни як у роботі практикуючих лікарів, так і науковців, хочеться вірити, що в Україні – державі з величезним науковим потенціалом – з'являться наукові новації, які докорінно змінять підходи до лікування хвороб гепатобілярної зони і, в першу чергу, – вірусних гепатитів.

Традиційно, напередодні Нового року, прийнято підводити підсумки зробленого, досягнутого за рік. Важливою подією у житті журналу стала Постанова ВАК України від 26 травня 2010 р. №1-05/4, згідно якої журнал «Гепатологія» внесено до переліку фахових видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних досліджень на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини. Не можна не згадати і про іншу важливу подію – зустріч засновників журналу з відомими російськими вченими – директором інституту поліомієліту та вірусних енцефалітів АМН РФ професором М.І. Михайловим та академіком АМН РФ І.В. Шахгільдяном, що від-

булася 5 лютого цього року. Детальна інформація про цю зустріч та доповіді російських вчених міститься у першому номері журналу «Гепатологія» за 2010 р. На цій зустрічі були досягнуті важливі для нас домовленості, зокрема, про співпрацю журналів «Гепатологія» та «Мир вирусных гепатитов», заплановано видання у 2011 р. об'єднаного випуску цих журналів.

Аналізуючи роботу журналу за рік, що минає, не можна не згадати про надзвичайно цікаві та корисні публікації, у яких досить детально на сучасному науковому рівні розглядалися особливості патогенезу, клініки та лікування цирозу печінки (автор О.М. Радченко, Львів), статті присвячені морфологічним особливостям печінки (автори О.М. Гаврилюк та Г.Л. Столяр, Львів), епідеміології та клініці гепатиту Е (автор Р.Ю. Грицко, Львів) та багато інших.

Особливого значення ми надаємо науковим розробкам (розділ «Оригінальні дослідження»), серед яких вважаємо необхідним відмітити дослідження проф. Є.В. Нікітіна (Одеса), присвячене клініко-патогенетичному значенню стану перекисного окислення ліпідів та ферментативної антиоксидантної системи у хворих на гострий гепатит В; роботи професора Л.В. Мороз та співавт. (Вінниця), зокрема присвячені особливостям тих модифікацій гена гемохроматозу, які суттєво впливають на ефективність противірусної терапії гепатиту С; дослідження професора В.П. Малога та співавт. (Харків), присвячені вивченню генотипів HBV в Україні; профе-

сора О.А. Голубовської (Київ) з питань ультразвукової діагностики. Новим напрямком сучасної медицини в Україні можна вважати представлену в журналі концепцію уніфікації діагностики та лікування за допомогою комп'ютерних технологій – автор А.В. Шкурба (Київ). Як вагомий науковий внесок у проблему гепатології можна розглядати статті професора В.М. Фролова із співавт. (Луганськ), зокрема дослідження інтерферонового статусу хворих із стеатогепатитом.

Із робіт, що мають прикладне значення, особливо хочеться відмітити статтю проф. К.І. Бодня (Харків), де у вигляді схем та таблиць наведені основні діагностичні критерії та підходи до обстеження пацієнтів з підозрою на паразитарні хвороби печінки; надзвичайно корисною для підвищення знань з проблеми є також чудово ілюстрована стаття професора С.О. Галнікіної (Тернопіль) про дерматологічні прояви хронічних захворювань гепатобіліарної зони. У грудневому номері журналу можна ознайомитись із важливою проблемою, що стосується побічної дії противірусної терапії (стаття головного інфекціоніста МОЗ України І.А. Бобрової). До речі, це перша в нашому журналі публікація, що стосується негативного впливу ІФН на функцію щитоподібної залози.

Важливе значення надаємо серії статей О.Б. Ворожбит та О.О. Фільца (Львів), присвячених депресії у хворих на хронічні вірусні гепатити, – проблемі, яка протягом тривалого часу, не зважаючи на важливе значен-

ня, залишалася в Україні недостатньо вивченою.

Певні досягнення є і в лікуванні змішаної кріоглобулінемії, яка особливо часто виникає у хворих на хронічний гепатит С і може значно ускладнювати його перебіг. Висвітлений у журналі метод лікування кріоглобулінемії шляхом імунізації автолейкоцитами, за нашими клінічними спостереженнями, є перспективним.

Зацікавленість читачів викликали і оригінальні епідеміологічні дослідження. В першу чергу це публікації професора В.Ф. Марієвського та співавт. (Київ) з вивчення поширеності гепатитів В та С у лікувально-профілактичних установах та роботи наших російських колег проф.

М.І. Михайлова про особливості гепатиту Е в неендемичному регіоні та академіка І.В. Шахгільдяна (Москва, РФ), що стосується епідемічного процесу при вірусних гепатитах у РФ. Проте, треба відверто визнати, що у портфелі редакції є недостатньо статей, які стосуються оригінальних наукових розробок і заслуговують на увагу читачів. Ми сподіваємось, що у новому 2011 році це становище буде виправлено.

На завершення хочу висловити щиру подяку за співпрацю авторам статей, опублікованих у нашому журналі, і ще раз побажати всім колегам, щоб у Новому 2011 році збулися всі Ваші побажання та мрії, усіляких Вам благ!

*Б. Герасун*

**АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА**

**УДК 616.36-002**

**КРИОГЛОБУЛІНЕМІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ**

І.Я. Господарський, К.В. Волинець

Тернопільський медичний університет

*Ключові слова:* криоглобулінемія, криоглобуліни, хронічний гепатит

**КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ  
ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ**

И.Я. Господарский, К.В. Волинец

В статье рассматриваются особенности смешанной криоглобулинемии у больных с хроническими вирусными гепатитами.

*Ключевые слова:* криоглобулинемия, криоглобулины, хронический гепатит

**CRYOGLOBULINEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS**

I.Ya. Hospodars`kyj, K.V. Voly nec

The article discusses the features of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic viral hepatitis.

*Keywords:* cryoglobulinemia, cryoglobulins and chronic hepatitis

Проблема кріопатій на сьогодні надзвичайно актуальна, як у світі так і в Україні. Змішана кріоглобулінемія була вперше описана Мельтзером та Франкліном у 1964 як синдром, що характеризується слабкістю, пурпурою та артралгіями [1], і одразу ж зацікавила наукову громадськість усього світу. Інтерес до проблеми з того часу був непостійним. Це можна спостерігати за зміною кількості публікацій у світових наукових виданнях, що характеризувався синусоїдою з періодом приблизно в 10 років. Кожен

під супроводжувався винайденням нового підходу до лікування, одразу після чого інтерес світової наукової спільноти до даного питання стрімко спадав. Проте в наступні роки спаду виявлялось, що не все так просто, а лікування не тільки не є універсальним, але у великій кількості випадків погіршує стан пацієнта – відразу ж після цього розпочинався новий підйом зацікавленості.

Під кріоглобулінемією розуміють наявність у сироватці імуноглобулінів, що випадають в осад при зни-

женні температури, і знову розчиняються при 37°C. Ці імуноглобуліни, які прийнято називати кріоглобулінами (КГ), утворюють комплекси з іншими імуноглобулінами, протеїнами сироватки крові та білками інфекційних агентів. Але слід взяти до уваги той факт, що при низькій концентрації імуноглобулінів у крові вони преципітують лише при дуже низьких температурах (орієнтовно +4°C), хоча при підвищенні їх концентрації температура преципітації теж зростає.

З 1966 по 1990 роки спостереження за великою кількістю пацієнтів дозволило визначити клінічні прояви захворювання [1–6]. З'ясували, що кріоглобулінемія поєднує в собі риси системних імунокомплексопосередкованих захворювань з лімфопроліферативними розладами. Специфічною рисою хвороби є пурпура, представлена у понад 90% пацієнтів, що пов'язано з васкулітом з локалізацією в основному на нижніх кінцівках [2]. Васкуліт, який формується внаслідок змішаної кріоглобулінемії, уражає переважно дрібні артерії та вени і пов'язаний з наявністю великої кількості змішаних комплексів з імуноглобулінами M і G, та супроводжується високою активністю ревматоїдного фактора.

Донедавна виникнення змішаної кріоглобулінемії пов'язували з найрізноманітнішими факторами і захворюваннями: злоякісними пухлинами, колагенозами, лімфопроліферативними хворобами, переохолодженнями, дисгормоназами тощо [5]. Однак при подальшому обстеженні

пацієнтів з іншими хворобами список захворювань збільшився.

Так, кріоглобуліни виявляють при:

- Лімфопроліферативних захворюваннях (множинна мієлома, макроглобулінемія Вальденстрема, лімфома, хронічний лімфолейкоз, ангіоімунобластний лімфаденіт).

- Автоімуних та імунокомплексних захворюваннях (автоімуний тиреоїдит, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, автоімуний васкуліт, синдром Шегрена, синдром Фелті, системна склеродермія, синдром Бехчета, вузликовий переоартрит, саркоїдоз, поліміозит).

- Хворобах:

- ♦ Печінки (біліарний цироз, алкогольний цироз);

- ♦ Шкіри (псоріаз, atopічний дерматит);

- ♦ Нирок (гломерулонефрит).

- Вірусних захворюваннях (гепатити А, В і С, інфекційний мононуклеоз, цитомегаловірусна інфекція, ВІЛ-інфекція).

- Бактеріальних захворюваннях (підгострий бактеріальний ендокардит, постстрептококовий гломерулонефрит, сифіліс, вісцеральний абсцес).

- Паразитарних хворобах (малярія, лейшманіоз, ехінококоз, токсоплазмоз, шистосомоз, кала-азар).

- Грибкових (кокцидіоз).

- Та по мірі нових досліджень кількість патологічних станів, що супроводжуються кріоглобулінемією, зростає, як і спектр їх впливу на органи і системи людини.

Крім того, сьогодні кріопатії вва-



жають не тільки основною причиною розвитку позапечінкових уражень при хронічних вірусних гепатитах [3, 4], але і своєрідним „містком” між вірусною інфекцією та автоімунними процесами [5]. З’явилися також поодинокі повідомлення про те, що кріоглобуліни можуть маскувати віруси гепатитів і специфічні антитіла до них [6, 7]. У таких випадках не тільки утруднюється діагностика і етіологічна верифікація гепатитів, але й спотворюється імунна відповідь проти збудника [8].

Кріоглобуліни можна поділити на 3 типи:

- **Тип I.** Моноклональні кріоглобуліни (IgM, IgG, IgA, легкі ланцюги – білок Бене-Джонса). Зазвичай з’являються при В-клітинних лімфомах і мієломній хворобі. Прояви: ураження шкіри, ангіотрофонеvroзи (у тому числі гангрена кінчиків пальців), ураження нирок і нервової системи.

- **Тип II.** Змішані кріоглобуліни: складаються з двох імуноглобулінів, один з яких моноклональний (зазвичай – IgG, рідше – IgM), другий – поліклональний. Взаємодія цих компонентів при низькій температурі супроводжується випаданням їх в осад. Прояви: ураження шкіри, ангіотрофонеvroзи, пальпована пурпура, синдром Рейно, ураження нирок і нервової системи.

- **Тип III.** Поліклональні кріоглобуліни: утворюють кріопреципітат з поліклональними IgG і неімуноглобуліновими компонентами сироватки (компонентами комплементу, ліпопротеїдами та іншими). Можли-

во, кріопреципітат утворюють не самі імуноглобуліни, а імунні комплекси. Прояви: пальпована пурпура, синдром Рейно, ураження нирок і нервової системи.

Більш як у половини хворих зі змішаною кріоглобулінемією виявляють активну реплікацію вірусу гепатиту С, хоч при цьому ураження печінки у них є значно менш вираженим, ніж у хворих без супутньої кріопатії. Окрім збудника гепатиту С, частими причинами формування термолабільних білків вважають віруси герпесів, цитомегалії, гепатиту В, Епштейна-Барр тощо [9, 10].

Після виявлення тісного зв’язку кріопатій з такими поширеними хворобами, як хронічні вірусні гепатити, герпетичні інфекції, лімфопроліферативні стани, – проблема кріопатій стала міждисциплінарною [11, 12].

Ураження печінки, у свою чергу, може бути частим ускладненням при змішаній кріоглобулінемії, а при тяжкому ураженні може серйозно вплинути на загальний прогноз захворювання [2, 3]. Ураження нирок є одним з найсерйозніших ускладнень кріоглобулінемії і виявляється приблизно у третини пацієнтів. Гістологічно це майже завжди приймає форму мембранополіферативного гломеруло-нефриту з різним ступенем ураження та судинних ушкоджень. Клінічно вона коливається від ізольованої протеїнурії до нефритичного синдрому. Захворювання перебігає, як правило, з періодами ремісії й загострення і, якщо його не лікувати адекватно, може в кінцевому підсумку призвести до ниркової недостатності [4, 5].

Іншим поширеним проявом хвороби є периферичні нейропатії, хоча симптоми можуть бути слабо вираженими. Електроневрографічні ознаки периферичної нейропатії присутні у більшості пацієнтів з кріопатіями. Парестезії або порушення чутливих волокон є найчастішим проявом. Чиста рухова невропатія зустрічається рідко [6].

Кріопатії часто асоціюються з доброякісними лімфопроліферативними розладами у вигляді різних інфільтратів лімфоїдних клітин, що несуть на поверхні моноклональний ревматоїдний фактор у порталних трактах, селезінці й кістковому мозку [7, 13]. Це порушення може трансформуватися в неходжкінську В-клітинну лімфому у 10% хворих [8].

Вважається, що поява в організмі КГ є результатом антигенної стимуляції при безпосередньому чи опосередкованому впливі інфекційних збудників [14]. Окрім того, ці білки можуть з'являтися в організмі на вторинному етапі імунної відповіді як реакція на інфікування чи на запальний процес, який перебігає в організмі [15, 16].

Критерії діагностики:

- Акроціаноз, мармуровість шкіри і/або холодова алергічна висипка.
- Прояви синдрому Рейно, холодової артропатії.
- Холодовий геморагічно-некротичний васкуліт, хронічний ДВЗ-синдром.
- Виявлення 2-го або 3-го типу кріоглобулінів у сироватці крові (тричі протягом місяця).

- Критерії виключення: хвороба Рейно, інші варіанти кріопатій (IgE-залежні, кріоглобулінемія моноклональна, кріофібриногенемія).

Незважаючи на зв'язок з певними типами HLA та чинниками навколишнього середовища, можна вважати доведеним факт, що саме гепатотропний вірус є тригерним механізмом хвороби [9]. Хоча перші спроби «прив'язати» вірус гепатиту В до кріоглобулінемії були невдалими [10, 11], відкриття HCV в 1980 р. обумовило появу інтересу у багатьох дослідників щодо його можливого зв'язку з КГ [12]. Перші проведені дослідження одразу ж виявили тісну асоціацію. Використовуючи тест-системи першого покоління, антитіла проти HCV виявили у 30–54% всіх пацієнтів із змішаною кріоглобулінемією [2, 13, 14]. З початком застосування більш чутливого імуноферментного аналізу другого покоління, що ґрунтувався на пробі з імуносорбентом, виявили поширеність anti-HCV у 70–100% сироваток пацієнтів зі змішаною кріоглобулінемією [16–18]. Верхній рівень поширеності антитіл до HCV у пацієнтів із кріоглобулінемією наближався до поширеності вірусемії у пацієнтів з термолабільними протеїнами [2]. Відкриття цієї асоціації сприяло зростанню числа дослідників, HCV вони виявляли фактично у 72% випадків есенціальної кріоглобулінемії в усьому світі. Здавалось, що вірус сконцентрований в кріоглобулінах і депонується в органах-мішенях [19–21]. Крім того, виявилось, що хронічний гепатит С часто зумовлює лімфопроліфератив-

ну реакцію, що в кінцевому рахунку призводить до формування злоякісної лімфоми [9]. Але, все ж таки, багато запитань залишилося без відповіді і будуть головною метою наукових досліджень протягом наступного десятиліття. А саме:

- Як часто і за яких умов у HCV-інфікованих пацієнтів розвиваються кріоглобулінемічні ураження?

- Серопозитивність щодо HCV у розвинених країнах сягає приблизно 1–2%, при цьому виявлено, що HCV-інфекція пов'язана з продукцією автоантіл, навіть при відсутності ревматичних симптомів. Крім того, у 75% хронічно заражених пацієнтів у сироватці присутній ревматоїдний фактор [22,23]. Проте, у багатьох пацієнтів з хронічним HCV не розвивається змішана кріоглобулінемія, а це від 13 до 54% у різних дослідженнях. Важливо відзначити, що наявність автоантіл не обов'язково пов'язана з появою симптомів і розвитком кріоглобулінемічного синдрому.

- Механізм, який призводить до формування автоантіл під час HCV-інфекції залишається нез'ясованим. Пряма стимуляція лімфоцитів під впливом HCV може зумовлювати формування хронічної гіперімунокомплексемії, що може обумовлювати синтез ревматоїдного фактора [22]. Цікавим є явище потенціальної молекулярної мімікрії між деякими типами автоантіл і певними вірусними антигенами (anti-GOR, anti-LKM1, вірусні пептиди, людський IgG і c22) [24 – 26].

- Що відбувається у проміжок часу від інфікування HCV до по-

яви кріоглобулінемії або інших пов'язаних з нею синдромів?

- Є дані про те, що при хронічній HCV-інфекції можлива суперінфекція ксеногенними штамами HCV [22]. Генетично гетерогенний HCV – частий тригер, що обумовлює дисбаланс імунної системи і як наслідок – безперервну зміну балансу стосунків макроорганізму з вірусом, у тому числі з розвитком гіперергічних і аутоімунних ускладнень.

- Сталість геному вірусу за умови тривалої персистенції в організмі носія теж може викликати появу аутоімунних феноменів. Точні межі часу цієї появи не визначені, хоча у пацієнтів від часу першого наростання показників печінкових трансаміназ проходить у середньому 7 років до появи кріоглобулінів. Крім того, є непрямі докази, що пізніше виявлення HCV і помилка у цілих 6 років між вперше діагностованою HCV-інфекцією і першим епізодом наростання показників печінкових трансаміназ пов'язані саме із змішаною кріоглобулінемією [4, 27].

Кріоглобулінемія характеризується розмаїттям клінічних проявів, які виникають на різних етапах захворювання і залежать від локалізації ураження судин, тривалості хвороби, типу кріоглобулінів. Клінічна симптоматика кріоглобулінемії узагальнена в табл. 1.

Не дивлячись на тривалий період вивчення проблеми, на сьогодні нема однозначної відповіді на питання щодо лікування кріоглобулінемії, Змішана кріоглобулінемія викликає пошкодження тканин за рахунок ба-

**Клінічна симптоматика кріоглобулінемії**

Орган (система)	Симптоми і синдроми
Шкіра	Холодовий уртикарний висип, акроціаноз, ліведо, мармурова шкіра, судинна пурпура, виразкові некрози, локальний свербіж у місці переохолодження або генералізований свербіж, триада Льюїса (міхурі, гіперемія, набряк), набряк Квінке, рідше – гангрена кінцівок і алопеція
Очі	Сухий кератокон'юктивіт, ураження слізних залоз (синдром Шегрена), транзиторні розлади зору
Кістки та суглоби	Артралгії, рідше – артрити
М'язи	Міалгії
Нервова система	Моно- і поліневропатії (частіше сенсорна), синдром Рейно, поліміозит, периферичні парези м'язів, розлади мозкового кровообігу, холодові мігрені і запаморочення
Черевна порожнина	Абдомінальні болі, проноси, збільшення заочеревинних лімфатичних вузлів, при асоціації з HCV – гепатит, цироз печінки
Нирки	Мезангіопрولیферативний нефрит, при кріоглобулінемії 1-го і 2-го типів – нефротичний, 3-го типу – нефритичний синдроми
Серце і судини	Холодова артеріальна гіпертензія, аж до розвитку колаптоїдних явищ, васкуліти, міокардит
ЛОР-органи	Пристипи чхання, водянисті виділення і закладеність носа, бронхоспазм, задишка на холоді, ураження слинних залоз (синдром Шегрена), холододовий набряк Квінке, свербіж носа і глотки
Кров	Геморагії, тромбози, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, лімфопроліферативні синдроми і хвороби
Легені	Пристипи ядухи, спровоковані холодом або гіпервентиляцією, вторинна легенева гіпертензія
Імунозалежні симптоми	Тривалий субфебрилітет, схуднення, швидка втома, лімфаденопатія, спленомегалія

гатьох механізмів. Найважливіший – депонування HCV-вмісних імунних комплексів, що супроводжується доброякісним перебігом лімфопроліферативного процесу. Спектр проявів хвороби характеризується широким поліморфізмом, клінічна картина може змінюватися від дуже помірних проявів (таких як слабкість і артралгії) до загрозливих життю (як швидко прогресуючий гломеруло-нефрит). Крім того, клінічний перебіг характеризується хвилеподібними особливостями з частою зміною періодів ремісії та загострення. Інша

особливість лікування кріоглобулінемії – те, що серологічні параметри не можуть бути використані як показання до терапії, оскільки жоден з них не корелює з клінічними даними про перебіг або тяжкість захворювання.

Тому не може бути встановлено єдиної схеми лікування для цієї складної мультисистемної хвороби, тож існуючі схеми лікування спрямовані на контроль переважно життєво загрожуючих симптомів, з урахуванням ступеня і важкості хвороби, а також переліку уражених органів.

Після відкриття безсумнівної

асоціації між кріоглобулінемією та HCV-інфекцією, використання противірусних засобів, таких як альфа-інтерферон, привернуло велику увагу – з'явилася можливість говорити про етіотропну терапію цього захворювання. У 1986 р. було виконано перше попереднє пілотне дослідження з інтерферонами у лікуванні кріоглобулінемії [28]. Враховуючи противірусну дію, імуномодулюючий та антипроліферативний ефекти інтерферону, використання останнього в лікуванні кріоглобулінемії було вивчено у декількох дослідженнях, щодо його довгострокових ефектів. Про клінічну та біологічну ремісію повідомили у великій частини пацієнтів [29].

Проте, початковий ентузіазм з приводу цього лікарського засобу був швидко знівельований частими рецидивами, які спостерігалися після припинення терапії і значною частотою побічних ефектів, зокрема – автоімунних. Гарантувати більш високу пропорцію довготривалого позитивного ефекту на організм може альтернативна комбінована терапія з іншими засобами, такими як рибавірин [30, 31]. Основним показанням для призначення інтерферонотерапії є наявність ізольованого ураження печінки, за відсутності серйозних уражень інших органів. Існує достатня кількість спостережень, коли ефективна противірусна терапія, наприклад, препаратами інтерферонів, зумовлювала повну регресію клінічних та лабораторних проявів кріоглобулінемії. Проте такі випадки стосуються передусім 2-го типу кріоглобулінемії.

У випадку наявності кріоглобулінів 3-го типу противірусна терапія менш ефективна, а при застосуванні інтерферонів може зумовлювати розвиток автоімунних ускладнень. У таких хворих етіотропні засоби більш ефективні й безпечні після 1-2-місячного застосування засобів базисної патогенетичної терапії (антиагреганти, низькомолекулярні гепарини, препарати системної ензимотерапії, глюкокортикоїди).

Лікування лімфопроліферативних процесів та інших гемобластозів (згідно гематологічних та онкологічних протоколів) також може вважатися варіантом етіотропної терапії КГ.

Сучасні знання про тригерні механізми хвороби, які були нещодавно виявлені, зокрема дані про тісну асоціацію з HCV-інфекцією, спонукає лікарів переглянути попередні стандарти патогенетичного лікування цієї хвороби. Агресивне використання цитотоксичних препаратів повинно відкинути через ризик прогресування HCV-інфекції. Нестероїдні протизапальні препарати можуть допомогти у боротьбі з артралгіями або поліартритами як засоби симптоматичного впливу. Чергування середніх і низьких доз кортикостероїдів (0,1-0,3 мг/кг/день) зазвичай достатні, щоб контролювати більшість перелічених симптомів кріоглобулінемії, таких як пурпура, артралгії, артрит і слабкість. Великі дози (0,5-1,5 мг/кг/день) слід використовувати лише при серйозному ушкодженні нирок, периферичній невротії і цирозі [2].

Короткочасне плацебо-контрольова-

не дослідження продемонструвало сприятливий вплив жорстких дієтичних обмежень у пацієнтів із криопатіями, підтверджене клінічними і лабораторними параметрами [32]. Повинні використовуватися агресивні методи лікування, такі як плазмаферез із криофільтрацією у випадках небезпечних для життя чи важких ускладнень. Плазмаферез з криофільтрацією, з/без застосуванням імунодепресантів, успішно використовувався, щоб лікувати швидко прогресуючий гломерулонефрит, моторну невропатію і синдром гіперв'язкості. Плазмаферез з подвійною фільтрацією зменшує потребу в заміщенні білків і рідини. Криофільтрація базується на холодоровчій чутливості криоглобулінів [33, 34].

IVIg (intravenous immunoglobulin G) є потужним біологічним препаратом, який використовується зазвичай для лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, хвороби Кавасакі, дерматополіміозиту. Крім того, є результати експериментальних досліджень в галузі нейроімунології, інфекційних захворювань, ураження шкіри, крові, серця, запальних і злоякісних процесів [35-37].

Останнім часом IVIG широко використовується у пацієнтів з аутоімуними та системними запальними захворюваннями [15]. Особливий

інтерес представляє позитивний лікувальний вплив IVIG на перебіг васкуліту, периферичної нейропатії. Також позитивний ефект продемонстровано у групі пацієнтів з КГ у відкритому клінічному дослідженні [16, 17].

Показаннями для призначення низькомолекулярних гепаринів (наприклад, фраксипарину) є симптоми ураження судин (криоглобулінемічний васкуліт) та органів (криоглобулінемічний нефрит, міокардит, поліневропатія, тощо) у фазі загострення процесу. Основним механізмом позитивного впливу гепаринів є вплив на елімінацію імунних комплексів і криоглобулінів з організму, попередження їх фіксації до ендотелію судин і активації ними комплементу з наступним ушкодженням ендотелію. Призначення антиагрегантів при криоглобулінемічному процесі у фазі загострення чи неповної ремісії, а також для підтримки ремісії сприяє відновленню мікроциркуляції, має ангіопротекторний вплив на ендотелій, цитокінорегулюючу дію і стимулює вироблення ендогенного інтерферону ендотеліоцитами.

Ефективність інших препаратів (зокрема, засобів системної ензимотерапії, вазодилітаторів, синтетичних простагландинів) поки що не підтверджена серйозними дослідженнями і потребує подальшого вивчення.

## Література

1. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia. A clinical and laboratory study: cryoglobulins with rheumatoidfactor activity// *Am J Med.*– 1966.– 40.–P.837– 856.
2. Gorevich PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin E. Mixed.Cryoglobulinemia: clinical aspects and long term follow-up of 40 patients// *Am J Med.*– 1980.–9.– P.287–308.
3. Bombardieri S, Ferri C, Di Munno O, Pasero G. Liver involvement in essential mixed cryoglobulinemia//*Ric Clin Lab.*–1979.– 9.– P– 361–368.
4. Tarantino A, De Vecchi A, Montagnino G, Imbasciati E, Minatsch MJ, Zollinger HU, Di Belgiojoso GB, Busnach G, Ponticelli C. Renal disease in essential mixed cryoglobulinemia: long term follow-up of 44 patients.// *Q J Med.*–1981.–197.– P.–1–30.
5. Druet P, Leontonturier P, Contet D, Mandet C. Cryoglobulinemia in human renal diseases. A study of 76 cases// *Clin Exp Immunol.*– 1973.–15.– P. 483–496.
6. Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, Siciliano G, Longombardo G, Bombardieri S, Rossi B. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiological investigations// *J Rheumatol.*– 1992.– 19.– 889–895.
7. Monteverde A, Rivano MT, Allegra GC, Monteverde AI, Zigrossi P, Baglioni P, Gobbi M, Falini B, Bordin G, Pileri S. Essential mixed cryoglobulinemia type II: a manifestation of a low grade malignant lymphoma? // *Acta Haematol.*– 1988.–79.– P.20–25.
8. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, Lombardini F, Pasero G, Zignego AL, Monti M, Mazzaro C, Greco F, Mazzoni A. Hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia and B cell lymphoma// *Clin Exp Rheumatol.*–1994–12.–P.89–96.
9. Migliorini P, Bombardieri S, Castellani A, Ferrara GB. HLA antigens in essential mixed cryoglobulinemia // *Arthritis Rheum.*– 1981.–24.– P.932–934.
10. Levo Y, Gorevich PD, Kassab HJ, Zucker-Franklin D, Franklin EC. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia// *N Engl J.*– 1977.– 296.– P.1501–1504.
11. Popp JW, Dienstag JL, Wands JR, Bloch KJ. Essential mixed cryoglobulinemia without evidence for hepatitis B virus infection// *Ann Intern Med.*–1980.– 92.– P.379 –383.
12. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton NL. Isolation of a c-DNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome// *Science.*– 1989.–244.– P.359–362.
13. Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Marzo E, Moretti A, Fosella PV, Pasero GP, Bombardieri S. Hepatitis C antibodies in mixed cryoglobulinemia patients // *Arthritis Rheum.*– 1991.–34.– P.1606–1610.
14. Disdier P, Harlo JR, Weiller PJ. Cryoglobulinemia and hepatic infection// *Lancet.*–1991.– 338.– P.1151–1152.
15. Pyne D, Ehrenstein M, Morris V. The therapeutic uses of intravenous immunoglobulins in autoimmune rheumatic diseases// *Rheumatology (Oxford).*– 2002.–41.– P.367– 374.
16. Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin– clinical and serologic response// *Lupus.*–1999.– 8.– P.705 – 712.
17. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Serologic and clinical response to treatment of systemic vasculitis and associated autoimmune disease with intravenous immunoglobulin // *Int Arch Allergy Immunol.*– 1999.– 119.–P. 231–238.
18. Taillan B, Ferrari P, Ferrari E, Fuzibet JG, Pesce A, Quaranta JF, Dujarden P. Cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection: a report of 13 cases // *J Intern Med.*– 1992.– 321.– P.372–373.
19. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. Evidence for a role for hepatitis C virus infection in the pathogenesis of type II mixed cryoglobulinemia // *N Engl J Med.*–1992.–327.– P.1490–1521.
20. Agnello V, Abel G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia// *Arthritis Rheum.*–1997.– 40.–P.2007–2015.
21. Sansonno D, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, Stefano RD, Lospalluti M, Dammacco F. Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus infected patients with mixed-cryoglobulinemia // *Hepatology.*– 1995.–21.– P.305–312.
22. Wener MH, Johnson RJ, Sasso RH, Gretch D. Hepatitis C and rheumatic disease [Review]// *J Rheumatol.*–1996.–23.– P.953–959.
23. Cacoub P, Hausfater P, Musset L, Piette JC. Mixed cryoglobulinemia in hepatitis C patients// *Ann Intern Med (Paris).*–2000.– 151 P.–20–29.
24. Hosein B, Fang X, Wang CY. Anti HCV, anti GOR and autoimmunity [Letter]// *Lancet.*– 1992.–339.– P.871.
25. Yamamoto AM, Cresteil D, Homberg JC, Alvarez F. Characterization of anti-liver-kidney microsome antibody (anti-LKM1) from hepatitis C virus-positive and negative sera// *Gastroenterology.*– 1993.–104.– P.1762–1767.
26. Hartmann H, Schott P, Polzien F, Mihm S, Uy A, Kaboth U, Pardowitz I, Ramadori G. Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection: prevalence, clinical manifestations, response to interferon treatment and analysis of cryoprecipitates// *Z Gastroenterol.*– 1995.–33.– P.643– 650..

27. Della Rossa A, Tavoni A, Lorefice P, Casula F, Bombardieri S. HBV and HCV infection, polyarteritis nodosa and mixed cryoglobulinemia: a case report // *Clin Rheumatol.*–2000.–19(6).–502– 504.
28. Bonomo L, Casato M, Afeltra A, Caccavo D. Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha interferon // *Am J Med.*–1987.–83.– P.726–730.
29. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, Lombardini F, La Civita L, Vanacore R, Liberati AM, Gerli R, Greco F, Moretti A, Monti M, Gentilini P, Bombardieri S, Zignego AL. Interferon alpha in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized crossover controlled trial // *Blood.*– 1993.– 81.–P.1132–1136.
30. Donada C, Crucitti A, Donadon V, Chemello L, Alberti A. Interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia // *Blood.*– 1998.–92.– P.2983–2984.
31. Durand JM, Cacoub P, Lunel-Fabiani F, Cosserat J, Cretel E, Kaplanski G, Frances C, Bletry O, Soubeyrand J, Godeau P. Ribavirin in hepatitis C related cryoglobulinemia // *J Rheumatol.*– 1998.–25.– P.1115– 1117.
32. Ferri C, Pietrogrande M, Cecchetti R, Tavoni A, Cefalo A, Buzzetti G, Vitali C, Bombardieri S. Low antigen content diet in the treatment of mixed cryoglobulinemia patients // *Am J Med.*– 1989.– 87.– P.519.
33. Tavoni A, Mosca M, Ferri C, Moriconi L, La Civita L, Lombardini F, Bombardieri S. Guidelines for the management of essential mixed cryoglobulinemia [Review] // *Clin Exp Rheumatol.*–1995.–13(Suppl 13).–S.191–195.
34. Della Rossa A, Trevisani G, Bombardieri S. Cryoglobulins and cryoglobulinemia. Diagnostic and therapeutic considerations [Review] // *Clin Rev Allergy Immunol.*– 1998.–16.– P. 249–264.
35. Seite JF, Shoenfeld Y, Youinou P, Hillion S. What is the contents of the magic draft IVIg? // *Autoimmun Rev.*– 2008.–7.– P.435– 439.
36. Sapir T, Blank M, Shoenfeld Y. Immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulins as a treatment for autoimmune diseases, cancer, and recurrent pregnancy loss // *Ann NY Acad Sci.*– 2005.– 1051.– P. 743–778.
37. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin – indications and mechanisms in cardiovascular diseases // *Autoimmun Rev.*– 2008.–7.– P.445–452.



ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

УДК: 616.36 – 036.12 – 091.8

**КЛІТИНИ, ЗАДІЯНІ У ПРОЦЕСАХ РЕПАРАЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ  
ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ: МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ  
ОСОБЛИВОСТІ ТА МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ**

О.М. Гаврилюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

*Ключові слова:* клітини печінки, репаративні процеси, імуногістохімічні маркери.

**КЛЕТКИ, ЗАДЕЙСТВОВАННЫЕ В ПРОЦЕССАХ РЕПАРАЦИИ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: МОРФОФУНК-  
ЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ**

Е.М. Гаврилюк

В статье приведены данные о возможностях выявления, при помощи иммуногистохимических маркеров, клеток печени, функциональная активность которых регулирует процессы репарации при хронических заболеваниях.

*Ключевые слова:* клетки печени, репаративные процессы, иммуногистохимические маркеры.

**CELLS REGULATING REPARATIVE PROCESSES IN CHRONIC  
LIVER DISEASES: MORPHOFUNCTIONAL FEATURES AND  
IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS**

O.M. Gavrilyuk

The main morphologic, functional and immunohistochemical features of hepatic cells important in reparative processes during chronic liver diseases were characterized in the review.

*Keywords:* hepatic cells, reparative processes, immunohistochemical markers.

Процеси репарації у печінці включають множинні складні механізми, які на сьогодні найчастіше описують у вигляді фіброгенезу, ангіогенезу та регенерації. Вони тісно пов'язані між собою, маючи багато спільних ланок та регулюючих факторів [1]. Структурні елементи печінкової тканини,

здіяні у репаративних реакціях, не можна чітко розділити згідно їх участі у тому чи іншому процесі [2]. Перш за все це стосується клітин, які активно взаємодіють і зумовлюють основні етапи загоєння. В ході репарації клітини секретують великий спектр цитокінів, проліферують, змінюють свій

фенотип, експресуючи нові рецептори, та синтезують елементи позаклітинного матриксу [3]. Від співвідношення цих механізмів по великому рахунку залежить перебіг та наслідки процесів загоєння, отже, імовірність та швидкість прогресування хронічних захворювань печінки у цироз [4].

Отже, для аналізу перебігу процесів репарації важливо виявити не тільки вираженість склерозу, а і кількість задіяних клітин, та по можливості, дати характеристику їх активності. Насьогодні цього можна досягти, використовуючи імуногістохімічні маркери. Для дослідження тонких механізмів та функціональної активності окремих видів клітин доцільно використовувати культури клітин, що і робиться у багатьох лабораторіях. Але не менш актуальним є комплексне виявлення найважливіших клітин за допомогою відносно простих і доступних маркерів, які можна використовувати не тільки на біопсійному, але і на автопсійному матеріалі. Останнє пов'язано з тим, що матеріал пункційних біопсій є незначним і дозволяє застосувати обмежену кількість маркерів.

Метою роботи є аналіз можливостей використання основних імуногістохімічних маркерів клітин печінки, задіяних у процесах репарації, згідно даних літератури.

Репаративні процеси залежать переважно від активності клітин, які безпосередньо або, здійснюючи за допомогою цитокінів аутокринну чи паракринну регуляцію, зумовлюють певний ступінь фіброзу, ангиогенезу та регенерації. Тому для комплексної

оцінки процесів загоєння ми вважали за доцільне визначити наявність та кількість активованих клітин. Фенотип активованих клітин змінюється за рахунок секреції цитокінів та елементів позаклітинного матриксу, реорганізації цитоскелету та експресії нових рецепторів. Оскільки практично всі види печінкових клітин синтезують великий спектр регулюючих цитокінів (часто тих самих) та беруть активну участь у фіброгенезі, ми вважали за потрібне зупинитись на більш специфічних і достовірних маркерах, які в більшості відносяться до структурних білків та компонентів системи сигнальної трансдукції.

Серед клітин, так званої, фіброгенної популяції можна виділити декілька варіантів, які маючи спільні риси, в деяких аспектах відрізняються одна від одної. Печінкові зірчасті клітини (ПЗК) відносяться, безумовно, до найбільш вивчених клітин даної групи, що є наслідком великої уваги, яка приділялась процесам фіброгенезу протягом останніх десятиліть [5, 6, 7]. Ці клітини зірчастої форми розміщуються у просторах Діссе і нагромаджують вітамін А. До основних маркерів ПЗК відносять елементи цитоскелету – GFAP (виявляється не завжди, тому валідність має бути підтвердженою), десмін (позитивний у гризунів, у людини – негативний), віментин. Після активації вони диференціюються у міофібробласти, змінюючи свій фенотип та експресуючи  $\alpha$ -SMA [8]. Активовані ПЗК синтезують основні компоненти позаклітинного матриксу. Протягом останнього десятиліття з'явилися дані про

те, що не всі  $\alpha$ -SMA позитивні міофібробласти є похідними ПЗК. Зокрема, дослідження, проведені на гризунах, показали, що при фіброзі (моделі перев'язки жовчних проток та артеріальної ішемії) сполучнотканинні септи містили переважно  $\alpha$ -SMA – позитивні похідні порталних фіброblastів (десмін-негативні), а не ПЗК (десмін-позитивні) [9, 10]. Інші резидентні клітини, що можуть диференціюватись у міофібробласти, включають фібробласти капсули Гліссона, гладком'язові клітини судинних стінок, так звані клітини другого шару, навколо центральних вен. Крім того, при деяких формах фіброзу виявлялись  $\alpha$ -SMA-негативні активовані фібробласти [11]. За останній час з'явилися дані про те, що частина фіброгенних клітин може бути похідними попередників з кісткового мозку [12]. В експериментальних дослідженнях були описані GFAP-позитивні ПЗК у печінці тварин, яким було трансплантовано кістковий мозок з GFAP-експресуючими клітинами [13]. Інші дослідники виявляли циркулюючі мезенхімальні попередники із кісткового мозку, які в печінці диференціювались у міофібробласти та секретували колаген [14].

Враховуючи неоднорідність даної клітинної популяції, найважливішим маркером можна вважати  $\alpha$ -SMA, який свідчить про активацію клітин та диференціювання у міофібробласти, тобто активну участь у фіброгенезі. Але для розуміння механізмів та варіантів фіброгенезу (перипортальний, перисинусоїдний) доцільним є пошук інших маркерів, які б дозволили вияв-

ляти окремі клітинні популяції.

Синусоїдні ендотеліальні клітини (СЕК), вистилаючи судини, знаходяться в постійному контакті з елементами крові та іншими клітинами – гепатоцитами, ПЗК та клітинами Купфера. Вони відіграють центральну роль у ангиогенезі, який є обов'язковим компонентом процесів загоєння та у капіляризації синусоїдів – втрати типових фенестр та появи організованої базальної мембрани у просторі Діссе. Популяція СЕК неоднорідна і це виявляється при використанні ІГ маркерів. Так, фактор Віллебранда (factor VIII-related antigen) спостерігається переважно у вистилці артерій та вен. Маркери CD31 та 34 дають позитивну реакцію в ендотелії артерій, вен та частини перипортальних синусоїдів, в той час як основна маса СЕК дає негативну реакцію [2]. При фіброзі, особливо, при цирозі печінки відбувається перебудова мікроциркуляторного русла, що супроводжується формуванням анастомозів та зміною ендотеліальної вистилки внаслідок ангиогенезу та реорганізації передіснуючих синусоїдів. Ці складні механізми вивчені недостатньо, але в літературі зустрічаються окремі описи таких змін, зокрема, так звана «артеріалізація синусоїдів», в яких виявляється позитивна реакція на CD34, поява нових CD31+» судин у порталних трактах та септах [15].

У багатьох роботах аналіз судинних змін базується на дослідженні регулюючих факторів ангиогенезу (VEGF, PDGF, HGF та інших), які синтезуються різними видами клітин [16]. На нашу думку, такий підхід є

більш виправданий для вивчення патогенетичних механізмів, а не для пошуку морфологічних критеріїв реорганізації мікроциркуляторного русла.

В стінці синусоїдів розміщуються також клітини Купфера (КК) – печінкові макрофаги, які виступають у просвіт, впливаючи на його розмір. Основна функція цих клітин – фагоцитоз та виділення регулюючих цитокінів, що дозволяє їм, взаємодіючи з іншими структурними елементами, брати участь у процесах репарації [4]. Для виявлення КК використовують звичайні маркери макрофагів – CD68 та лізоцим. Після активації КК змінюють фенотип, збільшуються в розмірі, але імуногістохімічні особливості активованих КК не описані [6].

Ще одним видом так званих синусоїдних клітин є “pit” клітини (ПК). Ці клітини з фенотипом великих гранулярних лімфоцитів знаходяться в просвіті синусоїдів, безпосередньо контактуючи з ендотеліоцитами та клітинами Купфера (іноді відростки проникають у простір Діссе). Основними функціями є виділення цитокінів та пряма цитотоксичність, завдяки чому, даний вид клітин бере участь у регуляції процесів пошкодження та загоєння (пригнічення процесів фіброзу та регенерації завдяки виділенню  $\gamma$ -IFN та безпосередньому знищенню ПЗК та гепатоцитів) [17]. Популяція “pit” клітин є неоднорідною і за допомогою імуногістохімічних маркерів виділяють декілька підвидів, які відрізняються за функцією та фенотипом – печінкові ПК з фенотипом великих гранулярних лімфоцитів експресують CD56+CD3-, печінкові ПК-

ТК, що поєднують риси натуральних кіллерів та Т-лімфоцитів експресують CD56+CD3+. Участь у процесах загоєння у більшості робіт підтверджується зміною кількості клітин даної популяції, хоча є дані про те, що активовані печінкові ПК частково набувають ознак дендритних клітин (експресують CD11c+) і описуються як печінкові ПК-ДК [13].

КК та ПК впливають на процеси репарації, виділяючи регулюючі цитокіни та здійснюючи безпосереднє знищення інших видів клітин (ПЗК, гепатоцитів), тому, можливо, трактування їх наявності та ступеня активності є більш складним і є доцільним при дослідженні патогенетичних особливостей механізмів репарації.

Процеси регенерації при загоєнні забезпечуються переважно епітеліальними елементами: гепатоцитами, біліарним епітелієм та клітинами попередниками.

Гепатоцити є основною клітинною популяцією печінки. В нормі вони реагують з моноклональними антитілами до СК 8 та СК 18, альбуміну, а-1-антитрипсину, іноді а-фетопротеїну та деякими іншими. При репаративних процесах гепатоцити можуть проліферувати і підлягати метаплазії – біліарній та, можливо, епітеліально-мезенхімальної трансформації. Ступінь проліферативної активності (Ki 67 «+») може бути дуже різним, але вважається, що при цирозі настає «реплікативне старіння клітин» [18]. Біліарна метаплазія гепатоцитів (з експресією відповідних маркерів), описана при хронічному холестазі, може спостерігатись як присто-

сувальна реакція до токсичного впливу жовчних кислот [19]. Крім того є думка, що гепатоцити можуть брати участь у епітеліально-мезенхімальних трансформаціях. Описують зміну фенотипу гепатоцитів у культурі клітин з експресією маркерів фібробластів (FSP1 – fibroblast-specific protein-1), але така гіпотеза вимагає подальшого підтвердження [20].

Біліарний епітелій вистилає просвіти жовчних проток, починаючи з каналів Герінга. Холангіоцити можна виявити за допомогою поліклональних антитіл до цитокератинів, моноклональних антитіл до СК 7, 8, 18, 19, епітеліального мембранного антигена, карциноембріонального антигена. При репарації ці клітини можуть активно проліферувати, частково забезпечуючи «дуктулярну реакцію» по периферії порталних трактів та септ. БЕ на відміну від гепатоцитів розміщуються на повноцінній базальній мембрані, і відповідно здатні синтезувати її компоненти. На сьогодні є роботи, в яких *in vitro* та *in vivo* була виявлена експресія мРНК різних компонентів базальної мембрани (В1 ланцюг ламініну,  $\alpha 1$  ланцюг колагену 1 та інші) [21]. Крім того, ще біля 20 років тому було описано можливість зміни фенотипу БЕ (в експерименті) в ділянках так званої «дуктулярної реакції», при якій епітеліоцити експресували віментин [22]. Пізніше дані про коекспресію епітеліальних та мезенхімальних маркерів були одержані на матеріалі людини, що стало основою для гіпотези про можливість епітеліально-мезенхімальної трансформації БЕ. Ці питання зараз інтен-

сивно досліджуються [3, 23, 24]. Крім того, в печінці описана так звана популяція клітин-попередників. Ці дані базуються на експериментальних дослідженнях, проведених на гризунах. Виявлені клітини були названі овальними, що пов'язано з їх формою, і спостерігались у так званих примітивних внутрішньопечінкових протоках – структурах, які з'єднують гепатоцити з більшими відділами біліарної системи. У людини цим структурам відповідають канали Герінга та термінальні дуктули печінки дорослих, які можуть служити нішею внутрішньопечінкових стовбурових клітин [10, 25]. Після тривалих досліджень та обговорень була узгоджена класифікація та термінологія для опису клітин цієї групи [26]. Насьогодні виділяють проміжні гепатобіліарні клітини (ПГБК), які одночасно експресують маркери гепатоцитів та БЕ. Серед цих клітин виділяють три варіанти, які відрізняються за ступенем диференціювання, і мають морфологічні відмінності на ультраструктурному рівні. Крім того, виділяють «проміжні гепатоцити», фенотип яких є проміжним між ПГБК та гепатоцитами. Цитоплазма таких клітин характеризується імунореактивністю до ПГБК (за винятком СК 19), яка є найбільш вираженою біля плазматичної мембрани. В частині робіт в культурі клітин описані процеси диференціювання гепатоцитів з гематопоетичних стовбурових клітин та мезенхімальних клітин кісткового мозку, але ці дані потребують подальшого підтвердження. Описані клітини найчастіше виявляються у вигляді так

званої «дуктулярної реакції» - сітки анастомозуючих тяжів незрілих клітин, які розміщуються на межі мезенхімальних (портальних, септальних) та паренхіматозних елементів.

Епітеліальні елементи різного ступеня зрілості забезпечують три механізми регенерації, яка є компонентом репаративних процесів [18]. Одним з основних механізмів є реплікація зрілих гепатоцитів. Якщо проліферація печінкових клітин є недостатньою або пригніченою, активуються ПГБК. Наслідком їх реплікації та диференціювання буде утворення нових паренхіматозних клітин – гепатоцитів та холангіоцитів. Стовбурові клітини можуть бути джерелом гепатоцитів лише зрідка і при цьому переважає механізм злиття, який ініціює наступну проліферацію печінко-

вих клітин.

Частота та роль процесів трансдиференціювання (зміна епітеліального фенотипу на мезенхімальний та навпаки) потребує подальшого вивчення. Для оцінки цих процесів доцільно дослідити ступінь проліферативної активності (перш за все у зрілих гепатоцитах та в ділянках «дуктулярної реакції») за допомогою Кі 67. Крім того, важливо виявити СК 19 «+» клітини на межі епітеліальних та мезенхімальних елементів для оцінки ролі клітин попередників, зокрема ПГБК, у репаративних реакціях.

Таким чином для комплексної оцінки активності клітин, задіяних у процесах репарації, доцільно використати набір моноклональних антитіл до CD 31, CD 34, a-SMA, Кі 67 та СК 19 (табл.1).

Таблиця 1.

**Характеристика основних імуногістохімічних маркерів клітин печінки в нормі та при процесах репарації**

Тип клітини	Імуногістохімічні маркери, які виявляються в нормі	Імуногістохімічні маркери, які виявляються при репаративних процесах
Епітеліальні клітини – попередники (проміжні гепатобіліарні клітини)	Біліарні маркери: СК 7, 19, OV-6) Маркери гепатоцитів: HerPar1, альбумін, a-1-антитрипсин, іноді a-фетопротеїн	Кі 67 при активації ПГБК (дуктулярна реакція)
Гепатоцити	СК 8, 18, альбумін, a-1-антитрипсин, іноді a-фетопротеїн	Кі 67 при регенерації СК 19 при біліарній метаплазії
Біліарний епітелій	СК 7, 8, 18, 19 Polyclonal antibodies to CK Epithelial membrane antigen CEA (carcinoembrionic antigen)	Кі 67, віментин при дуктулярній реакції
Печінкові зірчасті клітини	GFAP, desmin, vimentin	a-SMA (фіброз)
Портальні міофібробласти та інші попередники	Десмін, віментин	a-SMA (фіброз)
Ендотелій	Factor VIII-related antigen CD 31, 34	CD 34 (артеріалізація синусоїдів) CD 31 в новоутворених судинах септ
Клітини Купфера	Lysozyme, CD 68	
Pit-клітини	CD56+CD3- CD56+CD3+	CD11c+

### Висновки.

Особливості репарації при хронічних захворюваннях печінки можна оцінювати за допомогою визначення клітин, задіяних у процесах фіброгенезу, ангиогенезу та регенерації.

Для комплексної оцінки активності клітин доцільно використовувати моноклональні антитіла до CD 31, CD 34,  $\alpha$ -SMA, Ki 67 та CK 19, які до-

зволяють оцінити реорганізацію мікроциркуляторного русла, кількість активованих міофібробластів та проліферативну активність епітеліальних та мезенхімальних клітин.

Можливості використання даної панелі антитіл на різному матеріалі та при різних захворюваннях потребують подальших досліджень.

### Література

1. Brenner D.A. Molecular pathogenesis of liver fibrosis / D.A. Brenner // *Hepatology*. – 2009. – V.120, № 3. – P. 323-333.
2. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T.A.Wynn // *J Pathol.* – 2008. – V. 214, № 2. – P.199-210.
3. Wells R.G. Cellular sources of extracellular matrix in hepatic fibrosis / R.G.Wells // *Clin Liver Dis.* – 2008. – V. 12, № 4. – P.759-764.
4. The stem cell niche of human livers: symmetry between development and regeneration / L. Zhang, N. Theise, M. Chua [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – V.48, № 5. – P. 1598-1607.
5. Friedman S.L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional and enigmatic cells of the liver / S.L.Friedman // *Physiol Rev.* – 2008. – V. 88, № 1. – P. 125-172.
6. Wallace K. Liver fibrosis / K. Wallace, A.D. Burt, M.C. Wright // *Biochem J.* – 2008. – V. 411, № 1. – P. 1-18.
7. Hepatic lipocytes: the principal collagen-producing cells of normal rat liver / S.L. Friedman, F.J.Roll, J.Boyles, D.V.Bissel // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1985. – V. 82, № 24. – P. 8681-8685.
8. Bedossa P. Liver extracellular matrix in health and disease / P. Bedossa, V. Paradis // *J Pathol.* – 2003. – № 200. – P. 504-515.
9. Dranoff J.A. Portal fibroblasts: underappreciated mediators of biliary fibrosis / J.A.Dranoff, R.G.Wells // *Hepatology.* 2010. – V. 51, № 4. – P. 1438-1444.
10. Roskams T. Relationships among stellate cell activation, progenitor cells, and hepatic regeneration / T. Roskams // *Clin Liver Dis.* – 2008. – V. 12, № 4. – P. 853-860.
11. A dual reporter gene transgenic mouse demonstrates heterogeneity in hepatic fibrogenic cell populations / S.T.Magness, R.Bataller, L. Yang, D.A.Brenner // *Hepatology.* – 2004. – V.40, № 5. – P.1151-1159.
12. Hepatic fibrosis and cirrhosis: the (myo)fibroblastic cell subpopulations involved / C.Guyot, S.Lepreux, C.Combe [et al.] // *Biochem Cell Biol.* – 2006. – V.38, № 2. – P.135-151.
13. Commitment of bone marrow cells to hepatic stellate cells in mouse / S.Baba, H. Fujss, T.Hirose [et al.] // *J Hepatol.* – 2004. – V.40, № 2. – P.255-260.
13. Gao B. Liver natural killer and natural killer T cells: immunobiology and emerging roles in liver diseases / B. Gao, S. Radaeva, O. Park // *J Leukoc Biol.* – 2009. – V. 86, № 3. – P. 513-528.
14. Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis / T. Kisseleva, H.Uchinami, N.Feirt [et al.] // *J Hepatol.* – 2006. – V.45, № 3. – P.429-438.
15. Fisher H.P. Pathology along the liver sinusoids: endothelial and perisinusoidal findings / H.P.Fischer, U Flucke, H.Zhou // *Pathologie.* – 2008. – V. 29, № 1. – P. 37-46.

16. Prognostic potential of hepatocyte volume and cytokine expression in cirrhotic portal hypertension / S. Khan, A. Dodson, F. Campbell [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* - 2005. - № 20. - P. 1519-1526.
17. Activation of hepatic stellate cells after phagocytosis of lymphocytes: a novel pathway of fibrogenesis / N. Muhana, S. Doron, O. Wald [et al.] // *Hepatology.* - 2008. - V.48, № 3. - P.963-977.
18. Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells / N. Fausto // *Hepatology.* - 2004. - V.39, № 6. - P. 1477-1487.
19. Prominent contribution of portal mesenchymal cells to liver fibrosis in ischemic and obstructive cholestatic injuries / M. Beaussier, D.Wendun, E. Schiffer [et al.] // *Lab Invest.* - 2007. - V.87, № 3. - P.292-303
20. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition / M. Zeisberg, C.Yang, M.Martino [et al.] // *J Biol Chem.* - 2007. - V.282, № 32. - P.23337-23347.
21. Distribution and origin of the basement membrane component perlecan in rat liver and primary hepatocyte culture / P.Y.Rescan, O.Loreal, J.R.Hassell [et al.] // *Am J Pathol.* - 1993. - V.142, № 1. - P.199-208.
22. Vimentin expression of newly formed rat bile duct epithelial cells in secondary biliary fibrosis / S.Milani, H.Herbst, D.Schuppan [et al.] // *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* - 1989. - V.415, № 3. - P.237-242.
23. Epithelial-mesenchymal transition contributes to portal tract fibrogenesis during human chronic liver disease / K.A. Rygiel, H. Robertson, H. L. Marshall [et al.] // *Laboratory Investigation.* - 2008. - V.88, № 2. - P.112-123.
24. Evidence for epithelial-mesenchymal transitions in adult liver cells / J.K.Sicklick, S.S.Choi, M. Bastamante [et al.] // *A[et al.]m J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* - 2006. - V. 291. - P.575-583.
25. Libbrecht L. Hepatic progenitor cells in human liver diseases / L. Libbrecht, T. Roskams // *Semin Cell Dev Biol.* - 2002. - № 13. - P. 389-396.
26. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers / T.A. Roskams, N.D. Theise, C. Balabaud [et al.] // *Hepatology.* - 2004. - № 39. - P. 1739-1745.



УДК: 616.36-003.826

### СТЕАТОГЕПАТОЗ

В.А. Скибчик, Г.В. Данилова

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

*Ключові слова:* стеатогепатоз, інсулінорезистентність, немедикаментозне лікування, гепатопротектори.

### СТЕАТОГЕПАТОЗ

В.А. Скибчик, Г.В. Данилова

Статья посвящена актуальному вопросу современной гепатологии – лечению стеатогепатоза. В публикации отражены современные представления о принципах лечения и профилактики стеатогепатоза.

*Ключевые слова:* стеатогепатоз, инсулинорезистентность, немедикаментозное лечение, гепатопротекторы.

### STEATOLIVER DISEASE

V.A. Scibchik, H.V. Danylova

This article is devoted to the important issue of contemporary Hepatology – treatment of the steatohepatosis. This pathology is an important issue in contemporary medicine. The publication represents contemporary understanding of the treatment and the prophylaxis alcoholic liver disease.

*Keywords:* steatohepatosis, insulinresistens, nonmedicamental treatment, hepatoprotectors.

Щоденно на прийом до терапевта, сімейного лікаря, кардіолога приходять декілька пацієнтів, у яких під час УЗД органів черевної порожнини, цілком випадково було виявлено підвищення ехогенності та неоднорідність паренхіми печінки (ознаки жирової дистрофії). Дуже часто такому пацієнту виставляють супутнім діагнозом – алкогольний або неалкогольний стеатоз (НАСГ) печінки і практично ніколи не признача-

ють лікування [1, 2, 3]. Причина такого відношення в тому, що стеатоз (жирова інфільтрація печінки) вважається доброякісним захворюванням, яке може мати зворотний розвиток і рідко веде до серйозних ускладнень (точніше - рідко прогресує за час нетривалого періоду спостереження в поліклініці) [4].

Питання – чи має право лікар залишити такий діагноз без уваги? Правильна ця тактика або ні? Знехтува-

ти тим результатом УЗД, не обстежувати такого пацієнта (у випадку відсутності скарг) вирішили 67% лікарів, що приймали участь в опитуванні [5]. На той час, коли правильна відповідь – «ні», оскільки популяційними дослідженнями доведено, що доля стеатозу в генезі цирозу печінки складає 60-80% (серед причин криптогенного цирозу) [6].

Неалкогольна жирова хвороба печінки в міжнародній класифікації хвороб визначена, як самостійна нозологічна одиниця [7]. У своєму розвитку проходить постадійно: стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, фіброз, цироз печінки, можливий розвиток гепатоцелюлярної карциноми на фоні цирозу печінки [8, 9].

Найчастішими причинами стеатозу печінки є:

- інсулінорезистентність (ІР) на фоні абдомінального ожиріння;
- цукровий діабет (ЦД) 2 типу або порушення толерантності до глюкози;
- абдомінальне (вісцеральне) ожиріння;
- дисліпідемія;
- медикаменти: аміодарон, глюкокортикоїди, ніфедіпін, ділтіазем, тамоксифен, синтетичні естрогени, антиретровірусна терапія;
- рідкими причинами є операції на кишково-шлунковому тракті (єюноілеарний байпас, обширна резекція тонкої кишки, панкреатодуоденальна резекція, гастропластика, парентеральне харчування, хвороба Коновалова-Вільсона.

Так, ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м<sup>2</sup>), веде до розвитку

стеатозу в 95-100% випадків та супроводжується стеатогепатитом у 20-47% пацієнтів. Важкість порушення вуглеводного обміну корелює з важкістю ураження печінки: стеатоз виникає у 60% хворих на цукровий діабет II типу, у яких стеатогепатит буде діагностовано в ¼ випадків. Гіперліпідемія виявляється у 35-80% хворих із стеатогепатозом [10-13].

Розповсюдженість неалкогольної жирової інфільтрації печінки в країнах Європи складає 10-24% в загальній популяції населення, 57-74% – серед тучних людей і приблизно 11% – у пацієнтів, яким проводять біопсію печінки через підвищений рівень трансаміназ крові [12, 13]. В дійсності розповсюдженість НАСГ може бути ще вище у хворих без клінічної симптоматики, які не вживають алкоголь і не мають серологічних маркерів вірусних гепатитів.

Вважають, що інсулінорезистентність (порушення відповіді периферичних тканин організму на дію ендотеліального інсуліну) і порушення обміну речовин є основною ланкою патогенезу неалкогольної жирової хвороби печінки (НЖХП) [11]. Інсулінорезистентність (ІР) є механізмом, що в ході еволюції формував феномен "бережливого генотипу" – сприяв накопиченню генів, що відповідають за відкладення вісцерального жиру в період достатку їжі та активного його використання як енергетичного резерву в період голоду. Селективна ІР сприяє розвитку компенсаторної гіперглікемії, яка стимулює печінковий ліпогенез, гліконеогенез, інгібування ліполізу [14 -16]. Постійний при-

йом висококалорійної їжі з надлишком рафінованих жирів та вуглеводів, зниження фізичної активності призвели до втрати біологічної цінності "бережливого генотипу" і зробили його фактором, що веде до розвитку вісцерального ожиріння, ЦД 2 типу, жирової інфільтрації печінки [17].

Клінічна картина захворювання неспецифічна і симптоми проявляються, як правило, в період переходу в цироз печінки. Як ми вже звертали увагу, стеатогепатоз зазвичай діагностують під час УЗД черевної порожнини у пацієнтів, які обстежуються з приводу іншого захворювання, і фактично є діагнозом виключення: під час обстеження виключають зловживання алкоголем, інфікування вірусами гепатитів, медикаментозні ураження та інші причини [18].

Неалкогольний стеатогепатоз може бути діагностований, якщо пацієнт приймає алкоголь, але не перевищує мінімальну гепатотоксичну дозу (40 г/д етанолу для чоловіків і 20 г/д – для жінок). Підвищений рівень трансаміназ розцінюють як стеатогепатит. Можлива незначна гіпербілірубінемія, підвищення ГГТП, лужної фосфатази. Наявність гіпоальбумінемії може свідчити як про зниження білоксинтетичної функції печінки так і про діабетичну нефропатію [19]. Ознаки інсулінорезистентності виявляють у 75% хворих з неалкогольним стеатогепатозом і є його найважливішим неінвазивним критерієм [2].

Для діагностики варикозного розширення вен стравоходу проводять езофагогастроуденоскопію

(діагностує трансформацію процесу в цироз). Біопсія печінки дає можливість верифікувати діагноз, однак інвазивність і вартісність процедури обмежує її застосування. Гістологічна картина остаточно дає змогу зробити висновок про генез та важкість ураження печінки [20]; з метою уніфікації морфологічної оцінки ступеня активності і стадії фіброзу користуються класифікацією E.Brunt (2000 р.) [21]. Характерна жирової дистрофія гепатоцитів, що уражує третю зону ацинуса, де в подальшому виникає фіброз з утворенням септ, ліпідні краплі зміщують ядро до периферії і розвивається балонна дистрофія гепатоцитів. Переважання дрібнокрапельної жирової дистрофії, наявність ознак портального запалення, холангіту або проліферації жовчних протоків роблять діагноз стеатозу сумнівним [20, 22].

Хоча НАСГ має, як правило, доброякісний і безсимптомний перебіг, послідовна еволюція морфологічних змін виникає більше, ніж у половини пацієнтів, та у 1/5 веде до розвитку цирозу печінки [22].

#### Лікування

Терапія НАСГ практично спрямована на профілактику цирозу і складається з немедикаментозних заходів (модифікація способу життя) та медикаментозної терапії [14]. До немедикаментозних методів відносять:

- повну відмову від алкоголю;
- зниження маси тіла, проте пацієнт має уникати швидкого похудення, яке провокує стеатогепатит;
- дієта з обмеженням жирів та

вуглеводів;

- адекватне фізичне навантаження.

Втрата маси тіла тільки на 5–10 кг сприяє підвищенню чутливості тканин до впливу власного інсуліну, що в свою чергу допомагає відновленню балансу глюкози у людей з порушенням толерантності до глюкози, а у хворих з ЦД II типу покращує показники вуглеводного обміну. Голодування протипоказано, оскільки є важким стресом, харчування має бути частим, їжу слід приймати малими порціями (3 основних прийомів і 2–3 проміжних) при добовій калорійності не більше 1500 ккал. Зниження вмісту жирів до 20–30% і вуглеводів до 40–45% сприяє зменшенню маси тіла, підвищенню чутливості тканин до інсуліну, покращенню ліпідного профілю і зниженню АТ. Виключають легкозасвоювані вуглеводи, через їх здатність підвищувати секрецію інсуліну підшлунковою залозою, що призводить до розвитку внутрішньосекреторної недостатності.

За оцінками G.Reaven, у 25% осіб із малорухливим способом життя, можна виявити інсулінорезистентність. Сама по собі регулярна м'язова активність веде до метаболічних змін, що знижують інсулінорезистентність. Для досягнення терапевтичного ефекту достатньо щоденно практикувати 30-хвилинну інтенсивну ходьбу (3-5 км) або 20-30 хвилинні пробіжки.

Одним із напрямків лікування НАСГ є корекція порушень вуглеводного обміну. Медикаментозні се-

редники, що впливають на вуглеводний обмін, призначають не тільки у випадку ЦД типу 2, але й менш важких (зворотних!) порушеннях вуглеводного обміну [2, 15, 16]. Гіперінсулінемія вимагає агресивної терапевтичної тактики. Існують дані про наявність ускладнень, що характерні для ЦД, вже на стадії порушення толерантності до глюкози. Вважають, що це зв'язано з частими епізодами постпрандіальної гіперглікемії.

У пацієнтів, що страждають на ЦД та ожиріння, перевагу в лікуванні надають метформіну, прийом якого протягом 6 місяців веде до зменшення цитолізу, покращення ліпідного спектру, зменшення маси тіла [23]. Позитивна динаміка біохімічних показників і покращення гістологічних показників НАСГ отримано на фоні застосування глітазонів 2-го покоління протягом 3–12 міс. Особливістю препаратів цієї групи є ремодельовання жирової тканини за рахунок вісцерального жиру.

Для прискорення зниження маси тіла, у випадку недостатньої ефективності дієти та фізичного навантаження, можливе назначення анорексигенних засобів або інгібіторів кишкової ліпази [19].

Сьогодні наукові докази впливу гіполіпідемічних засобів на метаболізм і виведення ліпідів з гепатоциту відсутні [19].

Патогенетично обумовленим є застосування гепатопротекторів. Гепатопротектори мають доведену антифібротичну дію, жовчогінні властивості, забезпечують депресію перекисного окислення ліпідів, стабілі-

зацію клітинних мембран, підвищене окислення жирних кислот та ацетату, що сприяє зменшенню інтенсивності стеатозу [24, 25]. Препарати сілімарину стимулюють продукцію у дванадцятипалій кишці холецистокініну, який забезпечує холецистокінетичний і спазмолітичний, по відношенню до сфінктера Одді, ефекти [26].

В цілому лікування НАСГ залежить від активності запалення і стадії фіброзу. При початкових проявах достатньо дієтичних рекомендацій з обмеженням добової кількості жирів, відмовою від алкоголю, консервованих продуктів і (по можливості) медикаментів [14]. Спостереження за такими пацієнтами слід проводити з періодичним контролем (1 раз в 3–6 міс).

### Література

1. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Настоящее и будущее клинической гепатологии // Рус. мед. журн.– 2002. – №4 (1). – С.13–15.
2. Beteridge DJ. The interplay of cardiovascular risk factors in the metabolic syndrom and type 2 diabetes// Eur Heart J (Suppl. G). – 2004.– 6.– P. 3–7.
3. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis // Semin Liver Dis.– 2004.– 24.–P. 3–20.
4. Leuschner U, James OFW, Dancygier H. Steatohepatitis (NASH and ASH): Springer, 2004.
5. Ludwig J et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto un-named disease// Mayo Clin Proc. – 1980.– 55.– P.434–438.
6. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. Болезни печени и желчевыводящих путей /Под ред. акад. РАМН проф. В.Т. Ивашкина .– Изд-е 2-е. М.: Издательский дом "М-Вести", 2005.– С. 205–216.
7. Винницкая Е.В., Шепелева С.Д., Шулятьев И.С. Неалкогольный стеатогепатит в клинике хронических заболеваний печени // Экспер. и клин. гастроэнтерол.– 2003.–№1.– С.123.
8. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клинич. персп. гастроэнтерол., гепатол.–2005.–№ 4.– С. 24–27.
9. Клинико-морфологическая диагностика хронических заболеваний печени в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы. Методические рекомендации по теме НИР.– СПб., 2000.
10. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Рус. мед. журн.– 2000.– №2 (2).– С 41–43.
11. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (Прил. 29).–2007.–17(1).– С.65.
12. Clark JM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. Am J Gastroenterol// 2003.– 98 (5).–955–956.
13. Browning J, Szczepaniak L, Dobbins R et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity// Hepatology. – 2004.– 40 (6).– P. 1387–1395.
14. Адашева Т.В. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии. Леч. врач// 2003.– №10.– С. 5–7.
15. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга.– М.: МЕД-прес-информ., 2007.
16. Морозов И.А. Метаболические аспекты морфогенеза липидных включений в печени// Экспер. и клин. гастроэнтерол.–2003.–№ 1.– С. 60–64.
17. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического

синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний // Кардиоваск. тер. и проф. – 2004.– №1.– С. 56–59.

18. Nahum Mendez-Sanchez, Marco Arrese et al. Current concepts in patho-genesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Liver intern.*– 2007.– 27 (4).– P. 423–433.

19. Лазебник Л.Б. и др. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами // *Тер. арх.*– 2003.– №75 (8).– С. 51–54.

20. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*– 2006; XVI (4).– С. 65–78.

21. Angulo P, Reach JC, Baits KP. Independent predictors of liver fibrosis with nonalcoholic steato-hepatitis // *Hepatology.*– 1999.–30.– P.1356–1362.

22. Павлов Ч.С., Золоторевский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани. Матер. XII Рос. конф. "Гепатология сегодня" // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*– 2007.– XVII (1).– С. 90.

23. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Урсодезоксихолевая кислота и статины при лечении метаболического синдрома // *Рос. мед. вести.*– 2007.–№ 3.– С. 26–31.

24. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Metformin in non-alcoholic steato hepatitis // *Lancet.*– 2001; 35.

25. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И. Использование эссенциальных фосфолипидов в лечении больных ишемической болезнью сердца и инсулиннезависимым сахарным диабетом // *Кардиология.*– 1996.– 1.–P. 30–33.

26. Muriel P, Mourelle M. Prevention by silimarin of membrane alterations in acute CCl4 liver damage // *J Appl Toxicol.*– 1990.– 10.– P.275–279.

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

УДК 616.36-002: 612.017.1

**ДИНАМИКА ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С  
С ЯВЛЕНИЯМИ ЦИТОКИНИНДУЦИРОВАННОЙ ТИРЕОПАТИИ**

И.А. Боброва

ГП «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского АМНУ», Киев.

*Ключевые слова:* хронический гепатит С, цитокининдуцированные тиреопатии, щитовидная железа, интерлейкин, побочные реакции.

**ДИНАМІКА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-4 У ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ С  
З ЯВИЩАМИ ЦИТОКІНІНДУКОВАНОЇ ТИРЕОПАТІЇ**

І.А. Боброва

У роботі представлена динаміка антизапального цитокіну – інтерлейкіну 4 на тлі комбінованої противірусної терапії хронічного гепатиту С.

Порівняна динаміка показників інтерлейкіну 4 у пацієнтів, в яких у процесі лікування розвинулась побічна реакція у вигляді цитокініндукованої тиреопатії, та пацієнтів з нормальним станом щитоподібної залози.

*Ключові слова:* хронічний гепатит С, цитокініндуковані тиреопатії, щитоподібна залоза, інтерлейкін, побічні реакції.

**INTERLEUKIN 4 LEVEL TRENDS IN CHRONIC HEPATITIS C WITH  
CYTOKINE-ASSOCIATED THYROPATHY MANIFESTATIONS**

I.A. Bobrova

The work addresses dynamics of anti-inflammatory cytokine interleukin 4 levels at the background of combined antiviral therapy of chronic hepatitis C. Parameters of this cytokine in patients with cytokine-associated thyropathy developed as an adverse reaction to the treatment were compared to those in patients with normal thyroid gland state.

*Keywords:* chronic hepatitis C, cytokine-induced thyropathy, thyroid gland, interleukin, adverse reaction.

**Вступление.** Вирусный гепатит С занимает первое место среди всех гепатитов по уровню хронизации [1]. Частота ее составляет 56% при желтушных формах и 81% при безжелтушных формах болезни [2]. Современная противовирусная терапия [ПВТ] с возможностью достижения стойкого вирусологического ответа [ВО] и пожизненной ремиссии хронического гепатита С [ХГС] сделала ситуацию более оптимистической. Однако сложность ПВТ и большое количество побочных реакций (ПР) влияют на результат лечения [3].

Согласно современной классификации [4], к ПР относят непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, возникающие при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики. Побочное действие лекарств (побочный эффект) – это любое непреднамеренное действие лекарственного средства (ЛС), выходящее за рамки рассчитанного терапевтического, обусловленное его фармакологическими свойствами (при использовании в рекомендуемых дозах). Серьезные ПР могут приводить к летальному исходу и угрожающим жизни состояниям, инвалидизации, госпитализации, врожденным аномалиям, злокачественным новообразованиям. Несерьезные ПР не имеют существенных последствий. К числу серьезных, но недостаточно изученных в Украине побочных реакций, можно отнести поражения щитовидной железы (ЩЖ), которые возникают вследствие ПВТ, – цитокининдуцированные тиреопатии (ЦИТ).

К. П. Майер в своей книге еще в 1999 г. [5] указывал, что развитие цитокининдуцированных тиреопатий происходит у 5% больных, в основном женщин. Мне кажется, данная цифра занижена, а реальный порядок развития ЦИТ значительно выше при условии тщательного мониторинга состояния щитовидной железы. Это предположение подтверждают собственные исследования.

В плане изучения прогностических признаков развития ЦИТ у пациентов, получавших ПВТ по поводу хронического гепатита С, представляет интерес динамика отдельных цитокинов, в частности интерлейкина-4.

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) относят к противовоспалительным, или противовоспалительным цитокинам [6] из группы гемопоэтинов. ИЛ-4 впервые описан в 1982 г. Паулем обнаружившим, что он способен поддерживать рост В-клеток при определенных условиях [7], за что его называли BCGF- I (от англ. В-cell growth factor), т.е. фактор роста В-клеток. Отличие от других цитокинов заключается в видовой специфичности [8]. Источником ИЛ-4 являются Т-хелперы, стимулированные митогеном тучные клетки, некоторые клетки стромы костного мозга, а действует он через специфический рецептор [9]. Терапевтический потенциал этого цитокина связан с его возможностью восстанавливать клеточный и гуморальный иммунитет [10].

**Цель работы:** исследовать динамику ИЛ-4 на фоне противовирусной терапии ХГС и определить его про-



гностическое значение в плане развития цитокининдуцированных тиреопатий.

**Материалы и методы.** Обследовано 151 больного в возрасте от 19 до 66 лет, средний возраст – 37,8 лет, из них 55,6% мужчин [84].

Диагноз устанавливали на основании обнаружения маркеров HCV: anti-HCV, общие anti-HCV-cor, anti-NS3-4-5, обнаружения RNA HCV с помощью ПЦР (количественный метод) и генотипирования. Больные с коинфекцией (HIV, HBV и другие вирусы гепатитов) и исходной подтвержденной патологией щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, гипер- и гипотиреоз и др.) из разработки исключены.

Кроме стандартного для ПВТ тестирования и лабораторного контроля (общие анализы крови и мочи, биохимические тесты, креатинин, глюкоза, уровень антинуклеарных антител, железо сыворотки, липиды, альфа-фетопротеин), всем больным проводился динамический мониторинг состояния ЩЖ: до ПВТ, через 1 месяц терапии, – 3 мес., – 6 мес., а далее – в 9 и 12 месяцев (при 1-ом генотипе HCV). Мониторинг включал определение следующих показателей: уровень тиреотропного гормона – ТТГ, тироксина –Т4 и трийодтиронина –Т3, преимущественно свободных –Т4св.- Т3св., определение анти-тиреодных антител: антител к тиреопероксидазе – АТТПО (ELFA) и к тиреоглобулину – АТТГ (ELISA), антител к рецептору ТТГ, ультрасонографию щитовидной железы на аппарате «Аloka-1000» в динамике. До нача-

ла и в процессе лечения не менее трех раз у 73 пациентов исследован цитокин – интерлейкин-4 методом ИФА с помощью набора реагентов «Вектор-БЕСТ». Лабораторные исследования проводились в Украинском лечебно-диагностическом центре (УЛДЦ) по общепринятым методикам.

В процессе разработки и анализа, полученных данных, обследованные больные были разделены на 2 группы; 1-ую группу [контрольную] составили больные, у которых ЩЖ оставалась весь период лечения в нормальном состоянии и «не реагировала» на ПВТ; 2-ую группу составили больные, у которых развилась тиреопатия на фоне ПВТ.

**Результаты и их обсуждение.** У обследованных больных ХГС преобладали 1-ый генотип – 50,9% (77) пациентов, в основном 1b, и 3-ий – у 38,4% (58), преимущественно 3a; у 2,6% (4) идентифицированы два генотипа одновременно – 1-ый + 2-ой или 3-ий. 81,5% (123) больных – жители Киева и области (табл. 1).

Большинство пациентов – 57,6% [87] получали комбинированную ПВТ с применением пегилированных интерферонов (ПегИНФ) а-2a или а-2b с рибавирином в стандартных дозах, остальным назначены линейные интерфероны (ИНФ) различного производства – по 3 млн. МЕ (первые 1–3 месяца ежедневно, далее – через день, в зависимости от ВО) с рибавирином – 42,4% больных.

Транзиторное повышение содержания в сыворотке крови анти-тиреодных антител (АТТПО и АТТГ) без прогрессирования и нарушения

**Характеристика обследованных больных (n=151).**

Возраст (годы)	19-66 л., M=37,8 г.	%
<i>Пол [n=151]:</i>		
Муж.	84	55,6%
Жен.	67	44,4%
<i>Генотипы:</i>		
b	73	48,3% } 1a+b = 50,99%
1a	4	2,6%
2	9	5,9%
3 [преимущественно a]	58	38,4%
не 1-3	3	1,9%
комб. двух генотипов - 1+2\3	4	2,6%
<i>Жители Киева и области</i>	123	81,5%
<i>Другие регионы</i>	28	18,5%
<i>ИНФ:</i>		
ПЕГ	87	57,6%
Линейные ИНФ	64	42,4%
<i>Транзиторное повышение антитиреоидных антител</i>	18	11,9%
<i>Цитокининдуцированная тиреопатия [ЦИТ]</i>	29	19,2%
<i>«Благоприятные» результаты ПВТ:</i>		
быстрый и ранний ВО	109	72,2%
медленный ВО	6	3,9%

функции в процессе терапии зафиксировано у 11,9% (18) пациентов. Цитокининдуцированная тиреопатия диагностирована у 19,2% (29) больных в возрасте от 24 до 60 лет, с преобладанием особ женского пола – 15,2% (23).

Больше чем у половины пациентов с ЦИТ, получавших ПегИНФ (17) + рибавирин, кроме значительных отклонений лабораторных показателей ЩЖ, в динамике развивались типичные ультразвуковые признаки аутоиммунного тиреоидита с характерными структурными изменениями и с умеренным увеличением органа (или без него).

У 4 больных (2,6%) тиреопатия протекала с лабораторными признаками прогрессирующего ауто-

иммунного тиреоидита (АИТ) без нарушения функции: показатели антитиреоидных антител прогрессивно нарастали в динамике – АТТГ от 160 до 1343 МЕ\мл в отдельных случаях (N УЛДЦ до 100 МЕ\мл); АТТПО от 407 до 979 МЕ\мл (N УЛДЦ= 35–50 МЕ\мл), а показатели ТТГ, Т4св.-Т3св. оставались нормальными (эутиреоз). Никаких клинических проявлений патологии ЩЖ не отмечалось: ЦИТ была выявлена только благодаря динамическому лабораторному мониторингу ЩЖ, носила нетяжелый, «лабораторный» характер и не требовала особого лечения.

У остальных 25 пациентов (16,5%) зафиксировано нарушение функции ЩЖ различного типа:

♦ гиперфункция – в виде выраженного, но непродолжительного гипертиреоза со снижением ТТГ, гипертиреоз от 0,002 до 0,1 МЕ/мл (при N=0,4-4,0 МЕ\мл), и сопутствующим повышением Т4св. и\или Т3св. ( $\pm$  положительные антитела к рецептору ТТГ) у 12,6% (15 человек, из них 12 женщин).

♦ гиподисфункция – в виде более длительного гипотиреоза с повышением ТТГ от 10 до 85 МЕ/мл и сопутствующим снижением Т4св. и\или Т3св. у 6,6% (10) пациентов. Нужно отметить, что изменения гормонов железы всегда происходило по принципу «обратной связи»: выраженному снижению ТТГ сопутствовало повышение Т4св. и\или Т3св., а выраженное повышение ТТГ, наоборот, сопровождалось падением Т4св.-Т3св. или хотя бы одного из них. Антитела к рецептору ТТГ становились положительными только при гипертиреозе.

При нарушениях функции ЩЖ зафиксированы более высокие значения АТТГ до 1899 МЕ\мл (максималь-

ное значение) и АТТПО до 3000 МЕ\мл. Следует отметить, что АТТПО являются цитотоксическими антителами, разрушающими клетки щитовидной железы и коррелирующими со степенью ее повреждения [11]. Более высокие значения антитиреоидных антител сопровождалось манифестным нарушением ее функции, с наличием характерных не только лабораторных, но и клинических проявлений, и необходимостью «терапии сопровождения» данной ПР.

При исследовании ИЛ-4 в 1-ой группе пациентов с нормальным состоянием ЩЖ показатель оказался незначительно повышенным: менее 2N перед началом ПВТ (3,29 $\pm$ 0,25 пг/мл) и стойко нормальными значениями в процессе лечения, без достоверного различия с показателями 2-ой группы (до ПВТ и через 1-3 месяца ПВТ; рис.1). Тогда, как у больных 2-ой группы (с последующим развитием ЦИТ) исходно и в первые месяцы терапии ИЛ-4 оставался практически нормальным, с резким повышением через 6 месяцев

**Динамика ИЛ-4 у 6 больных ХГС, получавших противовирусную терапию**

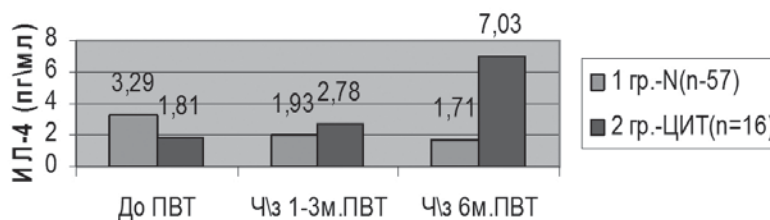


Рисунок 1. Динамика интерлейкина-4 у больных ХГС, получавших ПВТ, при нормальном состоянии щитовидной железы (1 группа-N) и при тиреопатии (2 группа-ЦИТ).

(ПВТ более  $3,5 \text{ N}$  - до  $7,03 \pm 0,56$  пг/мл в разгар патологии ЩЖ; различие достоверно, в сравнении с показателем в 1-ой гр.).

ЦИТ послужила причиной прекращения ПВТ у 3 больных (1,98%) – все женщины до 40 лет, у которых тиреопатия «стартовала» в первые три месяца лечения с явлений выраженного лабораторного и клинического гипертиреоза. У 2 из них дополнительным аргументом в пользу отмены противовирусных препаратов было отсутствие раннего ВО. Все остальные закончили терапию: благоприятные результаты отмечены у 115 пациентов (76,1%). Из них у 109 больных (72,2%) зарегистрирован быстрый и ранний вирусологический ответ, у 6 больных (3,9%) - медленный ВО .

#### **Выводы:**

1. При ПВТ ХГС существует риск развития цитокининдуцированных тиреопатий (у 19,2% пациентов) с различными вариантами нарушения функции ЩЖ.

2. У пациентов без патологии щитовидной железы в процессе противовирусного лечения отмечаются нормальные показатели ИЛ-4.

3. При ЦИТ наблюдается достоверное повышение ИЛ-4 к 6-му месяцу терапии – в «разгар» патологии ЩЖ.

4. ИЛ-4 можно использовать как один из маркеров ЦИТ, но не как предиктор ее развития. Его противовоспалительный потенциал требует дальнейшего изучения.

#### **Література**

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практич. рук.: Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 864 с.
2. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика).– М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384 с.
3. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция – Киев: ВСИ «Медицина», 2010. – 271 с.
4. Викторов А.П., Мальцев В.И., Матвеева Е.В., Логвина И.А. Механизмы развития побочного действия лекарственных средств: проблемы терминологии и классификации // Рациональная фармакотерапия.–2007. – №2. (<http://rpt.health-ua.com/article/39.html>).
5. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: Пер. с нем. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 440 с.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Пособие (3-е издание, дополненное)– Киев ООО «ПОЛИГРАФ ПЛЮС», 2006. – 481с.
7. Paul W.E., Seder R.A. Lymphocyte responses and cytokines Cell // Review – 1994. – № 76. – С. 241–251.
8. Кетлинский А., Симбирцев А.С. Цитокины. Издательство Фолиант, монография; 2008.
9. Keegan, AD; Nelms, K; Wang, LM; Pierce, JH; Paul, WE. Interleukin 4 receptor: signaling mechanisms. Immunol Today. 1994; 15 (9): 423–432.
10. Aulitzky WE, Schuler M, Peschel C, Huber C. Interleukins // Clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs. –1994.– 48(5).– P.667–677.
11. Гершман Д. Гипотиреоз и тиреотоксикоз. Эндокринология: англ. /Под ред. Н. Лавина/ – М: Практика, 1999. – С. 550-570.

УДК: 616.986.7 – 02:[616.36 – 091 + 616.36 – 008.5 – 092]

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЖОВТЯНИЦІ ТА ПАТО-  
МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕЧІНКИ ПРИ ЛЕПТОСПІРОЗІ**

**Л.Ю. Шевченко**, О.О. Зубач, Ю.В. Бісярін, І.О. Кіселик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

*Ключові слова:* лептоспіроз, патогенез, жовтяниця, печінка.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛТУХИ И ПАТОМОРФО-  
ЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЕПТОСПИРОЗЕ**

**Л.Ю. Шевченко**, Е.А. Зубач, Ю.В. Бисярин, И.О. Киселик

В статье представлены основные итоги изучения поражения печени и развития желтухи при лептоспирозе, приведены результаты патоморфологических исследований

*Ключевые слова:* лептоспироз, патогенез, желтуха, печень.

**PATHOGENETIC PECULIARITIES OF JAUNDICE AND  
PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTER OF LIVER DAMAGE IN  
LEPTOSPIROSIS**

**L.Yu. Shevchenko**, O.O. Zubach, Yu.V. Bisjarin, I.O. Kiselyk

We describe the pathogenetic peculiarities of liver damage and cause of jaundice in leptospirosis in this article. The results of pathomorphological lesions of hepar in patients with leptospirosis are presented.

*Keywords:* leptospirosis, pathogenesis, jaundice, liver.

**Вступ.** До захворювань, при яких закономірно уражається печінка і часто виникає жовтяниця, належить лептоспіроз (Лс). Лептоспірозна інфекція, згідно програми боротьби із зоонозами, прийнятою ВООЗ, віднесена до категорії найнебезпечніших, поширених та економічно збиткових інфекційних хвороб, які на даний момент не підлягають повному епідеміологіч-

ному та епізотологічному контролю зі сторони суспільства [1].

В останні роки на території України спостерігаються стабільно високі показники захворюваності на цю недугу [2]. Клінічний перебіг важких форм Лс супроводжується втягненням у патологічний процес більшості органів із їх функціональними, а інколи й органічними змінами [3]. Печінка

при Лс вражається у всіх хворих, проте механізм її ушкодження дотепер залишається не до кінця з'ясованим, незважаючи на припущення про його подібність до гострих вірусних гепатитів [4, 5].

**Матеріали і методи.** Дослідження проводились на базі Львівської обласної клінічної інфекційної лікарні. Обстежено 89 хворих на Лс, які лікувались стаціонарно та одужали (1 група). Серед них – 17 (19,1%) жінок і 72 (80,9%) чоловіки. Вік хворих коливався в межах від 16 до 76 років. Середній показник віку для жінок склав  $58,84 \pm 2,97$  років, для чоловіків  $45,78 \pm 1,64$  років, а для групи загалом –  $47,17 \pm 1,62$  років. До 2-ї групи увійшли 20 пацієнтів, які померли від Лс. Серед них жінок було 5 (25,0%), чоловіків – 15 (75,0%). Вік хворих цієї групи обмежувався 38 і 77 роками, середній вік групи склав  $56,95 \pm 2,84$  років.

Контрольну групу склали 30 здорових людей – донорів обласної станції переливання крові. Вона включала 6 (20%) жінок і 24 (80%) чоловіків. Віковий діапазон обмежувався 18 і 45 роками. Середній вік у цій групі склав  $29,83 \pm 1,41$  років.

Діагноз Лс встановлювали з врахуванням даних епідеміологічного анамнезу (професійна діяльність, рибальство, контакт з гризунами чи їх екскрементами в господарстві, купання у стоячих водоймах); типової клініки (початок хвороби із значного підвищення температури тіла, міалгій та болю голови, склериту, нудоти, блювання, кількісних та якісних змін сечі, пожовтіння шкірних покривів і слизових оболонок), результатів загально-

клінічних, біохімічних обстежень та підтверджували виявленням антитіл до збудника – аглютинінів та лізінів (РАЛ із мінімальним діагностичним титром 1:100; із парними сироватками крові хворого з інтервалом у 5-10 днів). Важкість перебігу Лс оцінювали згідно клінічної класифікації Лс, запропонованої М.А. Андрейчиним та співавт. (2000) [6].

Концентрацію  $\text{NO}_2$  у сироватці крові та  $\text{NO}_2^-$  і  $\text{NO}_3^-$  у цільній крові хворих на Лс встановлювали за допомогою реактива Грісса (L.C. Green, 1982) [7].

Якісне визначення міоглобіну, креатинкінази (фракції МВ) і тропоніну проводилось за допомогою тест-систем виробництва «Фармаско» (Київ, Україна).

Лабораторні дослідження пацієнтам 1-ї та 2-ї групи проводились у день госпіталізації до стаціонару, що у більшості випадків відповідало 5–6 дню хвороби.

З метою оцінки морфологічної картини печінки при Лс, пацієнтам, які померли, проводилося автопсійне дослідження печінки, а частині реконвалесцентів – черезшкірна пункційна біопсія печінки з подальшим патоморфологічним дослідженням біоптатів. Маніпуляцію проводили голками «SteryLab S.r.l.» G16 (Італія). Отриманий матеріал фіксувався в забуферному 10% розчині формаліну, зрізи фарбували гематоксилінеозином. Мікропрепарати досліджували за допомогою мікроскопа Olympus BX-41. Патоморфологічні дослідження проводились у сертифікованій діагностичній лабораторії «БІОПТАТ».

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою пакету програм STATISTICA FOR WINDOWS 5.0 [8, 9]. Для виявлення статистичної значущості різниці показників між підгрупами застосовували непараметричний критерій Манн-Вітні, оскільки частина характеристик у групах мала розподіл, що суттєво відрізнявся від нормального. Критичний рівень значущості, при перевірці статистичних гіпотез в досліджах, приймався рівним 0,05 [10].

**Результати та їх обговорення.** За допомогою РАЛ діагноз Лс було верифіковано у 76 пацієнтів, що складало 85,39%, що співпадає з результатами робіт інших дослідників [11]. У 1-й групі хворих Лс найчастіше спричиняла *L. Icterohaemorrhagiae* – 33 випадки (37,1%). Жовтянична форма хвороби відзначена у 66 хворих (74,16%). Серед пацієнтів цієї групи переважали важкі форми хвороби – 53 (59,5%,  $p < 0,001$ ), провідним синдромом, що відмічався найчастіше, був гепаторенальний (26; 29,2%). Заслужує на увагу те, що всі випадки Лс з превалюванням гепаторенального синдрому перебігали у жовтяничній формі. У хворих із безжовтяничною формою Лс кількість важких та середньоважких випадків була однаковою – по 10 (43,8%), легкі форми спостерігалися лише у 3 хворих (13,0%). Серед пацієнтів із жовтяничною формою переважав важкий перебіг – 43 (65,1%), середньоважкий спостерігався у 21 (31,8%) хворого, легкий – у 2 (3,0%). За цим розподілом виявлено значущу відмінність від безжовтяничної форми ( $p < 0,05$ , критерій Манн-Вітні).

У хворих із летальним наслідком (2 група), так само як і в 1-й групі, найчастіше хворобу викликала *L. Icterohaemorrhagiae* – 7 хворих (35,0%). Домінуючим у хворих цієї групи був гепаторенальний синдром, прояви якого стали причиною смерті для 10 хворих (50,0%). Жовтянична форма хвороби відзначена у 19 пацієнтів (95,0%) цієї групи.

У хворих обох груп жовтяниця наростала в середньому з 3-го по 5-ий день хвороби паралельно із зменшенням діурезу, яке відбувалось протягом 4–5-го дня хвороби. Збільшення розмірів печінки відзначено у 83 (93,3%) пацієнтів 1-ї групи; серед них найчастіше гепатомегалія відзначалась у хворих із важким перебігом Лс – 52 (58,4%). Серед хворих 2-ї групи збільшення печінки виявлено у 18 випадках (90,0%).

Відомо, що значна частина NO продукується печінкою [12], відповідно зменшений синтез цих сполук можна вважати непрямим ознакою ураження гепатоцитів при Лс. Як видно з табл. 1, суттєве підвищення концентрацій NO<sub>2</sub> у сироватці крові та NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> у цільній крові хворих обох груп спостерігалось вже при госпіталізації. У контрольній групі цей показник був вірогідно меншим ( $p < 0,001$ ). Збільшення концентрації продуктів NO у хворих на Лс підтверджує, що при інфекційних хворобах збільшується залежний від нітроксид-синтетази синтез NO. Цей механізм синтезу NO, в першу чергу, здійснюється купферовськими клітинами та гепатоцитами, роль яких посилюється під впливом високих концентрацій антигенів

вірулентних мікроорганізмів (у нашому випадку – лептоспір) та прозапальних цитокінів у крові [13]. Антимікробні властивості NO дозволяють інтерпретувати підвищений синтез сполук оксиду азоту при Лс як захисну реакцію організму [14]. Гіпернітроксидемія, яку ми виявили у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, віддзеркалює гостроту запального процесу, а також ендотеліальну дисфункцію, що проявляється артеріальною гіпотензією на фоні ендотоксемії – супроводжує важкі випадки Лс, особливо з проявами інфекційно-токсичного шоку [13, 15].

Враховуючи спроможність гепатоцитів синтезувати “надлишкову” кількість NO, підвищені рівні кінцевих продуктів обміну якого і було виявлено при Лс, думати про значній цитоліз клітин печінки недоцільно. З іншого боку, надлишкова гіперпродукція NO призводить до ініціації апоптозу – запрограмованої загибелі гепатоцитів. Слід врахувати, що навіть помірна гіперпродукція NO сприяє вазодилатації, інгібуванню адгезії та агрегації, антитромботичній дії, що у випадку Лс може відігравати суттєву роль в патогенезі гіпокоагуляційної фази тромбогеморагічного синдрому [16].

Частина дослідників вважає, що

вирішальна роль у розвитку жовтяниці при Лс належить надпечінковому компоненту. Так, Г.В. Мельник та Л.І. Жукова, надають першочергове значення м'язовому білку міоглобіну, що вивільняється з м'язів під руйнівною силою лептоспір та в подальшому конкурує з гемоглобіном, займаючи його місце в пігментному обміні [17].

Для перевірки цієї теорії за допомогою хроматографічних тест-систем ми визначали міоглобін у сироватці крові 34 хворих, які одужали та у всіх пацієнтів з летальним наслідком. Позитивні результати тестів на наявність підвищеного рівня міоглобіну в крові отримано у 7 пацієнтів (20,6%) 1-ї групи, та у 2-й групі в 6 хворих (30%;  $p > 0,05$ ), що певним чином підтверджує дані літератури [4].

Очевидним є той факт, що рівень міоглобіну в крові відповідає об'єму м'язової тканини [18]. Враховуючи тропність лептоспіри до м'язів, слід думати, що міоліз був виражений сильніше у хворих із краще сформованим м'язовим каркасом, і власне в них виявлено надпорогове підвищення рівня цього білка. Отже, незаперечно, міоглобін є одним з ініціюючих факторів виникнення жовтяниці при Лс. Проте надавати йому суттєву та од-

Таблиця 1.

**Показники оксиду азоту в пацієнтів досліджуваних груп (M±m)**

Показник	Перша група (n=89)	Друга група (n=20)	Контрольна група (донори крові) (n=30)
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> у крові (ммоль/л)	2,34±0,10 *,**	2,71±0,23**	0,88±0,02
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> у крові (ммоль/л)	3,46±0,16**	3,81±0,45**	1,28±0,01
NO <sub>2</sub> у сироватці (г/л)	0,38±0,02*,**	0,52±0,05**	0,05±0,01

Примітки:

\* – статистично значуща різниця ( $p < 0,01$ ) щодо другої групи за критерієм Манн-Вітні;

\*\* – статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ ) щодо контрольної групи за критерієм Манн-Вітні.



ноосібну роль, як імовірному чиннику розвитку жовтяниці, зокрема її гемолітичного варіанту внаслідок розпаду міоглобіну, ми вважаємо нелогічним, адже лише в третини хворих зафіксовані зміни цього параметра. Ще у 1964 році А.П. Авцин у своєму керівництві з патологічної анатомії вказував на відсутність особливого значення гемолізу в механізмі жовтяниці при Лс [19]. Ці дані підтверджує і те, що в хворих з обох груп переважала пряма фракція білірубину (в середньому в 2,5 рази).

Значно цікавішим виявилось підвищення рівнів креатинкінази (фракції МВ) у 8 (23,5%) пацієнтів, які одужали (1-а група) та 7 (35%) – в 2-й групі, а також рівня тропоніну: відповідно у 4 (11,76%) та 3 (15%) хворих,  $p > 0,05$  (рис.1). Адже при ушкодженні біомембран кардіоміоцитів внутрішньоклітинні ферменти, до яких відноситься креатинкіназа, виходять у позаклітинну рідину. Також у плазмі крові з'являються інші маркери ушкодження клітин, зокрема тропоніни. Їх верифікація свідчить про некротичні зміни серцевого м'яза [20]. Відтак, отримані результати підтверджують тропність лептоспір до серцево-

го м'яза, з наступним його ушкодженням, що в клініці найчастіше проявляється симптомами міокардиту. Варто звернути увагу на те, що частіше підвищення рівнів креатинкінази-МВ та тропоніну було виявлено у хворих групи із летальним завершенням Лс (2-а група).

Нажаль, використання рівнів креатинкінази та тропоніну у крові в якості критеріїв важкості та прогнозу неможливо, оскільки не у всіх пацієнтів, навіть із важким перебігом хвороби, верифікуються надпорогові значення цих параметрів, до того ж у пацієнтів з легким перебігом хвороби інколи відзначається підвищення цих показників. На це вказують у своїх роботах P.S. Silva, F. Mansour-Ghanaei [21,22]. Натомість, за даними W.D. Johnson, за відсутності характерних клінічних симптомів, притаманних Лс, у разі підвищення рівня креатинфосфокінази та помірного підвищення рівнів амінотрансфераз і наявної жовтяниці, думка лікаря має бути скерована насамперед на верифікацію діагнозу Лс [23].

Для кращого розуміння змін, що відбуваються в печінці при Лс, були проведені патоморфологічні дослід-

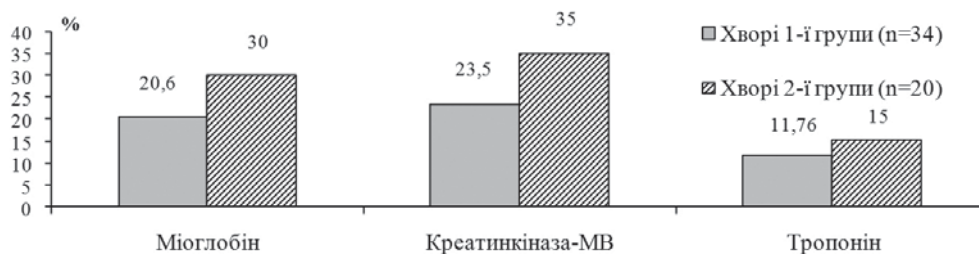


Рисунок 1. Частота виявлення надпорогових значень міоглобіну, креатинкінази (фракції МВ), тропоніну в сироватці хворих 1-ї та 2-ї груп,  $p > 0,05$  (якісний метод).

дження [24, 25]. У пацієнтів, які померли від Лс, проводилося автопсійне дослідження печінки (9 хворих) з детальним гістологічним вивченням матеріалу, а в тих, хворих, які одужали, – пункційна біопсія печінки (4 пацієнти). Також ми провели ретроспективний аналіз патоморфологічних досліджень у 92 пацієнтів, які померли від Лс у Львівській обласній клінічній інфекційній лікарні протягом 15-и років.

Так, в печінці померлих від Лс спостерігались набряк строми, деформація та фрагментація балок з вогнищевою дисконкомплексцією гепатоцитів – 55% випадків, в центроцесточковій зоні спостерігалась збільшена кількість двоядерних клітин – 78%, перипортально розміщувався змішано-клітинний інфільтрат з переважанням лімфоцитів і помірний склероз – 33%; гепатоцити інтрацесточкової зони мали ознаки жирової дистрофії – 33%, дрібні скупчення некротичного детриту, оточені незначним інфільтратом, відзначені в 44% пацієнтів. Крім того, виявлені прояви інтрацесточкового білірубіностазу – 89% та інтракапілярного холестазу – 67% випадків.

У біоптатах печінки хворих на Лс, які одужали, виявлені подібні морфологічні зміни, але дисконкомплекса-

ція гепатоцитів та фрагментація були менш розвинуті – 2 (50%) випадки, дистрофічні зміни знайдені лише в поодиноких гепатоцитах – 1 (25%), некроз печінкових клітин у вигляді поодиноких дрібних вогнищ – у 1 (25%), інфільтрат, переважно лімфоцитарний, знайдено в перипортальній та центральній частинах часточок – 3 (75%). Натомість у всіх прижиттєвих дослідженнях виявлені розвинуті прояви інтрацесточкового білірубіностазу та інтракапілярного холестазу, незважаючи на те, що рівень білірубінемії на момент проведення біопсії був у десятки разів нижчим, ніж у хворих, які померли (фото 2).

Вивчення історій хвороб та поствітальних патоморфологічних заключень щодо глибини змін у печінці серед пацієнтів, які померли від Лс, відображено в таблиці 2. Наведені дані чітко віддзеркалюють, що інтракапілярний холестаз та інтрацесточковий білірубіностаз у печінці спостерігались майже у всіх пацієнтів групи із летальним завершенням Лс (97,80%). Також важливе місце посідали дистрофічні зміни гепатоцитів (63,04%) та зміни балкової структури (59,78%). Лише у 43,47% хворих відзначено вогнищеві некрози та у 32,60% – запальні зміни печінкової тканини.

Таблиця 2.

**Частота виявлення патоморфологічних змін у печінці померлих хворих**

Патоморфологічні знахідки в печінці	Кількість хворих (n=92)	
	Абсолютне число	%
Дисконкомплексія печінкових балок	55	59,78
Паренхіматозна жирова дистрофія гепатоцитів	58	63,04
Вогнищеві некрози гепатоцитів	40	43,47
Запальна інфільтрація портальних трактів	30	32,60
Інтрацесточковий білірубіностаз та інтракапілярний холестаз	90	97,80

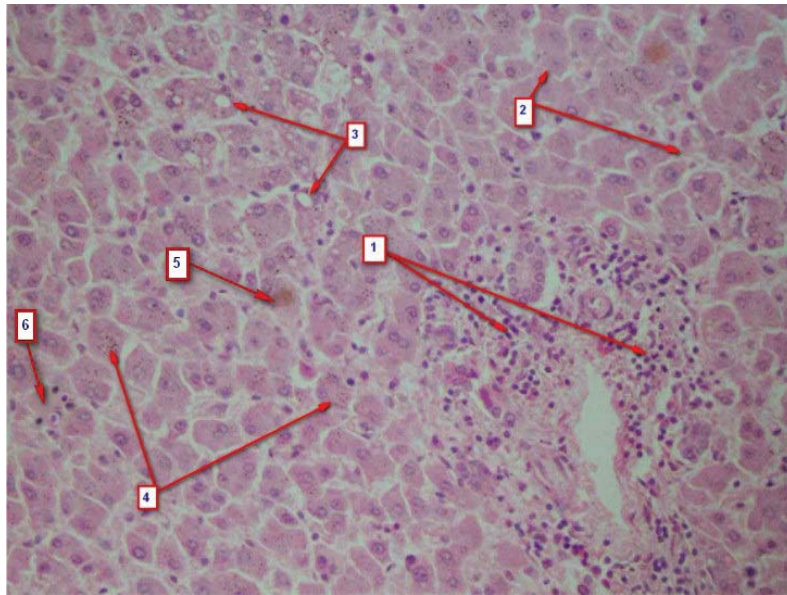


Фото 1. Мікрофотографія печінки пацієнта М., який помер від Лс (аутопсія), забарвлення гематоксилін-еозином,  $\times 20$

Примітки: 1. Перипортально – змішаноклітинний інфільтрат. 2. Деформація та фрагментація балок з вогнищевою дисконкомплексцією гепатоцитів. 3. Центрочасточково – паренхіматозно-дрібновакуольна дистрофія гепатоцитів. 4. Інтрацелюлярний білірубіностаз. 5. Інтракапілярний холестаз. 6. Дрібні скупчення некротичного детриту.

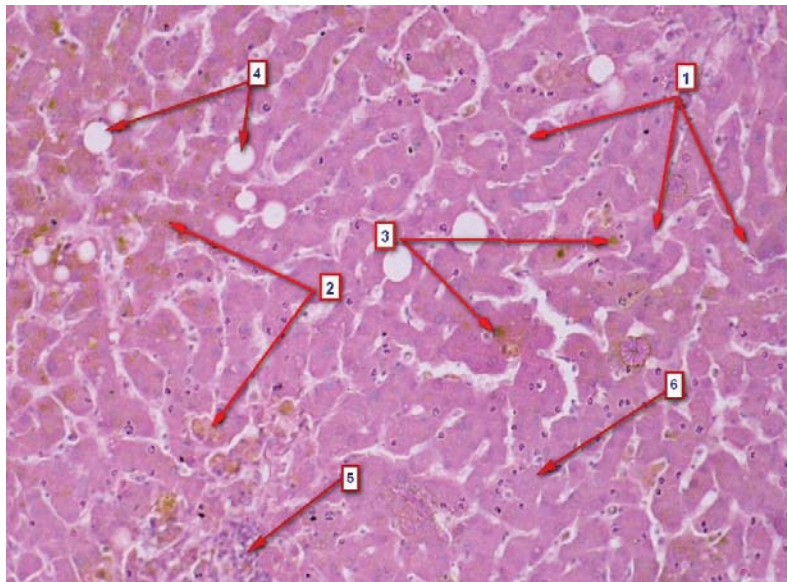


Фото 2. Біоптат печінки хворого на Лс (забарвлення гематоксилін-еозином,  $\times 20$ )

Примітки: 1. Дисконкомплексія гепатоцитів та фрагментація балок. 2. Інтрацелюлярний білірубіностаз. 3. Капілярний холестаз. 4. Великовакуольна дистрофія поодиноких гепатоцитів. 5. Некроз гепатоцитів у вигляді одиничних дрібних вогнищ. 6. Змішаноклітинний запальний інфільтрат.

**Висновки.** Отже, підсумувавши наведені факти, можна стверджувати, що паренхіматозний компонент у патогенезі виникнення жовтяниці при Лс присутній лише частково. Підтвердженням цілості та адекватного функціонування гепатоцитів є підвищений синтез азотистих сполук (NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>- та NO<sub>3</sub>-) у відповідь на проникнення в організм людини лептоспір. Враховуючи, що наявність хоча би 20% функціонуючої паренхіми печінки дозволяє компенсувати функцію всього органа, зрозумілим стає отримання нами таких результатів. Це підтверджує достатньо повноцінне функціонування печінки та доброякісний перебіг жовтяниці при Лс [90, 131, 173]. Морфологічні зміни в печінкових часточках при лептоспірозі проявляються дисконкомплексцією гепатоцитів з ознаками холестазу, вогнищевим некрозом гепатоцитів, що в поєднанні з підвищеними рівнями міоглобіну, тропоніну та креатинінази у крові свідчить про змішаний генез жовтяниці.

#### Література

1. Клинико-морфологическая характеристика иктерогеморрагического лептоспироза / Ю.Л. Перов, А.Л. Ходасевич, Л.С. Ходасевич, А.Н. Воротынец // Архив патологии – 2007. – №6. – С. 17-21.
2. Аналіз санітарно-епідеміологічної ситуації у Львівській області та показники діяльності держсанепідслужби за 2002-2007 роки / М.В. Урбанович, О.М. Когут, М.О. Лозинська та ін. – Львів : Державна санітарно-епідеміологічна служба Львівської області. – 2008. – 207 с.
3. Анисимова Ю.Н. Клинико-морфологическая характеристика летальных исходов при лептоспирозе / Анисимова Ю.Н., Матяш В.И. // Сучасні інфекції. – 2000. – №2. – С. 64-66.
4. Мельник Г.В. Особенности поражения печени при лептоспирозе / Мельник Г.В., Жукова Л.И. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – №3. – С. 41-44.
5. Leptospirosis : Information list / Matthew R. Jezior, M.D., Staff Physician, Department of Internal Medicine, Madigan Army Medical Centre. – Madigan. – 2001. – 14 p.
6. Клініка, діагностика та лікування лептоспірозу : метод. рекомен. / [М.А. Андрейчин, Н.А. Васильева, Р.М. Дегтярьова та ін.]. – К., 2000 – 25 с.
7. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids / Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. et al. // Anal. Biochem. – 1982. – Vol.126, №1. – P. 131-138.
8. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. Боровиков В.П. – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / Реброва О.Ю. – Москва, 2003. – 305 с.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. / Гланц С.; пер. с англ. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
11. Клинические особенности и современная лабораторная диагностика лептоспироза серогруппы Grippityphosa / Т.Н. Пантюхова, Л.С. Карань, В.П. Чуланов и др. // Терапевтический архив. – 2006. – №11. – С. 44-48.
12. Близнацова Г.Н. Влияние L-аргинина и ингибиторов NO-синтазы на образование оксида азота и нитрозотиолов при токсическом повреждении печени / Близнацова Г.Н., Артемьева С.С., Рецкий М.И. // Биомедицинская химия. – 2005. – Т.51, №6. – С. 656-661.

13. Роль оксида азота в розвитку острої судинистої недостаточності при сальмонеллезі / Ратникова Л.И., Елисеєв В.А., Виговський О.А. і др. // Епідеміологія і інфекційні захворювання. – 2003. – №4. – С. 26-28.
14. Покровський В.И. Оксид азота, його фізіологічні та патофізіологічні властивості / Покровський В.И., Виноградов Н.А. // Терапевтичний архів. – 2005. – №1. – С. 82-87.
15. Авдеева М.Г. Клінічне значення активності синтази оксида азота у хворих на лептоспіроз / Авдеева М.Г., Бондаренко І.Н., Передирій І.Р. // Клінічна лабораторна діагностика. – 2008. – №1. – С. 40-43.
16. Драпкина О.М. Оксид азота і серцева недостаточність / Драпкина О.М., Івашкін В.Т. // Терапевтичний архів. – 2005. – №11. – С. 62-68.
17. Мельник Г.В. Клініко-патогенетична роль міоглобіна при лептоспірозі / Мельник Г.В., Жукова Л.И. // Клінічна лабораторна діагностика. – 2004. – №6. – С. 25-27.
18. Камышников В.С. Клінічні лабораторні тести від А до Я і їх діагностичні профілі. / Камышников В.С. – М.: МЕДпресс-інформ, 2007. – 313 с.
19. Авцын А.П. Руководство по патологічній анатомії / Авцын А.П., Движков П.П., Струков А.Н. – Л.: Медицина, 1964. – 350 с.
20. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія / Тарасенко Л.М., Непорада К.С., Григоренко В.К. – Вінниця, 2007. – 379 с.
21. Severe acute renal failure in a child: a rare complication of anicteric leptospirosis / Silva P.S., Lipinski R.W., Magalhães R.P. et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol.22, №11. – P. 1971-1974.
22. Leptospirosis in Guilan, a northern province of Iran: assessment of the clinical presentation of 74 cases / Mansour-Ghanaei F., Sarshad A., Fallah M.S. [et al.] // *M. Med. Sci. Monit.* – 2005. – Vol.11, №5. – P. 219-223.
23. Johnson WD Jr. Serum creatine phosphokinase in leptospirosis / Johnson WD Jr., Silva I.C., Rocha H. // *JAMA.* – 1975. – Vol.233, №9. – P. 981-982.
24. Лептоспіроз та хронічна НСВ-інфекція: клініко-морфологічні аспекти ураження печінки / Ю.В. Бісярін, О.О. Зубач, І.О. Кіселик, Л.Ю. Шевченко // Інфекційні захворювання. – 2008. – №2. – С. 10-13.
25. Патогенез жовтяниці при лептоспірозі / Бісярін Ю.В., Зубач О.О., Кіселик І.О., Шевченко Л.Ю. // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму асоціації інфекціоністів “Хвороби печінки в практиці інфекціоніста”: тези доп. – Донецьк, 2007. – С. 50-51.

**МОРФОТЕСТ – ОРИЕНТИРОВОЧНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

В.П. Малий<sup>1</sup>, М.Л. Чуйков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования.

<sup>2</sup>Харьковский городской центр по оказанию медицинской помощи больным ХГС.

*Ключевые слова:* хронический гепатит С, биохимические показатели крови, фиброз, морфотест.

**МОРФОТЕСТ – ОРИЄНТОВНИЙ ПОКАЗНИК ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

В.П. Малий, М.Л. Чуйков

Обстежено 200 хворих на хронічний гепатит С віком 20-64 роки. Виділено три групи пацієнтів: гепатит/гепатоз, фіброз та цироз печінки. У всіх хворих визначались основні біохімічні показники печінки та білкові фракції крові. Закономірність змін середніх біохімічних показників крові, що була виявлена в обстежених хворих, стала підґрунтям до математичного підрахунку та встановлення диференційного інтегрального показника морфологічних змін у печінці – морфотесту. Останнім в числовому вимірі є середній алгоритм відношення біохімічних тестів крові хворого між собою та до нормальних показників в їх максимальному значенні.

*Ключові слова:* хронічний гепатит С, біохімічні показники крові, фіброз, морфотест.

**MORFOTEST – INDEX ORIENTATION THE FIBROSIS OF LIVER IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C**

V.P. Malyi, M.L. Chuykov

The study involved 200 patients with chronic hepatitis C aged 20-64. Three groups of patients: hepatitis/hepatosis, fibrosis and cirrhosis. All patients were determined by basic biochemical tests of liver and protein fractions of blood. The observed pattern of changes in average blood biochemical parameters in the examined patients gave grounds to mathematical calculation and establish differential integral indicator of the morphological changes in the liver - Morfotest. The latest in a numeric measurement is the average algorithm Relations biochemical tests the patient's blood between himself and to normal at their maximum value.

*Keywords:* chronic hepatitis C, blood biochemistry, fibrosis, morfotest.

**Вступление.** Вопросы ранней диагностики и своевременного лечения хронического вирусного гепатита С (ХГС) чрезвычайно актуальны, поскольку без противовирусной терапии заболевание приводит к быстрой утрате трудоспособности пациентов и переходит в терминальную стадию цирроза или рака печени. Однако дорогостоящая специфическая терапия не только не даёт достоверных критериев эффективности излечения, но и достаточно агрессивна [1, 2]. Согласно проведенным исследованиям [3] при мостовидном фиброзе и циррозе печени существенного прогресса в лечении противовирусными препаратами у больных ХГС не достигнуто. А в связи с развитием тяжёлых побочных эффектов около 10% больных вынуждены досрочно прекратить начатую противовирусную терапию [4–6]. По этой причине на сегодняшний день нет и единого мнения о том, оправдано ли противовирусное лечение ХГС при нормальных показателях АлАТ, когда при незначительных изменениях в печени прогрессирование инфекционного процесса маловероятно, а риск осложнений от терапии превосходит ожидаемую от неё пользу [7 – 9]. В этой связи эксперты Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) в 2004 году предложили назначать противовирусные препараты при ХГС только пациентам с максимальным риском прогрессирования цирроза (F=2-3 по классификации METAVIR). Таким образом, единственным аргументом, позволяющим принять верное решение о це-

лесообразности назначения противовирусных препаратов при ХГС, является определение у больного степени фиброза печени.

Золотым стандартом в определении морфологических изменений в печени, позволяющим уточнить стадию и активность процесса, является биопсия. Однако в последние годы, как подчёркивалось в ходе III Парижской конференции, многочисленные противопоказания и осложнения биопсии существенно ограничивают проведение этой процедуры у большинства пациентов [10]. Кроме того, высокая изменчивость выборки пункционного материала при биопсии не отражает реальной гистологической картины печени, которую можно получить лишь при исследовании всего органа в целом. В этой связи всё чаще высказываются предположения о том, что биопсию печени не следует считать обязательным методом исследования при ХГС, особенно у больных с 2 и 3 генотипом вируса и при клинических признаках цирроза [11].

Как альтернатива биопсии в медицинской практике для оценки фиброза печени в последние годы используются неинвазивные методы – фиброскан и фибротест. Однако и у них есть свои недостатки – первый плохо воспроизводит транзиторную эластографию у пациентов с повышенным индексом массы тела [12], а второй не даёт информации о прогрессии фиброза, подтверждая лишь крайние стадии морфологических изменений в печени. Кроме того, оба метода достаточно дорогостоящие.

Выполнение их связано с дополнительными финансовыми затратами на доступ к специальным диагностическим центрам, что наряду с высокой себестоимостью противовирусной терапии постоянно приходится учитывать при лечении больных с ХГС. Всё это вынуждает клиницистов и практических врачей искать новые пути в диагностике и лечении ХГС.

Нами разработан упрощённый неинвазивный тест для одномоментного определения степени фиброза печени у больных ХГС, позволяющий проведение исследования практически в любой поликлинике или соматическом стационаре. В основе теста лежит интегральный показатель билирубина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) и белковых фракций крови. Безусловно, показатели эти слабо коррелируют с гистологической картиной и ни один из них, сам по себе, не может быть достоверным свидетельством фиброза. Кроме того, всегда следует учитывать значительную вариабельность АлАТ при обострении ХГС и правильно оценивать показатели ЩФ, поскольку у 95% таких больных регистрируется хронический холецистит с внутрипечёночным холестазом [13,14]. Однако по мере развития у больных цирроза и появления структурно-функциональных нарушений печени эти показатели претерпевают существенные изменения, косвенно отражая морфологические изменения в печени.

**Материалы и методы исследований.** Исследования проводили в клинике кафедры инфекционных болезней Харьковской медицинской академии последипломного обучения на базе областной клинической инфекционной больницы и в Харьковском городском специализированном центре по оказанию медицинской помощи больным хроническим вирусным гепатитом С. Обследовано 200 больных в возрасте 20-64 лет (102 мужчины и 98 женщин). Диагноз ХГС установлен на основании выявления в крови пациентов РНК HCV как минимум в течение 6 месяцев и положительных анти-HCVcor/NS3,4,5. У всех больных в сыворотке крови определялись билирубин, АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ и белковые фракции. Результаты исследований анализировали с помощью методов описательной статистики с использованием пакета программ Excel (данные приведены в виде  $M \pm m$ ). Вероятность расхождения абсолютных величин оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента. Значимым считали полученные результаты при  $P < 0,05-0,001$ .

**Результаты исследований и их обсуждение.** Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1. Выделено три группы пациентов с максимально документированными биохимическими показателями крови. В первой группе наблюдалось 140 больных ХГС в фазе обострения. Вторая группа состояла из 30 больных с фиброзом печени: 17 – подтверждено методом фибротест или фиброскан и 13 – методом УЗИ или КТ (уплотнение паренхимы



печени с повышением эхогенности до 12–14 градаций, периваскулярная инфильтрация ствола и ветвей воротной вены с фиброзными тяжами, спленомегалия). В третью группу вошли 30 больных с циррозом печени (класс А и В по Чайлд-Пью). В реестр не были включены больные с выраженной сопутствующей воспалительной патологией, признаками гемолиза и механического холестаза.

При анализе средних биохимических показателей крови у больных первой группы установлены только повышение активности АлАТ в 1,5 раза и тенденция к повышению активности АсАТ, что указывало на обострение ХГС с нарастанием альтеративных процессов в печени. Остальные показатели не превышали нормальных величин. Во второй группе отмечено статистически достоверное ( $P < 0,001$ ) повышение активности всех ферментов печени по сравнению с первой группой и тен-

денция к повышению концентрации билирубина и гамма-глобулинов при  $P > 0,05$ . У больных с циррозом печени наряду с дальнейшим повышением активности АлАТ, АсАТ, ЩФ (при  $P < 0,001$ ) и тенденцией к повышению ГГТП статистически достоверно ( $P < 0,001$ ) увеличивались показатели билирубина, гамма-глобулинов и снижались содержание альбуминов в крови. Средние значения альфа-1,2 и бета-глобулинов статистически не отличались во всех группах.

Обнаруженные в трёх группах больных ХГС статистически закономерные изменения средних биохимических показателей крови свидетельствуют о прогрессивном их ухудшении по мере развития фиброза и цирроза печени. Это дало основание провести математический расчёт полученных результатов и установить в каждой группе пациентов интегральный показатель, который мы обозначили как «морфотест»

Таблица 1.

**Биохимические показатели крови у больных ХГС**

Категория больных	Морфотест	Кол. набл.	Билирубин	АлАТ	АсАТ	ЩФ	ГГТП	Альбумины	Гамма-глобулины
Контроль показат.			8,5-25,5	10-42	8-37	42-115	10-55	56-66	13-20
	$M \pm m$		$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Гепатит/гепатоз	$0,66 \pm 0,02$	140	$18 \pm 0,9$	$68 \pm 5,8$	$43 \pm 3,9$	$106 \pm 5,1$	$38 \pm 2,3$	$59 \pm 0,4$	$19 \pm 0,5$
$P^*$	$< 0,001$		$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$> 0,05$
Фиброз печени	$1,16 \pm 0,08$	30	$20 \pm 1,6$	$83 \pm 12,3$	$66 \pm 8,9$	$133 \pm 13,1$	$117 \pm 8,1$	$58 \pm 1,2$	$21 \pm 0,8$
$P^*$	$< 0,05$		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$
Цирроз печени	$1,65 \pm 0,64$	30	$47 \pm 12,7$	$106 \pm 8,9$	$98 \pm 7,7$	$218 \pm 19,4$	$124 \pm 9,2$	$45 \pm 1,8$	$32 \pm 1,8$

$P^*$  - достоверность различия между показателями в группах больных

Последний в числовом измерении представляет собой усреднённый алгоритм отношений показателей крови больного к показателям нормы в их максимальном значении и между собой.

Морфотест = (A+B+C+D+E) : 5,

где:

A = билир.: N(мх);

B = ГГТП: N(мх);

C = ЩФ: N(мх);

D = АсАТ: АлАТ;

E =  $\gamma$ -глоб.: альбум.

Вычисленные таким образом средние значения морфотеста в группе больных с фиброзом ( $1,16 \pm 0,08$ ) статистически достоверно ( $P < 0,001$ ) превышали таковые у больных первой группы ( $0,66 \pm 0,02$ ) и были ниже ( $P < 0,05$ ) средних показателей морфотеста ( $1,65 \pm 0,74$ ) у пациентов с циррозом печени.

Морфотест апробирован в клинике при комбинированной противовирусной терапии больных ХГС с документально подтверждённым фиброзом (фибротест или фиброскан) и циррозом печени. Начальные его показатели у пациентов с фиброзом колебались от 0,89 (при F=0–1) до 1,46 (при F=3), а у больных с циррозом печени – в пределах 1,10–2,54. У 16 приверженных к терапии больных ХГС морфотест определяли в динамике – до и после терапии пегинтроном в сочетании с ребетолом в течение 24–48 недель. После проведенного курса лечения при достижении полной первичной ремиссии

(согласно критериям EUROHEP) у 10 пациентов без признаков фиброза печени показатели морфотеста имели тенденцию к уменьшению. У 4-х больных с F=1–2 отмечено снижение морфотеста на 0,41– 0,55 порядка, а у 2-х пациентов с F=3 его показатели оставались на уровне исходных величин.

Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее это положение.

*Пациентка Б., 54 года, поступила в клинику в мае 2008 года с жалобами на тяжесть в правом подреберье, временами немотивированную слабость. Считает себя больной около 3 лет. Диагноз хронического гепатита С установлен в 2006 году. Периодически лечилась гепатопротекторами. В анамнезе оперативное вмешательство в 1992 году по поводу кишечной непроходимости. При поступлении состояние удовлетворительное. Вес 67 кг. Кожные покровы и склеры обычной окраски. Со стороны сердца и лёгких изменений не выявлено. АД – 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Размеры печени (по Курлову) 14 x 13 x 13 см. Селезёнка не пальпируется. Эр. –  $4,4 \times 10^{12}/л$ , Hb – 134 г/л, Тр.– $170 \times 10^9/л$ , Л –  $4,6 \times 10^9/л$ , Э – 2, П – 4, С – 49, Лф – 39, М – 6, СОЭ – 4 мм/ч. Сахар крови – 4,5 мМ/л; креатини – 0,08 мМ/л; бил. – 83(38+45) мкМ/л, АлАТ – 62 ЕД/л, АсАТ – 57 ЕД/л, ГГТП – 55 ЕД/л, ЩФ – 136 ЕД/л; ТТГ – 1,1 МЕ/мл, АнТГ – 3,7 МЕ/мл, АНА – 0,34 МЕ/мл; альбумины – 60%,  $\gamma$ -глобулины –*

14 %; РНК HCV –  $3,2 \times 10^5$  МЕ/мл, генотип-1в, анти-HCVcore/NS3-4-5-1,12/1,98-1,07-1,13; МРП – отр.; HbsAg не выявлен, анти-ВИЧ также не выявлены. УЗИ: печень +1,5 см., угол тупой, паренхима гомогенная, повышенной эхогенности, мелкозернистая, сосудистый рисунок усилен до 2 порядка, в. Portae – 1,1 см, селезёнка – 11x5,5 см.; Фибро-Тест=F-1. Д-3: Хронический гепатит С, генотип 1в, низкий уровень репликации с минимальной активностью, фиброз, фаза обострения. Сопутствующая патология: Хронический холецистит, М.К.Б., дисметаболическая кардиомиопатия.

23.05.08. начата комбинированная противовирусная терапия: пегинтрон 100 мкг/нед. + ребетол 1000 мг/сут. Исходный показатель морфотеста=1,11. В процессе лечения достигнут РВО. В связи с уменьшением веса больной с 06.06.08. была снижена доза пегинтрона до 80 мкг/нед и ребетола до 800 мг/сут. К концу лечения (45 неделя) у пациентки отмечена панцитопения (Эр.= $2,7 \times 10^{12}$ /л, Л= $2,1 \times 10^9$ /л, Тр.= $78 \times 10^9$ /л). Терапия закончена в 48 недель. По критериям EUROHEP достигнута первичная вирусологическая, биохимическая и морфологическая ремиссии (РНК HCV не выявлена; бил.–36,6 мкМ/л, АЛТ–16 ЕД/л, АсАТ–14 ЕД/л, ГГТП – 9 ЕД/л, ЩФ – 80 ЕД/л; альбумины – 62%, г-глобулины – 20%; морфотест=0,71).

Таким образом, стандартный перечень биохимических показателей крови, которые в клинической прак-

тике обычно определяют для диагностики хронических гепатитов, позволяет быстро и без дополнительных финансовых затрат установить у больного наличие или отсутствие фиброза печени и принять верное решение о целесообразности назначения противовирусных препаратов.

#### Рекомендации:

1. Морфотест не следует использовать у больных острым вирусным гепатитом, в связи с высокими показателями у них цитолиза гепатоцитов, а также у пациентов с механическим холестазом.

2. Для правильного выполнения морфотеста следует определять все предложенные биохимические показатели. Пациент должен сдавать кровь натощак.

3. В случае несоответствия между показателями морфотеста и показателями фиброза по другим методам необходим тщательный пересмотр установленного диагноза и повторное определение теста. Причинами несоответствия могут быть как ошибки в биопсии (при которой существует 33% вариабельности для одной стадии фиброза), так и ошибки в показаниях других неинвазивных тестов

#### Выводы:

1. Морфотест в цифровом значении 1,00 – 1,50 является достаточно информативным показателем фиброза печени в пределах F1 – F3, согласно общепринятой международной классификации METAVIR.

2. Как и другие неинвазивные тесты он полезен в основном для опре-

деления наличия или отсутствия фиброза печени при установлении диагноза и планировании противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С.

3. Основным преимуществом морфотеста перед биопсией и други-

ми неинвазивными методами определения фиброза является упрощенная процедура получения материала для анализа и способа интерпретации полученных данных, отсутствие риска осложнений, а также материальная сторона вопроса.

### Література

1. Вовк А.Д., Соляник І.В., Шамугян Б.К. Патогенетичні аспекти застосування комплексних антигомотоксичних препаратів при вірусних гепатитах // Клін. імунол. алергол. інфектол. -2006. - №2(03). - С. 78-82.
2. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени // Сучасні інфекції. - 2007. - №4. - С.4-9.
3. Chang K.M., Rehermann B., McHutchison J.G. et al. Immunological significance of cytotoxic T lymphocyte epitope variants in patients chronically infected by the hepatitis C virus // J. Clin. Invest. -1997. - Vol. 100. - P. 2376 - 2385.
4. Дегтярєва І., Осьодло Г., Скрипник І. Оптимізація лікування в гепатології // Ліки України. - 2005. - № 6. - С.57.
5. Geng-Tao Lui, Yan Li, Huai Ling Wei et al. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicycljl: A pre-clinical study // World J. Gastroenterol. -2005.-Vol.11 (5).-P.665-671.
6. Yao G.B., Xu D.S., Lan P. Efficacy and safety of Bicyclol in treatment of 2200 chronic viral hepatitis // Clin.J.New Drug Clin.Rem. - 2005. - Vol.24. - P.421-425.
7. Chen M., Sallberg M., Sonnerborg A. et al. Human and murine antibody recognition is focused on the ATP / helicase, but not the protease domain of the hepatitis C virus nonstructural 3 protein // Hepatology. - 1998. - Vol. 28. - P. 219-224.
8. Stamp M.B., Catucci P., Rossol S. et al. Hepatitis C virus (HCV) specific immune response in anti-HCV positive patients without hepatitis C viraemia // Gut. -1999. -Vol. 44. - P. 424-429.
9. Habersetzer E. Fournillier A. Dubuisson J. et al. Characterization of human monoclonal antibodies specific to the hepatitis C virus glycoprotein E2 with in vitro binding neutralization properties // Virology. -1998. - Vol. 249. - P. 32-41.
10. Харченко Н.В. Актуальные проблемы гастроэнтерологии: перспективы и пути преодоления // Здоров'я України. - 2009. - № 6 (211). - С.33.
11. Poynard T. et al. Overview of diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (Fibro Test, HCVFibroSure) and necrosis (Acti Test) in patients with chronic hepatitis C. - Comparative Hepatology. - 2004. - Vol.3. - P. 8.
12. Fraguelli M., Rigamonti C., Casazza G. et al. Reproducibility of transient elastography in evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease // Falk Gastro Review J. - 2008.- N.1.- P.25.
13. Оцінка ефективності імунотерапії при лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С / В.М. Фролов, Г.В. Змигзова, Я.А. Соцька, М.О. Пересадин // Матер. V міжнар. наук.-метод. конф. "Соціум і особистість". - Луганськ, 2008. - С. 132-139.
14. Соцька А.Я. Клінічні особливості хронічного некалькульозного холециститу, сполученого з хронічним вірусним гепатитом С з низьким ступенем активності, на тлі ВІДС // Укр. мед. альманах. - 2007. - №6. - С. 151-153.

## ШКОЛА ГЕПАТОЛОГІВ

### «ПРОГРАММА ПОСТОЯННОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ GUIDE»

#### ЧЕТВЕРТАЯ СЕССИЯ

Журнал «Гепатологія» продолжает информировать своих читателей о функционировании «Программы постоянного медицинского образования GUIDE (reGintron continUous medical eDucation programmE)». Напомним, что организатором программы является компания MSD. Цель программы – распространение научной информации среди специалистов в области здравоохранения посредством организации ряда последовательных образовательных мероприятий (сессий). Программа GUIDE посвящена парентеральным вирусным гепатитам с фокусом на углубленное изучение современных методов терапии и ведения пациентов.

Первая сессия GUIDE была посвящена базовым проблемам гепатологии; заседания второго цикла – вопросам современного лечения хронического гепатита С и врачебной тактике ведения больных; третья сессия GUIDE не была тематической, а посвящалась отдельным, наиболее важным вопросам гепатологии. Построение занятий стало уже традиционным: после нескольких прочитанных лекций в меньших группах лекторы проводят практические занятия, приближенные к темам докладов.

Четвертая сессия GUIDE проводилась с 30 сентября по 2 октября 2010 в Крыму. Особенностью мероприятия было то, что оно состояло из двух частей: 30 сентября 2010 года участникам программы была предоставлена возможность присутствовать на заседании секции гастроэнтерологии и гепатологии, в рамках научно-практической конференции "Интегральные вопросы внутренней медицины" в гостинице "Москва", в Симферополе.

Следующим образовательным мероприятием была непосредственно сессия GUIDE. Более 60 врачей со всех регионов Украины комфортно разместились в отеле "Пальмира Палас", в парковой зоне курортного поселка Курпаты, в 10 км от Ялты.

Осеннюю сессию программы постоянного медицинского образования открыл глава представительства MSD Украина Ильдар Сейтягьяев. В выступлении представлены видение и миссия компании MSD, образовавшейся после слияния компаний Merck Sharp & Dohme и Schering Plough. Новая компания является мировым лидером здравоохранения и предлагает инновационные решения в разработке вакцин, биологических препаратов, лекарственных средств и

ветеринарии. Компания инвестирует в научно-исследовательскую деятельность более 20% годовой прибыли.

Одним из приоритетных направлений развития новой компании MSD являются средства для лечения и диагностики вирусного гепатита С. В этой области компания имеет богатый опыт разработок, таких как создание первого в мире рекомбинантного интерферона альфа (Интрон А), разработка комбинированной терапии гепатита С Интроном А и рибавирином (Ребетол), создание первого пегилированного интерферона альфа (ПегИнтрон) и разработка на его основе комбинированной терапии с Ребетолом, что позволило значительно улучшить результаты лечения вирусного гепатита С. В результате исследований, проводившихся компанией, был обнаружен полиморфизм гена интерлейкина 28В, имеющий большое прогностическое значение в отношении результатов терапии и использующийся в данное время как один из наиболее значимых предикторов достижения УВО. Уже в ближайшем будущем в клинической практике будет доступен первый ингибитор протезы вируса гепатита С, разработанный компанией MSD – боцепревир. Тройная терапия с использованием ПегИнтрона, Ребетола и боцепревира, согласно данным исследований III фазы, позволяет вдвое улучшить результаты лечения пациентов с хроническим гепатитом С, как впервые получающих терапию, так и пациентов с неуспешным предыдущим лечением.

В Украине компания MSD рабо-

тует для того, чтобы сделать доступными достижения мировой медицинской науки для украинских врачей и пациентов, реализуя комплексные программы в нескольких ключевых направлениях. С целью повышения доступности терапии для пациентов с вирусным гепатитом С компания MSD снизила курсовую стоимость лечения более чем на 30%. В сотрудничестве с всеукраинской общественной организацией «Остановим гепатит», ведущими украинскими специалистами в области гепатологии и представителями министерства здравоохранения было проведено несколько кампаний по повышению осведомленности населения о проблеме вирусных гепатитов. Важность и значимость проблемы вирусных гепатитов была признана на уровне государства. В МОЗ Украины в 2010 году была создана рабочая группа по проблеме вирусных гепатитов, которой был разработан и представлен для общественного обсуждения проект концепции государственной целевой программы по профилактике, диагностике и лечению вирусных гепатитов до 2016 года. Компания MSD выражает готовность поддерживать проекты, направленные на борьбу с опасными и социально значимыми заболеваниями, и поддерживает постоянный диалог с правительством, специалистами в сфере здравоохранения и общественными организациями.

Придерживаясь политики распространения медицинских знаний, компания MSD спонсирует участие отечественных специалистов в меж-

дународных конгрессах, посвященных проблемам гепатологии, а также обеспечивает обмен знаниями и опытом между ведущими отечественными и зарубежными специалистами и практическими врачами в рамках программы постоянного медицинского образования ADVANCE/GUIDE.

Первую лекцию на тему «**Коррекция нежелательных явлений интерферонотерапии**» прочел **В.С. Топольницкий** (кафедра фтизиатрии и инфекционных заболеваний Киевского медицинского института украинской ассоциации народной медицины). Докладчик предложил воспользоваться классификацией нежелательных эффектов терапии интерфероном-α по частоте и тяжести: частые (>20%) – нетя-

желые побочные эффекты, не требующие изменения терапии; нечастые (<10%) – побочные эффекты, которые могут потребовать снижения дозы и/или отмены лечения; редкие тяжелые (<1%) или опасные для жизни (<0,1%), – требующие отмены лечения; и необратимые (очень редкие) побочные эффекты [Dusheiko G, 1997]. Клиническая классификация нежелательных эффектов применения рибавирина включала гемолитическую анемию, тошноту, кожную сыпь, зуд, диарею, бессонницу, одышку, кашель, тератогенные и эмбриотоксические эффекты [Lai M.Y. et al., 1996].

Коррекция частых побочных эффектов противовирусной терапии (ПВТ) сведена в табл. 1.

Особое внимание В.С. Тополь-

Таблица 1.

**Коррекция некоторых побочных эффектов**

Побочные эффекты	Препараты для коррекции
Кашель	гидратация организма (прием не менее 2 л жидкости в сутки), корень солодки (глицирризин), чабрец
Выпадение волос, алопеция	цинк- или миноксидил-содержащие средства для укрепления волос (Фридерм)
Общая слабость (астенический синдром)	физическая активность, увеличение объема принимаемой жидкости
Бессонница	тетрациклические антидепрессанты (Леривон, Ремерон)
Гриппоподобный синдром	Парацетамол
Миалгии, артралгии	НПВП
Головная боль	увеличение приема жидкости лечение анемии
Кожный зуд и сыпь, раздражение в местах инъекций	местные НПВП-средства (Дипросалик) цинк-содержащие мази кортикостероидные мази смена места введения препарата
Тошнота	Прием рибавирина вместе с едой Метоклопрамид, домперидон Ондансетрон, трописетрон

ницкий уделил проблеме анемии при противовирусной терапии ХГС. Снижение уровня гемоглобина ниже 100 г/л наблюдается в 10-30% случаев. В основе механизмов ее развития лежат рибавирин-индуцированный дозозависимый гемолиз и миелосупрессивное влияние Пег-ИНФ- $\alpha$ . Клинически это проявляется усилением астении, появлением или углублением депрессии, дыхательной недостаточностью, риском обострения сердечно-сосудистых заболеваний, ишемией головного мозга. Снижение дозы рибавирина нежелательно до 12 недели лечения, поэтому при развитии анемии на фоне противовирусной терапии широко применяется эритропоэтин- $\alpha$  в дозе 30-100 МЕ/кг 3 р/нед; применяется также дарбепоэтин, препарат подобный по своей структуре и действию эритропоэтину.

На рис. 1 показано увеличение частоты стойкого вирусологического ответа благодаря применению эритропоэтина в течение первых 8 недель терапии.

Препараты, применяемые при таком грозном осложнении ПВТ, как миелосупрессия представлены в табл. 2.

Следующий вопрос, которому докладчик отвёл часть своей лекции, была депрессия. Отметив, что это осложнение, по данным разных исследователей, развивается у 31-37% пациентов на ПВТ, лектор обратил внимание слушателей на факторы риска развития этого нежелательного явления: депрессия в анамнезе, женский пол, пожилой возраст, отсутствие социальной поддержки, злоупотребление алкоголем или наркомания в анамнезе, анемия. Для правильного выбора антидепрессан-

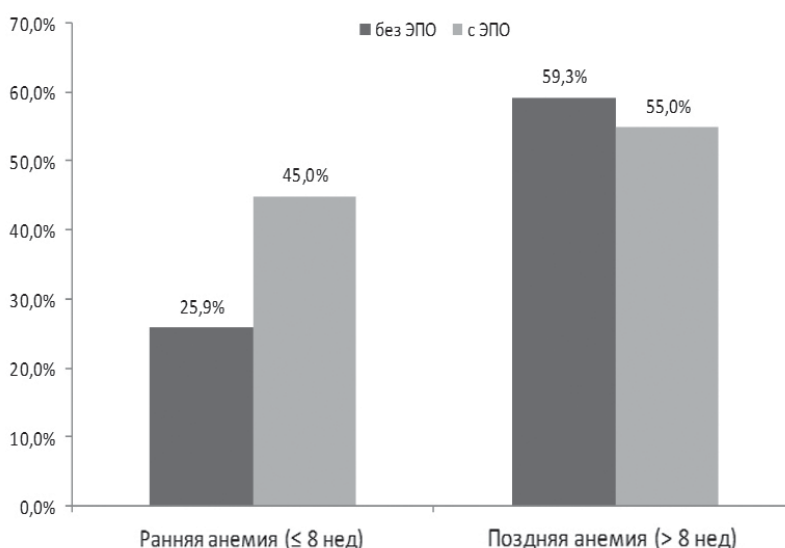


Рисунок 1. Повышение частоты СВО (%) при коррекции ранних анемий эритропоэтином.



та лектор порекомендовал принципы, изложенные в табл. 3.

Значительно повышает риск развития депрессии наличие гипофункции щитовидной железы. Так, даже при субклиническом гипотиреозе частота регистрации депрессивных состояний возрастает до пятидесяти с лишним процентов. И именно патология щитовидной железы стала следующей группой нежелательных явлений интерферонотерапии, рассмотренных лектором. Статистически, у

40% принимающих ПВТ появляются тиреоидные аутоантитела, а у 15% пациентов отмечается наличие тиреоидита. Аспекты диагностики, коррекции и тактики ведения больных с патологией щитовидной железы в докладе были представлены в виде таблицы (табл. 4).

В.С. Топольницкий упомянул в докладе также редкие нежелательные эффекты ПВТ, которые, тем не менее, требуют отмены лечения. К ним относятся: саркоидоз, фиброзирующий

Таблица 2.

**Препараты для коррекции миелосупрессии**

Международное название	Коммерческое название	Производитель	Форма выпуска	Дозы
Нейтропения				
Ленограстим	Граноцит	Aventis-Pharma, Рон-Пуленк-Рорер	33,6 млн МЕ (263 мкг)	5-10 мкг (0,64-1,28 млн МЕ)/кг массы тела/сут, ежедневно п/к в течение 4-6 дней
Филграстим	Нейпоген Грасалва	Roche, Швейцария, Amgen, США SICOR, Литва	33,0 млн МЕ 30,0 млн МЕ	5-10 мкг (0,64-1,28 млн МЕ)/кг массы тела/сут, ежедневно п/к в течение 4-6 дней
Pegfilgrastim	Neulasta	Amgen, США		
Тромбоцитопения				
Интерлейкин-11 Oprelvekin	Neumega	Genetics Institute, США		50 мкг/кг подкожно 1 раз в день

Таблица 3.

**Принцип выбора антидепрессантов**

Депрессия (снижение настроения, тревожность, когнитивные расстройства)	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Циталопрам (S-циталопрам - Ципролекс) Флувоксамин Флуоксетин (Продеп, Фрамекс) Сертралин (Стимулотон) Пароксетин 10-20 мг/сут (Паксил, Рексетин)
Нейровегетативные симптомы (слабость, анорексия, боли, психомоторная заторможенность)	Комбинированные серотонин-норадреналиновые препараты	Венлафаксин (Велаксин, Эффектин) Дулоксетин 30-60 мг/ут (Интрив, Симбалта) Бупропион (Ламиктал)
Бессонница	Тетрациклические антидепрессанты	Миансерин 30-40 мг/сут (Леривон) Миртазапин 15-30 мг/сут (Ремерон)

альвеолит, ретинопатия, сахарный диабет I типа, волчаночно-подобный синдром, аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, аутоиммунный гепатит, периферическая нейропатия, нейросенсорная тугоухость, язвенный колит, энцефалопатия Хашимото, обострение псориаза.

Подводя итог, докладчик сообщил слушателям, что видит пути преодоления нежелательных эффектов противовирусной терапии ХГС, в первую очередь, в индивидуализации ПВТ (подбор сроков лечения и дозы рибавирина при 2, 3 генотипах HCV, учет быстрого вирусологического ответа для больных с 1 генотипом HCV и др.).

Лекция вызвала множество вопросов, которые обсуждались непосредственно после её завершения и в дальнейшем, на практических занятиях.

Следующий доклад – **«Современные аспекты терапии гепатита В»** – **Б.А. Герасун** (ЛНМУ им. Данила Галицкого, кафедра инфекционных болезней) начал с трудностей лечения хронического гепатита В и факторов, с которыми они связаны. В первую очередь к ним следует отнести особенности репродукции HBV, сопровождающиеся инфицированием абсолютного большинства гепатоцитов, к тому же без цитопатического действия, а также избыточный синтез HBsAg и присутствие в крови секреторного HBeAg. Важное значение имеет и часто возникающее в процессе болезни изменение типа репродукции вируса. Докладчик отметил

особую роль мутаций вируса, способствующих уклонению от иммунного ответа. К последним можно отнести изменения в оболочечных генах – следствием их является потеря протективных свойств anti-HBs; мутации core-гена могут приводить к прекращению синтеза HBeAg. «Потеря» e-антигена – мощного стимулятора иммунного ответа – приводит к толерантности по отношению к возбудителю. В свою очередь наличие в крови больного громадного количества HBsAg (его концентрация сопоставима с содержанием нормальных сывороточных белков) приводит к тому, что этот легко доступный антиген принимает на себя большую часть иммунного ответа, защищая, таким образом, инфицированные гепатоциты.

У вируса имеется множество и других путей уклонения от иммунного ответа и терапевтического воздействия. К ним относятся: репликация вируса в местах, недоступных для цитотоксических Т-лимфоцитов, тропизм вируса к клеткам иммунной системы, связанное с мутацией HBV нарушение презентации антигена В-лимфоцитами и др. Затрудняют терапию и те мутации вируса, следствием которых является резистентность к препаратам из группы аналогов нуклеотидов/нуклеозидов. Лектор обратил особое внимание на то, что такие мутации у части больных встречаются еще до начала противовирусной терапии. Мутации вируса, способствующие резистентности к отдельным противовирусным препаратам, представлены на рис. 2.

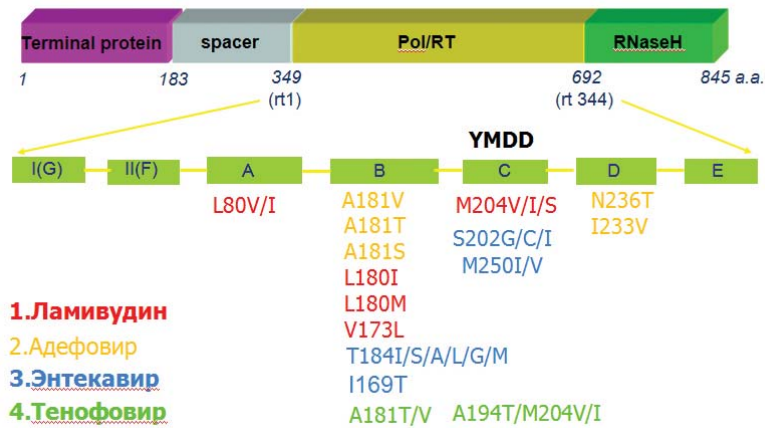


Рисунок 2. Мутации, ассоциированные с лекарственной резистентностью.

Распространенность мутаций в геноме ВГВ, связанных с лекарственной устойчивостью, среди пациентов, не получавших терапию, по данным М.И. Михайлова, составляет 7,4–10%, даже при использовании метода скрининга с ограниченной чувствительностью. Потенциально каждый случай ВГВ-инфекции имеет вариант вируса, устойчивый к тому или иному терапевтическому препарату. Отсюда напрашивается вывод: для практической медицины предварительный скрининг пациентов на мутации лекарственной устойчивости HBV необходим для оптимального выбора препарата.

Докладчик представил серию слайдов, на которых показаны эти мутации, частота и сроки их возникновения. Понятно, что при возникновении лекарственной резистентности, необходимо менять препарат. Однако, отметил Б.А. Герасун, возможности такой замены внутри группы аналогов нуклеотидов в Украине ограничены. Сегодня из этой группы препаратов у нас применяются только ламивудин и телбивудин (табл. 5).

Необходимо учитывать, что к обоим препаратам возникает перекрестная резистентность, обусловленная мутацией гена полимеразы (YMDD мутации); устойчивость к телбивудину возникает позже и реже.

Таблица 5.

**Препараты для лечения хронического гепатита В**

Зарегистрированные	III фаза исследования	II фаза исследования
Интерферон-а 2в* Ламивудин* Адефовир Пег-интерферон-а2а* Пег-интерферон-а2в* Энтекавир Телбивудин* Тенофовир	Эмтрицитабин Клевудин	Прадефовир Ремофовир Валторцитабин

\*Препараты, зарегистрированные в Украине.

Продолжительность противовирусной терапии препаратами из группы аналогов нуклеотидов является неопределенно длительной, хотя рекомендации по этому вопросу имеются: после инверсии HBeAg лечение желательно продолжать 6–12 месяцев, при отсутствии инверсии, а также при HBeAg-негативном ХГВ срок лечения составляет 3–5 лет.

Останавливаясь на цели и задачах лечения, Б.А. Герасун подчеркнул, что в идеале оно должно приводить к элиминации возбудителя – к сожалению, такое достигается нечасто. Поэтому целью противовирусной терапии является уменьшение уровня репликации DNA HBV до низкого (предпочтительно неопределяемого), предотвращение прогрессирования

печеночной недостаточности, уменьшение интенсивности воспаления и степени фиброза печени. Критерии эффективности лечения лектор поделил на основные и дополнительные (табл. 6).

Далее Б.А. Герасун остановился на показаниях к противовирусной терапии ХГВ. Главные из них – это уровень активности АлАТ, содержание ДНК ВГВ в сыворотке крови, индекс гистологической активности воспаления и степень фиброза печени. Показания к противовирусной терапии рассматривались отдельно для HBeAg-положительного и HBeAg-отрицательного гепатита. Этому предшествовало ознакомление с диагностическими критериями HBeAg-отрицательного гепатита (табл. 7).

Таблица 6.

**Оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита В**

Тип ответа на терапию	Показатели эффективности терапии	
	основные	дополнительные
Биохимический	Нормализация активности АлАТ	Нормализация активности АсАТ, ГГТ; улучшение синтетической функции печени (увеличение синтеза холестерина, мочевины, сывороточных белков)
Вирусологический	1. Переход в интегративную или низкорепликативную формы ХГВ: инверсия HBeAg (у HBeAg-положительных больных); отсутствие или уменьшение содержания DNA HBV до < 10 <sup>3</sup> копий/мл при HBsAg-положительном гепатите. Ранний вирусологический ответ – отрицательный результат PCR непосредственно после окончания лечения; СВО – отрицательный результат PCR через 6–12 мес. 2. Полное выздоровление – инверсия HBsAg (появление anti-HBs).	
Гистологический	Уменьшение интенсивности воспалительных процессов	Уменьшение степени фиброза печени

Для решения вопроса о целесообразности противовирусной терапии во внимание принимается следующее:

- Уровень ДНК HBV в крови:
- >20000 МЕ/мл (100000 копий/мл) – при HBeAg-положительном гепатите;
- >2000 МЕ/мл (10000 копий/мл) – при HBeAg-отрицательном гепатите.
- Повышение активности АЛТ (> 2N).
- Активность печеночного воспаления (умеренная или высокая).
- Перипортальный фиброз (F 2).

Окончательное решение о целесообразности противовирусной терапии принимается с учетом стадии хронической HB-вирусной инфекции. Пациенты с неактивным носительством HBsAg в лечении не нуждаются, но они подлежат медицинскому наблюдению

с определением маркеров репликации не менее 2-х раз в течение года.

Далее лектор продемонстрировал ряд слайдов, в которых рассматривалась сравнительная эффективность противовирусных препаратов. По данным, представленным на рис. 3, терапия ХГВ аналогами нуклеозидов, зарегистрированными в Украине, по эффективности уступает ПегИНФ-а. При этом лектор отметил, что продолжительность лечения аналогами нуклеозидов, как правило, является неопределенно длительной, а это сопряжено с развитием резистентности. В этой связи лектор еще раз напомнил о сегодняшней (пусть и временной) ограниченности выбора препаратов (табл. 5).

Таблица 7.

**Диагностические критерии HBeAg-отрицательного ХГВ**

1) HBsAg-антигемия > 6 месяцев	
2) отсутствие HBeAg в сыворотке крови при повторных обследованиях на протяжении не менее 6-ти месяцев	
3) наличие HBeAb	Свидетельство инверсии HBeAg
4) репликация HBV DNA	Уверенно говорить об активной репликации и ее связи с поражением печени на основании PCR можно только при концентрации HBV DNA $\geq 1 \times 10^5$ копий/мл
5) отсутствие интерференции с другими вирусами (в первую очередь с HCV и HDV), способными угнетать синтез HBeAg.	

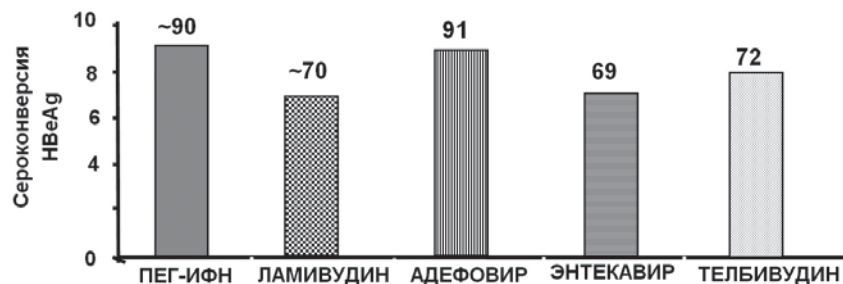


Рисунок 3. Эффективность лечения хронического HBeAg-положительного гепатита В (сохранение вирусологического ответа, в%) [Lok AS, McMahon BJ. Hepatology. 2007;45:507-539]

Итак, лечение ПегИНФ-α больных ХГВ выгодно отличается хотя бы тем, что продолжительность такой терапии строго определена; к тому же, такое лечение сопровождается более высокой частотой клиренса HBV DNA и возможностью сероконверсии HBsAg. Важно, что терапия ПегИНФ-α, более эффективна и в отношении HBeAg-отрицательного гепатита В. К такой терапии не возникает резистентность.

К недостаткам терапии ПегИНФ-α можно отнести инъекционный путь введения, частые нежелательные явления и высокую стоимость препарата. Что касается противовирусной терапии декомпенсированного цирроза печени, то в этом случае альтернативы аналогам нуклеозидов в настоящее время не существует.

В заключение Б.А. Герасун отметил, что удаление из организма замкнутой кольцевой ДНК возможно только после гибели гепатоцитов, а репродукция вируса происходит намного быстрее, чем разрушение зараженных клеток, тем более что заражено большинство гепатоцитов. Поэтому нет оснований ожидать быстрого эффекта и высокую частоту полного освобождения от вируса. Лектор отметил также, что отсутствие маркеров репликации в сыворотке крови, включая отрицательный результат определения ДНК HBV, хотя и является наиболее желаемым результатом лечения, гарантии полного освобождения от вируса не дает.

**Темой лекции Д.Е. Телегина была «Индивидуализация терапии гепатита С с учетом прогностиче-**

**ских факторов ответа».** До недавнего времени основным предиктором стойкого вирусологического ответа на лечение служили ранний и быстрый вирусологический ответы. Однако результаты новейших исследований показали, что большое прогностическое значение имеют и факторы хозяина. Речь идет о полиформизме определенных генов пациента, состоянии инсулинорезистентности, особенностях липидного обмена.

Далее лектор детально ознакомил слушателей с новейшими научными достижениями по рассматриваемой проблеме. Первое сообщение о связи между полиморфизмом определенного гена и характером иммунного ответа на интерферонотерапию появилось в журнале «Nature» в 2009 г. В этой работе на основании результатов обследования 1137 больных было установлено, что у пациентов с наилучшим результатом лечения определялся СС генотип IL28B (интерлейкин) гена. В то время как у пациентов с ТТ генотипом наблюдался низкий эффект от противовирусной терапии. Оказалось, что коэффициент корреляции между полиморфизмом и стойким вирусологическим ответом (СВО) служит более эффективным предиктором успешного лечения, чем «вирусная нагрузка», уровень фиброза печени и др. Среди других факторов, которые могут влиять на вирусологический ответ, сообщается о протеине IP-10 – белок, индуцированный гамма-интерфероном; его экспрессия в печени и уровень содержания в сыворотке крови коррелировали с полным клиренсом виру-

са уже в первой фазе лечения. В клинических исследованиях также показана связь полиморфизма HFE гена с частотой СВО.

Давно известно влияние этнической принадлежности на эффективность терапии гепатита С. Так, афроамериканцы значительно слабее отвечают на интерферонотерапию, чем американцы неафриканского происхождения. В первую очередь это относится к больным, инфицированным HCV, 1 генотип. Имеются и другие проявления влияния этнической принадлежности на результаты лечения. Механизм такой зависимости долгое время оставался неизвестным.

В клинических исследованиях на большом количестве больных (1744) была установлена корреляция между развитием стойкого вирусологического ответа на интерферонотерапию и женским полом. Известно также, что между массой тела и эффективностью противовирусной терапии существует обратная зависимость. Ожирение – один из достоверных факторов прогрессирования ХГС, особенно негативно отражающийся на результатах комбинированной интерферонотерапии. По результатам исследования PROGRESS увеличение дозы рибавирина больным с массой тела больше 95 кг повышает эффективность терапии при 1 генотипе вируса.

Лектор отметил, что особое значение имеет гистологическая характеристика печёночных изменений. Выраженный фиброз и цирроз печени достоверно снижают уровень ответа на ИНФ. Эти факторы – основ-

ные причины отсутствия или недостаточного уровня вирусологического ответа.

Факторы вируса позволяют прогнозировать эффективность лечения. Известно, что количественные показатели РНК ВГС не коррелируют с интенсивностью гистологических изменений в печени, однако определение вирусной нагрузки является эффективным показателем прогноза ИНФ-терапии. Важное значение в качестве предиктора терапии имеет генотип вируса. Это было продемонстрировано во множестве клинических исследований. У больных 3 генотипами 1, 4-6 СВО достигается значительно реже, чем у пациентов 3 другими генотипами вируса. Так, СВО при первом генотипе вируса составляет после 48-недельного лечения ПегИНФ и рибавирином 41–52%, а у больных с 2-3 генотипами – 76–84%.

Большое значение придается кинетике вируса: количественное определение виремии в динамике терапии. Быстрый вирусологический ответ (БВО) – отсутствие РНК вируса на 4 неделе терапии – рассматривается как один из главных предикторов СВО. В ретроспективном исследовании (1383 больных) было установлено, что БВО с высокой достоверностью коррелирует с СВО (86 – 100%), независимо от генотипа вируса. У больных с изначально низким уровнем РНК (меньше 600 000 МО/мл) и БВО лечение может быть сокращено до 24 недель (вместо 48). В этом случае частота СВО составляет больше 75%.

При 2 и 3 генотипах вируса применяется такой же подход. Во многих клинических наблюдениях подтверждена возможность сокращения продолжительности лечения до 12-16 недель (вместо 24), у больных с БВО, при условии исходно низкой вирусной нагрузки. Отсутствие БВО обуславливает необходимость более «агрессивных» методов лечения, путем увеличения дозы рибавирина и длительности терапии до 48 недель.

Традиционно ранний вирусологический ответ (РВО) определяется как уменьшение вирусной нагрузки более чем на 2 log<sub>10</sub> или отсутствие РНК вируса на 12 неделе лечения. РВО служит показателем для продолжения противовирусной терапии. Фактически лишь у 0–3% больных с отсутствием РВО имеется шанс достичь СВО. Практически это означает нецелесообразность проведения дальнейшего лечения пациентов, не достигших РВО.

С другой стороны, частота СВО у больных с 1 генотипом вируса, до-

стигших РВО, тоже отличается: при полном РВО (HCV RNA меньше 50 МО/мл на 12 неделе лечения) она значительно выше, чем у пациентов с частичным ответом (уменьшение вирусной нагрузки более 2 log<sub>10</sub>). В последнем случае возможно повышение эффективности терапии путем увеличения ее продолжительности. Недавно в клинических исследованиях было показано что больные с 1 генотипом вируса и полным РВО достигают высокого уровня СВО (68–84%), при 48 недельной комбинированной терапии; у больных с частичным РВО аналогичный результат достигается лишь у 17–29%. Большинство больных с наличием РНК вируса после 24-недельного лечения не достигают СВО. В таких случаях рекомендуется прекращение лечения. С другой стороны, если у больных с наличием РНК вируса на 4 и/или 12 неделе, ПЦР становится отрицательной после 24 недель лечения, то появляются шансы достижения СВО, при условии увеличения длительности терапии до 72 недель (рис. 4).

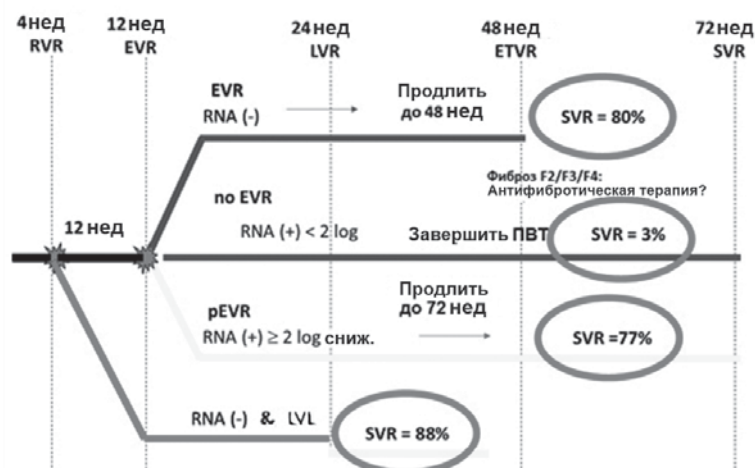


Рисунок 4. Индивидуализированная схема противовирусной терапии ХГС 1 генотип.



Таким образом, в настоящее время имеются реальные возможности достаточно достоверного прогнозирования эффективности лечения и разработаны пути повышения частоты СВО (рис. 5). В перспективе, возможность определения полиморфизма гена интерлейкина 28В и применение новых препаратов (ингибиторы вирусных протеаз) позволит еще более значительно повысить эффективность терапии.

Сложной и актуальной проблемой – «Современная стратегия лечения цирроза печени в исходе ХГС» была посвящена лекция Г.М. Дубинской (Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава). Докладчик начала с определения цирроза, согласно ВОЗ: цирроз печени (ЦП) – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. Лектор коротко остановилась на факторах, которые влияют на ис-

ход вирусного гепатита, – факторы вируса (тип, генотип, уровень вирусемии, наличие мутаций генома), факторы хозяина (пол, возраст на момент инфицирования, длительность течения инфекции, генетические факторы, сочетанная инфекция HBV, HIV, ожирение, сахарный диабет), факторы болезни (выраженность фиброза, активность процесса, наличие стеатоза печени, внепеченочные проявления (среди последних особое внимание было уделено проявлениям криоглобулинемии)), факторы лечения (эффективность лечения, элиминация вируса, обратимость фиброза). Далее, напомнив градацию тяжести цирроза печени по системе Child-Pugh, Г.М. Дубинская предложила алгоритм назначения ПВТ по следующей схеме (табл. 8).

Пациенты с компенсированным (класс А по Child-Pugh) циррозом в исходе ГС могут получать терапию в рамках стандартного режима ПегИНФ-а и рибавирина. Назначение

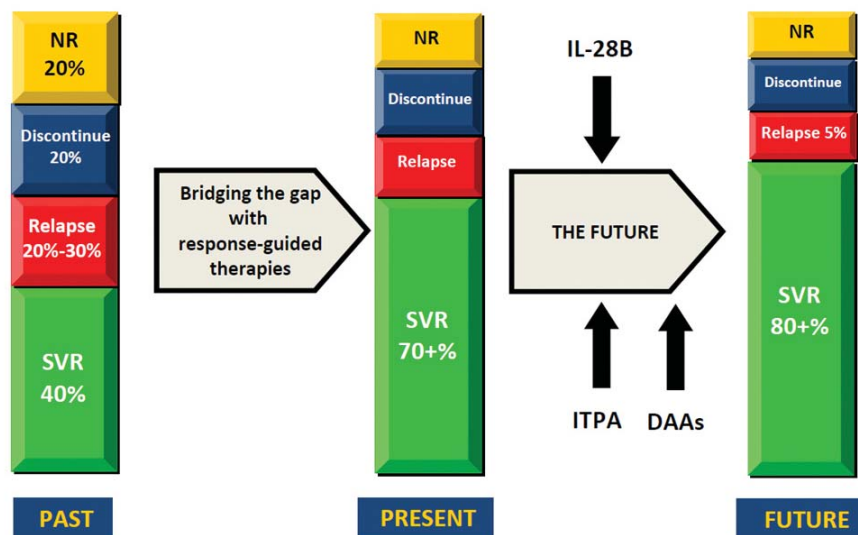


Рисунок 5. Роль предикторов вирусологического ответа в увеличении частоты СВО.

Таблица 8.

**Противовирусная терапия ЦП в исходе ХГС, согласно бальной оценке по системе Child-Pugh**

[Wiesner R.H., Sorell M., Villamil F. et al. Liver Transpl., 2003, 9, S1-S9.  
Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Гепатологический форум, 2007, 1, 12-19.]

Класс А		Класс В			Класс С					
5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Стандартное лечение	LADR-терапия		Индивидуальный подход в назначении LADR-терапии перед ортопической трансплантацией печени			Противовирусная терапия не показана				
Длительная низкодозовая поддерживающая терапия при отсутствии РВО										

стандартной схемы лечения на ранних стадиях фиброза приводит к его обратному развитию; очевидно, этот эффект ПВТ более выражен при формировании СВО на терапию. Пациентам с рецидивом после курса ПВТ ПегИНФ-а и рибавирином может назначаться поддерживающая терапия. Такой метод лечения предусматривает назначение ПегИНФ-а2b в дозе 0,5 мкг/кг/нед или ПегИНФ-а2а в дозе 90 мкг/нед продолжительностью 3–5 лет. На данный момент получены обнадеживающие результаты нескольких исследований низкодозовой ПВТ: у больных достоверно снижается частота кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. Следует отметить, что пациентам, у которых не была достигнута супрессия вируса при комбинированном лечении, поддерживающая ПВТ не показана.

Новой для большинства слушателей школы оказалась информация о технологии LADR (Low Accelerating Dose Regimen), которая предусматривает назначение ПВТ в два этапа:

1. Низкие дозы в начале ПВТ: ИНФ-а2b 1,5 млн МЕ 3 р/нед или

Пег ИНФ-а2b 0,5 мкг/кг/нед с повышением до оптимальной через 2–4 недели; рибавирин 600 мг/сут (при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин – 400 мг/сут) с повышением дозы по 200 мг каждые 2 недели после 4 недель ПВТ.

2. Оптимальные дозы – по переносимости: ИНФ-а2b 3 млн МЕ ежедневно или ПегИНФ-а2b 1,0-1,5 мкг/кг/нед; рибавирин >10,6 мг/кг/сут.

По результатам исследования LADR непосредственный вирусологический ответ составил 39% (при 2 и 3 генотипах – 80%), стойкий вирусологический ответ – у 21% больных (при 2 и 3 генотипах – 50%); частота рецидивов в трансплантате сократилась на 30%.

Известно, что пациентам с декомпенсированным циррозом показана трансплантация печени, но даже при гистологической картине, соответствующей классу В и С по Child-Pugh и клинической декомпенсации ЦП, больные могут получать терапию интерферонами в низких дозах. Правда, в большинстве стран противовирусная терапия декомпенсированного цирроза печени рассматривается преимущественно как подготовка к планируемой

трансплантации печени.

Подводя итог этой основательной и обширной лекции, Г.М. Дубинская подчеркнула, что при проведении ПВТ больным с циррозом печени особенно важно, чтобы они наблюдались опытным клиницистом с непрерывным тщательным мониторингом и коррекцией нежелательных явлений. А это – частый лабораторный контроль; применение стимуляторов нейтропоеза (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), эритропоеза (эритропоэтин-а); коррекция депрессии (пароксетин); профилактика и лечение энцефалопатии (L-орнитин-L-аспартат, лактулоза); купирование внепеченочных проявлений (короткие курсы ритуксимаба, низкие дозы глюкокортикосте-

роидов). Такой подход может уменьшить необходимость снижения дозы противовирусных препаратов и улучшить качество жизни.

Хотелось бы отметить, что фирма-организатор создала участникам гепатошколы все условия для продуктивной работы. Участники четвертой сессии GUIDE имели уникальную возможность посетить Юсуповский и Воронцовский дворцы. Состоялся и традиционный дружеский ужин. И снова организаторам удалось совместить работу и отдых в оптимальных пропорциях.

Успешно проведенная гепатологическая школа несомненно способствует значительному повышению квалификации врачей в области диагностики и лечения вирусных гепатитов.

*Информацию подготовил  
А.Б. Герасун (Львов)*

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

УДК: 616.36-002

**АНАЛОГИ НУКЛЕОТИДІВ ТА НУКЛЕОЗИДІВ У ТЕРАПІЇ  
ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В  
(ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ)**

Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, І.І. Мартинюк, І.О. Донченко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

*Ключові слова:* аналоги нуклеотидів/нуклеозидів, ламівудин (зеффікс, епі-вір), телбівудин (себіво), адефовір (гепсера), ентекавір (бараклюд).

**АНАЛОГИ НУКЛЕОТИДОВ И НУКЛЕОЗИДОВ В ТЕРАПИИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В  
(ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ)**

Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, И.И. Мартынюк, И.О. Донченко

В статье представлена основная характеристика аналогов нуклеотидов/нуклеозидов, применяющихся для терапии хронического гепатита В.

*Ключевые слова:* аналоги нуклеотидов/нуклеозидов, ламивудин (зеффикс, эпивир), телбивудин (себиво), адефовир (гепсера), энтекавир (бараклюд).

**ANALOGUES OF NUCLEOTIDES AND NUCLEOSIDES  
IN THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS B  
(GENERAL INFORMATION)**

B.A. Herasun, R.Yu. Hrytsko, I.I. Martynyuk, I.O. Donchenko

The article presents the main characteristics of analogues of nucleotides / nucleosides that are used for the treatment of chronic hepatitis B.

*Keywords:* analogues of nucleotides / nucleosides, Lamivudine (Zeffix, Eпивir), Telbivudine (Sebivo), Adefovir (Hepsera), Entecavir (Baraclude).

Відносно новим напрямком у лікуванні хронічного гепатиту В (ХГВ) є використання препаратів прямої противірусної дії – аналогів нуклеотидів/нуклеозидів (АН). У механізмі дії препаратів цієї групи важливу роль відіграють ферменти підкласу фос-

фотрансфераз (кінази), що каталізують перенос кінцевої фосфатної групи нуклеозидтрифосфатів. Відбувається фосфорилування діючої речовини препарату з утворенням сполуки, яка конкуруючи з природним субстратом, вбудовується в ДНК вірусу. Інкорпо-

рація нуклеозидного аналогу до певних ділянок (ланцюжків) нуклеїнової кислоти призводить до її розриву, наслідком цього є припинення реплікації. Противірусна активність аналога нуклеотиду визначається рівнем його конкуруючої активності. До цього ж бажано, щоб препарат не впливав або був слабким інгібітором людських нуклеїнових кислот.

Першим препаратом з групи аналогів нуклеозидів, поширеним у клінічній практиці, став ламівудин (зеффікс) – синтетичний аналог дезоксицитидину (енатіомер 2'-3' дідезокси-3'-тіациtidину). За участю клітинних кіназ ламівудин перетворюється в ламівудин-5-трифосфатну сполуку, яка вбудовується до ланцюга DNA, блокуючи синтез DNA HBV. Ламівудин (син. епівір) використовується також і для лікування ВІЛ-інфекції. У цьому випадку ламівудин-5-трифосфат діє і як інгібітор РНК-залежної зворотної транскриптази ретровірусів.

Впровадженню препарату сприяло те, що за противірусною активністю відносно HBV він не поступається альфа-ІФН, натомість добре переноситься і зручний у використанні. До того ж ламівудин активно пригнічує реплікацію штамів HBV з мутацією сог-гена вірусу [1, 2]. Препарат є безпечним, що доведено використанням його в дозі 300 мг/добу при лікуванні ВІЛ-інфекції (доза при ХГВ становить 100 мг/добу) та може призначатися на тривалий термін [3–5]. Однак, тривалість терапії обмежена розвитком YMDD-мутацій [6, 7], що робить HBV нечутливим до препарату [8]. Найпоширенішою мутацією є заміна метіо-

ніну на валін (M204V) або ізолейцин (M204I) у YMDD локусі гена полімерази HBV. Частота мутантних штамів, резистентних до ламівудину, збільшується з 14% у перший рік лікування до 66% в наступному [9]. На 41-му щорічному засіданні Європейської асоціації з вивчення печінки (Відень, 2006) наводились дані, згідно з якими 70% хворих на четвертий рік лікування стають нечутливими до ламівудину. Саме тому протягом терапії ХГВ ламівудином доцільно проводити моніторинг YMDD-мутації. Для цього застосовується алельспецифічна полімеразна ланцюгова реакція. Наводимо спостереження, що ілюструє це положення.

*Хвора С., 62 роки, хворіє понад 15 років. Перебіг хвороби спокійний, але періодично помірно підвищується активність АлАТ, виникає мікрогематурія, яку ми розглядаємо як позапечінковий прояв HB-вірусної інфекції. Після 3 місяців терапії ламівудином активність АлАТ нормалізувалась, але вміст HBeAg став зменшуватись лише після сьомого місяця терапії. Через дев'ять місяців PCR стала негативною.*

*Спостереження за активністю АлАТ виявило її підвищення після дев'яти місяців лікування, одночасно зареєстровано і появу HBeAg. Подальше лікування ламівудином ефекту не дало, рівень антигенемії систематично підвищувався і став децю вищим за початковий. Встановлена мутація YMDD.*

*Отже, у хворої після відносно не тривалого, але ззовні успішного лікування виникла мутація та розвинулась резистентність до ламівудину. Однак терапія ламівудином, попри появу HBeAg, все ж позитивно вплинула*

на стан хворої, в неї припинилась мікрогематурія (протягом наступних чотирьох років – час спостереження)

До недоліків терапії ламівудином треба віднести і нестійкість вірусологічної відповіді: після закінчення ніби вдалого лікування часто виникають рецидиви. Так, за даними Lee та співав., у 40,5% хворих, що відповіли на терапію ламівудином, вже через три місяці після 12-місячної терапії виникали рецидиви, через шість місяців цей показник збільшувався до 57,4% [10].

У нашій практиці також спостерігалися подібні випадки швидкого розвитку рецидивів ХГВ. Наводимо одне з таких спостережень.

*Хвора В., 26 років, HBsAg вперше виявлено у 1997 році. Маркерограма перед лікуванням: HBsAg +; HBeAg -; HBcAb +; HDVAb та HCVAb не виявлені. Встановлена реплікація DNA HBV. Виходячи із особливостей маркерограми (реплікація вірусу при відсутності HBeAg) можна вважати вірогідною pre-core/core мутацію HBV.*

Активність АлАТ постійно підвищена (у 1,5–2 рази), помірна альбумінемія. За даними УЗД, паренхіма печінки підвищеної ехогенності, дрібнозерниста. Неспецифічні показники гуморального імунітету без змін, клітинного імунітету – зменшення індексу CD4/CD8 до 1,3.

Після 6-місячної терапії ламівудином загальний стан покращився, активність АлАТ нормалізувалася. Лікування тривало 12 місяців. Безпосередньо після закінчення терапії DNA HBV не виявлено. Однак вже через чотири місяці виник рецидив хвороби: з'явилась загальна слабкість, актив-

ність АлАТ 5,5 ммоль/л, виявлена DNA HBV (за відсутності HBeAg).

Поновлено лікування ламівудином, призначені інфузії 5–10% розчину глюкози, лактулоза. Загальний стан швидко нормалізувався, але при повторному обстеженні через три тижні знову виявлений HBeAg. Встановлена YMDD мутація.

Можна припустити, що така динаміка маркерограми пов'язана із співіснуванням мутантного за pre-core/core та дикого штамів. Випереджувальний розвиток мутантного штаму з наступним посиленням реплікації дикого штаму (поява HBeAg) ймовірно зумовлений тим, що мутантні штами менш контролюються імунною системою. Клінічні аспекти такої можливості описані у роботах Brunetto.

Дані літератури щодо ефективності ламівудину при лікуванні ХГВ більшою мірою стосуються HBeAg-позитивного гепатиту. Ефективність терапії HBeAg-негативного ХГВ вивчена менше, до того ж аналіз утруднює різний дизайн досліджень. Вищі показники ефективності наводять автори, що визначали HBV DNA відразу після закінчення лікування. У дослідженні, що охопило понад 180 пацієнтів з HBeAg-негативним гепатитом (48 тижнів лікування та 24 тижні спостереження), нормалізація АлАТ зареєстрована у 44% пацієнтів, а зменшення вмісту HBV DNA до рівня менше 20000 копій/мл зареєстровано лише у 29% хворих [11]. Частота стійкої відповіді на лікування в більшості досліджень не перевищує 10–20% [12].

Через частий розвиток резистентності до лікування ламівудин сьогодні використовується обмежено.

*Телбівудин* (Себіво – *Sebivo*) – синтетичний аналог тимідину (L-дезокситимідин). Під впливом клітинних кіназ телбівудин фосфорилується до трифосфату. Телбівудин-5-трифосфат, конкуруючи із тимідин-5-трифосфатом, вбудовується до структури вірусної ДНК, порушуючи добудову її другого ланцюжка, що пригнічуючи впливає на реплікацію вірусу. Предиктором ефективності у разі лікування телбівудином є негативний результата PCR через 24 тижні від початку терапії.

У досліджах *in vitro* противірусна активність телбівудину є значно інтенсивнішою, ніж ламівудину, проте клінічні випробування свідчать, що різниця в ефективності лікування цими препаратами є статистичною несуттєвою. Так, за результатами одного з клінічних випробувань прийом телбівудину в дозі 600 мг протягом 52 тижнів призвів до інверсії HBeAg у 75,3% хворих, у більшості пролікованих (понад 70%) спостерігалось зменшення інтенсивності запального процесу в печінці; в хворих, пролікованих ламівудином, отримані подібні результати. Несуттєво відрізняється і стійкість противірусного ефекту лікування.

Резистентність до телбівудину виникає значно рідше, ніж до ламівудину, проте теж є значною. У досліджах *in vitro* встановлено, що телбівудин зберігає противірусну активність до ламівудин-резистентного штаму M204V, проте не впливає на інші штами HBV, що резистентні до ламівудину (L180M/M204I). До речі загострення під час лікування телбівудином зазвичай також зумовлені мутацією M204I. Отже, ламівудин та телбівудин при-

зводять до спільних мутацій, і тому до цих препаратів існує перехрестна резистентність. Виходячи з цього зрозуміло, що ламівудин та телбівудин недоцільно призначати для лікування, яке триває понад рік. Проте можливості українських лікарів у виборі аналогів нуклеотидів обмежені. Сьогодні в Україні для лікування ХГВ ліцензовані лише два препарати з цієї групи: ламівудин та телбівудин – спільна резистентність до них мутантних штамів HBV ускладнює терапію. В аптеках України з'явився препарат віреад (*Viread*), – діюча речовина тенофовір, який також пригнічує реплікацію HBV. Проте у нас цей препарат поки що зареєстровано лише для лікування ВІЛ-інфекції. У США віреад спочатку був призначений лише для лікування ВІЛ-інфекції, а з 2008 р. тенофовір з емтрицитабіном у одній таблетці (*truvada*) став використовуватися і при ХГВ. Сподіваємось, що в найближчі часи він і в Україні буде офіційно використовуватися для лікування ХГВ

Іншим ефективним препаратом з групи АН є адефовір – аналог аденозину монофосфат у (комерційна назва – *Гепсера*). Під впливом клітинних кіназ фосфорилується у активний метаболіт – адефовіра дифосфат, який вбудовується у ДНК ВГВ порушує її добудову; конкурує з природним субстратом, сприяє припиненню реплікації.

Важливо, що ізоляти вірусу, резистентні до ламівудину, як у досліджах з рекомбінантними варіантами, так і клінічними ізолятами, виявилися чутливими до адефовіру. Це знайшло підтвердження у клінічних дослідженнях. Так, під час 36-тижневого лікування

57 хворих на ламівудин-резистентний ХГВ з трансплантованою печінкою у понад 80% пацієнтів не було виявлено DNA HBV [13]. Проте у процесі лікування до адефовіру виникає резистентність за рахунок мутацій Ф181V/Т та N236Т. Є дані, що одночасне призначення адефовіру та ламівудину попереджає розвиток мутацій і підвищує ефективність лікування.

До адефовіру за своєю будовою подібний препарат тенофовір, проте останній має кращу переносимість і тому може призначатися у значно більшій дозі (300 мг/добу, проти 10 мг/добу), відповідно є ефективнішим.

Резистентність HBV до лікування тенофовіром вивчена недостатньо, проте вважається, що вона зумовлена заміщенням аланіну на треонін у положенні 194. У клінічних спостереженнях встановлено, що в хворих, резистентних до ламівудину, тенофовір інтенсивніше ніж адефовір, пригнічує реплікацію вірусу.

Серед інших препаратів цієї групи найперспективнішим вважається ентекавір (бараклюд) – вуглеводний аналог 2-дезоксигуанозину, фосфорилюється з утворенням активного трифосфату. Особливістю ентекавіра є те, що він пригнічує реплікацію HBV на її різних етапах: інгібує праймінг полімерази вірусу, зворотну транскрипцію прегеномної іРНК, синтез позитивної нитки HBV DNA. Препарат вважається ефективнішим ніж адефовір та ламівудин (доза 5 мг на день, ламівудину – 100 мг). Ентекавіру властива активність як проти дикого, так і YMDD-мутантного штамів HBV, тобто він є ефективним при лікуванні хво-

рих, резистентних до ламівудину, проте інтенсивніше пригнічує реплікацію дикого штаму.

Особливо важливим є те, що після 136-тижневого лікування не встановлено жодного випадку розвитку резистентності до препарату (EASL, 2002). Вважається, що відсутність резистентності зумовлена стійким пригніченням реплікації на тлі високої внутрішньоклітинної концентрації препарату.

Ентекавір є безпечним, досить добре переноситься хворими.

Хоча терапія ентекавіром швидше, ніж ламівудином, сприяє покращанню гістологічної картини та нормалізації АЛАТ, через рік лікування істотної різниці у частоті сероконверсії HBeAg не встановлено (відповідно 21 і 18%) [14].

На 41-му щорічному засіданні Європейської асоціації з вивчення печінки у 2006 році препаратами вибору для лікування ХГВ з АН визнані були адефовір та ентекавір – ефективні та безпечні при довготривалому лікуванні. За умови довготривалої терапії реальним стало попередження розвитку цирозу печінки та ПГК у хворих на ХГВ.

Порівняльна оцінка основних противірусних препаратів, що використовуються для лікування HBeAg-позитивного та HBeAg-негативного ХГВ, наведена у практичних рекомендаціях Американської асоціації з вивчення хвороб печінки [14]. За цими даними, у хворих, що лікувалися ПегІФНа, спостерігався вищий відсоток сероконверсії по HBeAg, порівняно з пацієнтами, що отримували аналоги нуклеозидів (табл. 1). Аналогічні результати отримані і при лікуванні HBeAg-негативного ХГВ (табл. 2)



Таблиця 1.  
Ефективність лікування хворих на HBeAg-позитивний ХГВ, що раніше не отримували протигвірусної терапії  
(за даними практичних рекомендацій Американської асоціації з вивчення хвороб печінки).

Показник	ІНФ 12-24 тиж	Контроль	Ламівудин 48-52 тиж	Плацебо	Адефовір 48 тиж	Плацебо	Ентекавір 48 тиж	Телбівудин 52 тиж	ПегІФН 48 тиж	ПегІФН+ла-мивудин 48 тиж
Зникнення HBV DNA*	37,0	17,0	40-44	16	21	0	67	60	25	69
Зникнення HBeAg	33,0	12,0	17-32	6-11	24	11	22	26	30/34°	27/28°
HBeAg-сероконверсія	18,0	-	16-21	4-6	12	6	21	22	27/32°	24/27°
Зникнення HbsAg	7,8	1,8	<1	0	0	0	2	0	3	3
Нормалізація АлАТ	23,0	-	41-75	7-24	48	16	68	77	39	46
Гістологічна відповідь	немає	немає	49-56	23-25	53	25	72	65	38	41
Стійка відповідь	80,0-90,0	-	50-80	-	-90#	-	69#	-80	-	-

\* Метод гібридизації або розгалуженого ланцюга ДНК

° Відповідь на 48/72 тижні (24 тижні після лікування)

# Ламівудин або ентекавір – відсутність або короткокривала змінююча терапія; адефовір або телбівудин – більшість пацієнтів отримували закріплюючу терапію.

- Повторна біопсія виконана на 72 тижні

33

Таблиця 2.  
Ефективність лікування хворих на HBeAg-негативний ХГВ, що раніше не отримували протигвірусної терапії  
(за даними практичних рекомендацій Американської асоціації з вивчення хвороб печінки).

Показник	ІНФ 24-48 тиж	Контроль	Ламівудин 48-52 тиж	Плацебо	Адефовір 48 тиж	Плацебо	Ентекавір 48 тиж	Телбівудин 52 тиж	ПегІФН 48 тиж	ПегІФН+ла-мивудин 48 тиж
Зникнення HBV DNA*	60-70	10-20	60-73	-	51	0	90	88	63	87
Нормалізація АлАТ	60-70	10-20	60-79	-	72	29	78	74	38	49
Гістологічна відповідь	немає	немає	60-66	-	64	33	70	67	48	38
Стійка відповідь	10-20	-	<10	-	-5	-	-	-	-20	-20

Примітка: пояснення тіж, що і в таблиці 1.

Проте численні протипокази та побічна дія суттєво обмежують можливість використання інтерферонів, в той час краща переносимість і менша вартість створюють умови для ширшого використання АН у клінічній практиці.

### Література

1. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic Hepatitis B // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 1225–1241.
2. Hadziyannis S.J., Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 617–624.
3. Goodman Z., Dhillon A.P., Wu P.C., et al. Lamivudine treatment reduces progression to cirrhosis in patients with chronic hepatitis B [abstract] // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 30. – P. 59.
4. Crowley S.J., Tognarini D., Desmond P.V., Lees M. Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B // *Pharmacoeconomics*. – 2000. – Vol. 17. – P. 409–427.
5. Doo E., Liang T.J. Molecular anatomy and pathophysiologic implications of drug resistance in hepatitis B virus infection // *Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 120. – P. 1000–1008.
6. Serfaty L., Thabut D., Zoulim F., et al. Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: results of a pilot study // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 573–577.
7. Zollner B., Schafer P., Feucht H.H. et al. Correlation of hepatitis B virus load with loss of e antigen and emerging drug-resistant variants during lamivudine therapy // *J. Med. Virol.* – 2001. – Vol. 65, № 4. – P. 659–663.
8. Горбаков В.В. Современные подходы к лечению вирусных заболеваний печени // *Тер. арх.* – 2000. – № 8. – С. 5–10.
9. Martin P. Прогресс и проблемы лечения HBV-инфекции. Цит. по Вермель А.Е. Обзор материалов 50-й ежегодной конференции Американской ассоциации по изучению болезней печени (5–9 ноября 1999 г., Даллас) // *Клин. мед.* – 2001. – № 1. – С. 64.
10. Lee K.M., Cho S.W., Kim S.W. et al. Effect of virological response on post-treatment durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion // *J. Viral. Hepatol.* – 2002. – Vol. 9, № 3. – P. 208–212.
11. van Bömmel F., Wünsche T., Mauss S. et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection // *Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 1421–1425.
12. Marcellin P., Lau G.K., Bonino F. et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1206–1217.
13. Chang T., Gich R., De Man R. et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B // *N. England J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P.1001-1010.
14. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // *РЖГГК.* – №1–2008. – С.4–25.

## КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

### ЦЕРЕБРАЛЬНА КОМА У ХВОРОЇ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ В ТА СИНДРОМОМ ДУБІНА-ДЖОНСОНА (складний діагностичний випадок)

О.М. Зінчук<sup>1</sup>, І.О. Кіселик<sup>1</sup>, Н.М. Прикуда<sup>2</sup>, Ю.Б. Бідюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня

Хвора П., 62 роки, захворіла гостро 29.07.2010 р.: підвищилася температура тіла до 38°C, з'явилася ломота в суглобах, диспепсичні розлади, загальна слабкість. 02.08 звернулася до ЦРЛ зі скаргами на нудоту, гіркоту в роті, біль в епігастрії, іктеричність шкіри та склер, потемніння сечі, ахолію калу, різку загальну слабкість. Госпіталізована в інфекційний відділ ЦРЛ з діагнозом: загострення хронічного панкреатиту; постхолецистектомічний синдром; механічна жовтяниця (у 2007 році перенесла лапароскопічну холецистектомію, після якої лікувалася з приводу постхолецистектомічного синдрому та загострення хронічного панкреатиту).

Дані лабораторних досліджень у ЦРЛ: Нь-150 г/л, L-8,9×10<sup>9</sup>/л, ШОЕ-4 мм/год. У сечі – жовчні пігменти; вміст загального білірубину в сироватці крові у динаміці: 158 → 172 → 246 мкмоль/л, пряма фракція – 86,2 → 104 → 147 мкмоль/л; показники активності АлАТ – 2,9 → 4,8 → 4,8 ммоль/гхл; АсАТ – 3,6 → 4,6 → 4,0 ммоль/гхл; тимолова проба – 5,5 → 9,2 → 8,6 од. Амілаза крові – 22 → 58 мг/(год×мл), діастаза сечі – 82 →

200 од. Сечовина – 5,4 ммоль/л, креатинін – 73 мкмоль/л, глюкоза крові – 4,0 ммоль/л. Оглянута хірургом, який не підтвердив діагноз: «механічна жовтяниця». У стаціонарі отримувала дезінтоксикаційну, симптоматичну терапію.

Стан хворої погіршувався і для подальшого лікування 04.08 переведена до Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні. При поступленні стан хворої наближений до тяжкого. Різко ослаблена, сонлива. Апетит відсутній. Шкірні покриви та склери іктеричні. Язик сухий, чистий. Дихання носом вільне. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Над легеньми жорстке дихання, ЧД – 20 на хв. Тони серця приглушені, ритмічні, ЧСС – 72 уд/хв, АТ-110/70 мм.рт.ст. Живіт м'який, болючий при пальпації у всіх відділах. Печінка виступала з-під краю реберної дуги на 1 см, край м'який, не болючий; селезінка не пальпувалася. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Діурез збережений, сеча темного кольору; кал світлий, оформлений. Ознак ураження ЦНС не виявлено.

Дані лабораторного обстеження хворої наведені у таблицях 1 та 2.

Таблиця 1.

**Динаміка біохімічних показників дослідження крові**

№	Показник	Одиниці виміру	05.08	07.08	09.08	13.08	17.08	03.09	14.09
1	Білірубін	мкмоль/л	251,64	288,9	346,8	331,5	377,4	233,0	147,75
2	прямий	мкмоль/л	177,08	214,3	255,0	255,0	251,6	177,08	108,35
3	непрямий	мкмоль/л	74,56	74,6	91,8	76,5	125,8	55,92	39,4
4	АлАТ	ммоль/гхл	46,8	22,2		7,0	5,9	0,4	2,5
5	Тимолова проба	од.	9,6	13,9		13,5	7,5	3,2	6,42
6	Загальний білок	г/л	65,5	65,5	65,5	54,7	56,8	46,0	46,0
7	Глюкоза крові	ммоль/л	5,71		9,5	7,0	5,25	16,4	11,5
8	Сечовина	ммоль/л	5,6	4,7	9		7,9	10,0	6,7
9	Креатинін	мкмоль/л	80	160			78	165	165
10	Протромбіновий індекс	%	25		50	75	71	53,5	85,7
11	Фібриноген	г/л	5,3		6,0	4,0	7,2	7,2	5,2

Таблиця 2.

**Показники загального аналізу крові**

№	Показник	Одиниці виміру	05.08	09.08	13.08	17.08	03.09	14.09
1	Еритроцити	$\times 10^{12}/л$	4,6	4,3		4,1	2,12	
2	Лейкоцити	$\times 10^9/л$	11,9	6,0		11,5	7,5	9,0
3	Тромбоцити	$\times 10^9/л$	230	220		82	127	
4	Гематокрит	%	54	48,5	44	44	28	35

Результати УЗД внутрішніх органів: печінка біля краю реберної дуги, паренхіма дрібнозерниста, внутрішні печінкові ходи не розширені; підшлункова залоза з «розмитим» контуром; селезінка не змінена. Нирки нормальних розмірів, ЧМС не розширена.

Оглянута офтальмологом: початкова катаракта обох очей; гіпертонічна ангіопатія сітківки обох очей. Оглянута хірургом, який не виявив гострої хірургічної патології. Методом ІФА були виявлені маркери НВ-вірусної інфекції: НВsAg, anti-НВcor IgM; anti-НСV<sub>(сар)</sub> – відсутні.

Наступного дня (05.08) стан хво-

рої погіршився: нароста загальна слабкість, через що хвора не могла ходити. Утримувалися жовтяниця, сухість та гіркота в роті, біль в животі, ломота в тілі. З'явилися ознаки печінкової та ниркової недостатності, а також печінкової енцефалопатії. Хвора переведена до відділення інтенсивної терапії.

Консілярно встановлено діагноз: гострий гепатит В, фульмінантна форма; печінкова енцефалопатія, прекома II. До лікування додано гепамерц, дексаметазон, фосфалюгель, продовжено дезінтоксикаційну терапію, очисні клізми з лактулозою.

09.08 посилюються прояви енце-

фалопатії – стан хворої на рівні сопору. Обличчя одутле, набряклі верхні та нижні повіки, кисті рук, ноги теж набряклі. У легенях, в нижніх відділах, ослаблене дихання; АТ – 150/100 мм.рт.ст. Добовий діурез 3 л. До лікування додано 10% альбумін.

10.08 відмічено позитивну динаміку у стані хворої: стала активнішою, свідомість яснішою, почала легше вступати у контакт, покращився апетит, зменшилася жовтяниця та набряки на ногах, хоча зберігалася ейфорія, дещо порушена координація. До лікування додано верошпірон, зефікс.

Приймаючи до уваги утримання ослабленого дихання в нижніх відділах легень, проведено рентгенологічне дослідження грудної клітки – двобічна зливна вогнищева пневмонія.

З 15.08 стан хворої почав знову погіршуватися, з'явилася гарячка до 39° С, вологий кашель. 17.08 приєдналося потьмарення свідомості, розвинувся колаптоїдний стан; АТ – 60/40 мм.рт.ст., холодний піт, сірість шкірного покриву, синюшність губ, порушення дихання з апное та серцевого ритму (екстрасистолія, аритмія), PS=70-80 уд/хв, діурез до 100 мл за ніч. Поступово наростали прояви дихальної та серцево-судинної недостатності на фоні двобічної зливної бронхопневмонії, посилились ознаки енцефалопатії.

У подальші дні стан хворої продовжував погіршуватися. Консультована пульмонологом 17.08 – підтверджено двобічну тотальну пневмонію, ДН II–III ст. Рекомендовано провести плевральну пункцію справа. 19.08 –

проведено пункцію, видалено 0,5 л світло-жовтої рідини.

01.09 у хворої з'явилася мелена. Проведено ФЕГДС: виразка цибулини 12-типалої кишки. На час огляду свіжої та ознак недавньої кровотечі не виявлено. Консультована хірургом, згідно його рекомендацій проведено гемостатичну терапію.

03.09 стан вкрай тяжкий, загрозливий. Хвора без свідомості. Жовтяниця, пастозність обличчя, набряки на кінцівках, геморагічний висип на тулубі, АТ – 80/40 мм.рт.ст. Ps – 66 уд/хв. Добовий діурез до 1 літра.

УЗД в динаміці – печінка не виступає з-під краю реберної дуги, паренхіма помірно ущільнена, зерниста. Незначна кількість вільної рідини біля печінки. Жовчні протоки не розширені. Підшлункова залоза не потовщена, акустично ущільнена; селезінка не збільшена. Нирки нормальних розмірів, паренхіма дещо потовщена, ЧМС нерозширена.

Хвора консультована неврологом, який не виявив хвороби ЦНС та погодився із діагнозом «печінкова кома». Проте консилиум із працівників кафедри інфекційних хвороб разом з лікуючим лікарем визнав доцільним зробити люмбальну пункцію, з метою виключення можливого вірусного або бактерійного ураження ЦНС.

20.09 проведено люмбальну пункцію: реакція Панді ( $\pm$ ), реакція Нонне-Апельта (-), білок 0,165 г/л, цукор 2,25 ммоль/л, цитоз 0 – 1 кл. в мм<sup>3</sup>.

21.09 зроблено комп'ютерну томографію головного мозку: встановлено внутрішньочерепну гіпертен-

зію, змін в мозковій речовині не виявлено.

Стан хворої не покращувався, незважаючи на інтенсивну терапію, – енцефалопатія тривала вже протягом трьох тижнів. Відомо, що фульмінантний гепатит може затягнутися навіть на 9 тижнів [1], але це стосується підгострого перебігу хвороби. У нашому випадку енцефалопатія розвинулась швидко, досягла максимуму і в такому стані затрималась на тривалий (як для енцефалопатії) термін. Така значна її тривалість викликала певні сумніви у точності діагностики, ставила під питання печінкове походження енцефалопатії, хоча діагноз гепатиту В сумнівів не викликав. Саме тому було прийняте рішення провести з діагностичною метою пункційну біопсію печінки. Зроблено 22.08 в положенні хворої на лівому боці в 7-8 міжребер'ї по передній аксілярній лінії голкою "SteryLab" G18 під місцевою анестезією 2% розчином лідокаїну.

При огляді біоптату звертав на себе увагу чорний колір печінкової тканини, що поставило питання про можливість синдрому Дубіна-Джонсона. Мікроскопічне дослідження біоптату встановило наступне: загальна балково-часточкова будова порушена, сформовані портопортальні сполучнотканинні септи, наявні ознаки гідропічної дистрофії. Значна кількість гепатоцитів з ознаками інтрацелюлярного білірубіностазу, знайдені також і прояви капілярного та дуктального холестазу. Згідно заключення патологоанатома така гістологічна картина відповідає

синдрому Дубіна-Джонсона.

З врахуванням типового чорного кольору печінкової тканини та заключення патологоанатома до клінічного діагнозу було включено і синдром Дубіна-Джонсона.

Незважаючи на тривалу інтенсивну терапію, хвора померла на 61 день з моменту госпіталізації.

При патологоанатомічному дослідженні звертав на себе увагу зелено-чорний колір печінки, що можна розглядати як підтвердження синдрому Дубіна-Джонсона. У літературі із синдромом Дубіна-Джонсона пов'язують незвичний колір печінки з переважанням голубого, зеленого, сірого та чорного тонів.

Ш. Шерлок і Дж. Дулі описують печінку при синдромі Дубіна-Джонсона як зеленувато-чорну [2].

Дослідженням печінки змін, характерних для фульмінантного гепатиту В, не знайдено, проте було виявлено пухлину довгастого мозку (розмір 1,3 см на 2,1 см). Гістологічно пухлина являла собою астроцитому в стадії розпаду, яка і призвела до розвитку мозкової коми та смерті хворої.

Особливістю даного клінічного спостереження є те, що у хворої з пухлиною довгастого мозку на тлі гострого гепатиту В з важким перебігом розвинулась церебральна кома, яка протягом тривалого спостереження приймалась за печінкову. В тому, що енцефалопатія, яка виникла на тлі гострого гепатиту В, була прийнята за печінкову, не має нічого дивного. Проте її затяжний характер викликав сумніви у патогенетичному зв'язку з ураженням печінки. На жаль, огля-

ди невролога, дослідження ліквору та комп'ютерна томографія головно-го мозку виявилися неефективними.

Разом з тим, висновок гістологічного дослідження після пункційної біопсії печінки у хворої в стані коми заперечував її зв'язок з вірусним гепатитом В. До того ж у наведеному спостереженні, завдяки використанню пункційної біопсії печінки, був прижиттєво діагностований синдром Дубіна-Джонсона, який досить рідко зустрічається в клінічній практиці. Так, американські вчені – патолог І. Дубін та терапевт Ф. Джонсон, досліджуючи понад 8 тис. біопсій, виявили цей синдром лише у 23-х випадках [3]. Причиною синдрому Дубіна-Джонсона вважається порушення надходження до жовчі бага-

тьох органічних аніонів, що призводить до підвищення рівня переважно прямої фракції білірубіну та відповідно розвитку гіпербілірубінемії (дефект АТФ-залежної транспортної системи каналців) [4,5]. Зміну кольору печінкової тканини пов'язують із пігментом, що утворюється внаслідок порушення секреції аніонних метаболітів тирозину, фенілаланіну та триптофану.

Не зважаючи на те, що у даному випадку гострий гепатит В не був безпосередньою причиною смерті, не виключено, що синдром Дубіна-Джонсона, який вважається доброякісним пігментним гепатозом, обтяжив перебіг гепатиту і хвороби в цілому.

#### Література

1. Герасун Б. Вірусний гепатит В. Львів: ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2009. – 260 с.
2. Шерлок Ш., Джули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: Медицина. – 1996. – 859 с.
3. Шулутко Б.И. Болезни печени и почек.– СПб: Издательство Санкт-Петербургского сан.-гиг. мединститута, 1993.– 480 с.
4. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1998. – 478 с.
5. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. – М.: Медицина, – 2002. – 416 с.

ЮВІЛЕЇ

**ВНЕСОК ПРОФЕСОРА М.В. ПАНЧИШИН  
У ВИВЧЕННЯ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ**

Радченко О.М.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Характерною особливістю сучасного популяційного здоров'я можна вважати погіршення стану печінки – найбільшого за метаболізмом органа людини, який здійснює тисячі ферментативних реакцій. Зумовлено це погіршенням екологічного стану довкілля, використанням синтетичних продуктів та напоїв у харчуванні, широким, часто надмірним, використанням хімікатів у побуті, поширенням наркоманії, надуживанням алкоголю. Тому завідувач кафедри факультетської терапії Львівського національного медичного університету проф. М.В. Панчишин (1941 – 2008), 70 років якій сповнилося би у січні 2011 року, не могла не зацікавитись проблемами діагностики та лікування патології печінки.

Дослідження метаболізму ліпідів при різній внутрішній патології, що проводилось на кафедрі факультетської терапії ЛНМУ, поклато початок вивченню ролі та значення холестеролу (ХС) у розвитку хронічних гепатитів у 1991 р. [1]. Участь печінки у метаболізмі ліпідів стосується її можливостей синтезувати тригліцериди (ТГ), формувати ліпопротеїни дуже низької густини (ЛДНГ) і секретувати їх шляхом екзоцитозу у позапечінковий простір. При взаємодії з ліпопротеїнами високої густини (ЛВГ) ЛДНГ відда-

ють їм ТГ та збагачуються ефірами ХС, перетворюючись у ліпопротеїни проміжної густини, половина з яких через ароВ-рецептори на мембранах клітин поступає в скелетні м'язи, жирову тканину, мозок, міокард, ендотелій. Решта перетворюється в ЛНГ, у складі яких переважає холестерол [2].

Початковою ланкою патології печінки є її стеатоз, причини, патогенез, клініка та наслідки якого були проаналізовані М.В. Панчишин [3]. У співавторстві з проф. М.П. Павловським та аспірантом З.О. Гук-Лишневською Марія Володимирівна описала морфологічні зміни печінки при мінімальних клінічних ознаках її ураження, що підтвердило акумуляцію ліпідів у гепатоцитах [4]. Практичне значення має запропонована професором М.В. Панчишин та Ю.М. Панчишин методика сонографічної діагностики ступенів стеатозу печінки за характером вираженості ехогенності печінки, візуалізації її структури, основних судин та їх розгалужень, стінок жовчного міхура та діафрагми [5]. Цікавим та важливим для практики є доведення можливості здійснення скринінгової етіологічної діагностики жирового гепатозу за даними ліпідного метаболізму [6, 7]. Так, за ліпідограмою можна виділити алкоголь-індукований, вірус-індукований та змішаний варі-



анти стеатозу печінки та визначити ступінь розвитку (у хворих з III ступенем спостерігається зменшення вмісту ХС-ЛВГ) [5].

Не менше уваги було приділено професором вдосконаленню діагностики [8, 9] та, особливо, дослідженню порушень ліпідного метаболізму при хронічних вірусних гепатитах. Провідною ідеєю стала зумовленість особливостей клінічного перебігу гепатитів обміном ліпідів [10, 11], що знайшло втілення у двох дисертаціях, виконаних під керівництвом М.В. Панчишин: «Діагностичне значення показників метаболізму ліпідів і білків у пацієнтів з хронічними ураженнями печінки та щитоподібної залози» (З.О. Гук-Лешневська, 2005) та «Діагностичне і прогностичне значення відхилень у метаболізмі холестеролу в хворих на хронічні вірусні гепатити» (О.Й. Комариця, 2005). Проведеними дослідженнями було встановлено, що серед пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами, особливо у фазі реплікації, істотно частіше спостерігається гіпохолестеролемія, ніж при невірусних гепатитах [12 – 14].

Встановлено також, що у хворих на хронічний вірусний гепатит істотно частіше спостерігається зменшення ТГ і ЛДНГ крові, ніж їх підвищення [14]. Це може бути зумовлено активністю ЛДНГ у хворих з активованими ароВ-рецепторами або зменшенням утворення та виділення ЛДНГ гепатоцитами. Під керівництвом М.В. Панчишин було проведено клінічне дослідження позапечінкових проявів хронічних вірусних гепатитів, зокрема, змін щитоподібної залози, тромбоцитопенії, геморагічного васкуліту [15 – 17]. У статтях та методичних мате-

ріалах «Лікування хронічних гепатитів» серії «Основи діагностики та лікування внутрішніх хвороб» детально були висвітлені питання лікування алкогольної хвороби печінки та вірусних гепатитів із застосуванням засобів етіотропної та симптоматичної терапії [18, 19].

Увагу М.В. Панчишин привернула рідкісна патологія – синдром оклюзії печінкових вен, діагностика якого викликає неабиякі труднощі навіть у високоспеціалізованих медичних закладах [20, 21]. Кожному терапевту, підкреслювала М.В. Панчишин, слід пам'ятати, синдром оклюзії нижньої порожнистої та печінкових вен, що є подібним до мембранозної їх обструкції, може розвиватись при застосуванні деяких медикаментів, а також зовнішній компресії нижньої порожнистої вени пухлиною, хвостовою часткою печінки, посттравматичною гематомою черевної порожнини, та при патології товстої кишки (хвороба Крона, виразковий коліт). Описане клінічне спостереження – тромбоз нижньої порожнистої і печінкових вен у 19-річного чоловіка [20, 21].

З ініціативи проф. М.В. Панчишин та при участі працівників кафедри створена школа інтерністів, основним завданням якої є покращення діагностики та підвищення ефективності терапії патології печінки.

Продовжуючи основні ідеї проф. М.В. Панчишин, ми підготували монографію «Основи діагностики та лікування гепатитів і цирозів печінки», яку присвячуємо 70-річчю з дня її народження. Пам'ять про Марію Володимирівну надихає колектив кафедри на подальші наукові здобутки.

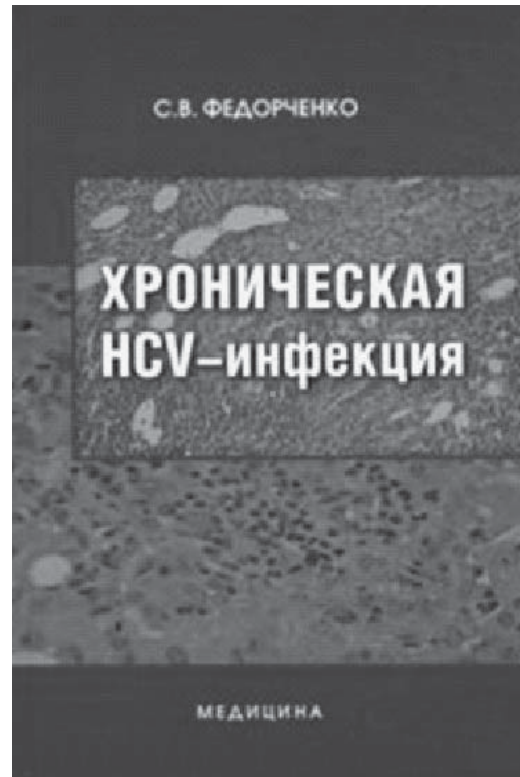
Література

1. Липиды крови у больных хроническими гепатитами / Панчишин М.В. Панчишин Ю.М., Бевз В.П., и др. // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. – Львов, 1991. – Т.ХІІІ. – С. 81.
2. Комариця О. Й., Панчишин М.В. Особливості обміну ліпідів у пацієнтів з хронічними HCV-гепатитами та негоджкінськими лімфомами // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Київ. – 2001. – С. 115 – 119.
3. Панчишин М.В., Панчишин Ю.М., Гук-Лешневська З.О. Неалкогольний стеатоз і стеатогепатит: причини, патогенез, клініка і наслідки // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т.7, № 4. – С. 114 - 117.
4. Павловський М.П., Гук-Лешневська З.О., Панчишин М.В. Морфологічні зміни в печінці при мінімальних клінічних ознаках її ураження // Галицький лікарський вісник. – 2004. – №4. – С. 54 - 56.
5. Панчишин Ю.М., Панчишин М.В. Патогенетичні варіанти стеатозу печінки: можливості діагностики за показниками ліпідів крові // Лікарська справа. – 2008. – № 1. – С. 80-88.
6. Панчишин М.В., Панчишин Ю.М. Клінічні маркери стеатозу в пацієнтів з хронічними гепатитами // Матер. наук.-практ. конф., присвяченої 60-річчю УжНУ «Сучасні методи діагностики та лікування хронічних гепатитів, цирозів, гепатогенної виразки, портальних гастропатій та енцефалопатій у клініці внутрішніх та хірургічних хвороб». – Ужгород, 2005. – С. 77 - 80.
7. Панчишин Ю.М., Панчишин М.В. Ліпіди крові в діагностиці патогенетичних варіантів стеатозу печінки у хворих на хронічні гепатити // Матеріали нац. конгресу «Дні гастроентерології в Києві», 15-16 листопада 2007. - Crimean Journal of Internal diseases. – 2007. – №2 (9). – 1. – С. 37.
8. Деякі аспекти діагностики хронічних HCV-гепатитів / Панчишин М.В., Панчишин Ю.М., Радченко О. М. та ін. // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Київ, 2001. – С. 128 - 130.
9. Радченко О.М., Жакун І.Б., Панчишин М.В. Адаптаційні реакції та важкі ураження печінки // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Київ. – 2001. – С. 214 – 217
10. Комариця О.Й., Панчишин Ю.М., Панчишин М.В. Клінічні особливості перебігу хронічних вірусних і алкогольних гепатитів // Acta Medica Leopoliensia – 2001. – № 1. – С. 35 – 40.
11. Гук-Лешневська З.О., Панчишин М.В. Особливості клінічного перебігу хронічних хвороб печінки різної етіології // Практична медицина. – 2004. – Т.Х. – С. 23 - 30.
12. Панчишин Ю.М., Комариця О. Й., Панчишин М.В. Гіпохолестеролемія у пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Київ. – 2001. – С. 131 - 135.
13. Рівень холестеролу крові та віремія при хронічних вірусних гепатитах / Панчишин М.В., Комариця О.Й., Гук-Лешневська З.О. та ін. // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. „Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів”. – Вісник Вінницького держ. мед. ун-ту. – 2003, №1. - С. 170 - 171.
14. Панчишин М.В., Комариця О.Й., Гук-Лешневська З.О. Гіпохолестеролемія – ознака реплікаційної фази хронічних вірусних гепатитів? // Зб. наук. праць КМАПО ім. П.А.Шупика. – В.12, кн. 2. – Київ, 2003. – С. 775 – 780.
15. Панчишин М.В., Ільчук М.П., Панчишин Ю.М. Лікування та попередження геморагічного синдрому у хворих на хронічний вірусний гепатит С // Роль загально-практикуючого лікаря у розв'язанні проблем профілактики неінфекційних захворювань: Зб. матер. респ. наук.-практ. конф. – Харків, 1997.– С. 327 - 330.
16. Тромбоцитопенія і геморагічний васкуліт у хворих на хронічні вірусні гепатити В і С / Панчишин М.В., Панчишин Ю.М. Климишин Ю.П. Ільчук М.П. // Зб. наук. праць КМА-ПО ім. П.А. Шупика. – Київ, 1999. – В. 8, кн. 1. – С. 437 – 440.
17. Гук-Лешневська З. О., Стасишин О. В., Панчишин М.В. Автоімунний тироїдит як можливий позапечінковий прояв вірусного гепатиту С // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы, – Київ.– 2001. – С. 189 - 192.
18. Панчишин М.В. Діагностика і лікування хронічних гепатитів // Аптека Галицька. – 2002. – № 13. – С. 20 - 21.
19. Панчишин М.В., Панчишин Ю.М. Лікування хронічних гепатитів. Метод. матеріали. – Львів, 2008. – 82 с.
20. Панчишин М., Панчишин Ю., Сорокопуд О. Оклюзія печінкових та нижньої порожнистої вен // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №4. – С.79-90.
21. Панчишин М.В., Панчишин Ю.М., Сорокопуд О.О. Синдром оклюзії печінкових вен (методичні матеріали). – Львів: ЛНМУ, 2006. – 30 с.

## РЕЦЕНЗІЇ

О монографии **С.В. Федорченко**  
**«Хроническая HCV-инфекция»**  
(К.: ВСИ: Медицина, 2010. – 272 с.)

В 2010 г. вышел в свет основательный труд по проблеме, относящейся к инфекционным болезням и гепатологии, – монография С.В. Федорченко, посвященная одной из наиболее актуальных проблем медицины. Монография оказалась очень своевременной, ибо за последние несколько лет произошли, хотя и не коренные, но важные новации в проведении противовирусной терапии ХГС. Хотя, по-прежнему, основным алгоритмом лечения HCV-вирусной инфекции остается комбинированная противовирусная терапия (ПегИНФ+рибавирин), все же многочисленные рандомизированные клинические испытания уточнили целый ряд моментов, имеющих значение для повышения ее эффективности, значительно дополнился перечень предикторов успешной ПВТ, наметились подходы к лечению пациентов, недостаточно реагирующих на терапию. Особое значение начали придавать мониторингу вирусологической нагрузки, появились первые результаты изучения связи между полиморфизмом конкретных генов и элиминацией вируса и многое другое. К сожалению, изучение патогенеза болезни, возможности дифференциальной диагностики острого и хронического гепатита С претерпели незначительные изменения; практически не разработаны и методы вед-



ния больных, которым противопоказана ИНФ-терапия и др. Тем не менее, многое из того, что появилось, нуждается в обобщении и рассмотрении. Именно такую задачу поставил перед собой автор новой монографии. Предыдущие труды по этой теме быстро устарели. В предисловии к своему труду С.В. Федорченко сообщил читателю, что «эта работа имеет философский смысл, в плане построения своеобразного моста между прошлым и будущим...», и надо сказать, что это автору удалось в полной мере.

Анализируя построение монографии, состоящей из 11 глав, надо отметить, что охвачены практически все аспекты сложной патологии, далеко выходящей за рамки поражения пече-

ни. Одним из достоинств рассматриваемого труда является то, что автор не избегает сложные, противоречивые аспекты проблемы, и высказывает, хотя иногда спорные, но что очень важно – собственные соображения по проблеме.

В первой главе рассматривается распространение HCV-инфекции в мире. Естественно, что нас особенно интересует ситуация в Украине. Автор пришел к неутешительному выводу, что в последние 13 лет в нашей стране отмечается устойчивая тенденция к повышению заболеваемости.

Вторая глава монографии полностью посвящена лабораторной диагностике ГС. Понятно, что для такой инфекции это имеет особое значение. Значительная часть этого раздела отведена серологическим методам. К сожалению, в этом разделе имеются некоторые неточности и противоречия. Например, на с.30 после перечисления методик, которые автор относит к «суррогатным методам определения РНК вируса», сделана рекомендация перепроверять сыворотки с низким содержанием антител с помощью RIBA-теста (пункт 4), хотя хорошо известно, что иммуноблотинг является менее чувствительным, чем стандартные методики ИФА.

Автор уделяет внимание диагностическому значению определения core Ag HCV в сыворотке крови, указывает на ряд преимуществ этого диагностического показателя, и это можно только приветствовать – к сожалению, в нашей стране тест не получил должного распространения.

В главе 3 глубоко и всесторонне рассмотрены различные аспекты патогенеза. Согласно общепринятым представлениям в основе патогенеза ХГС лежит гипервариабельность вируса. Считается, что огромное количество квазивидов, одновременно содержащихся в организме больного, негативно влияет на характер иммунного ответа. Именно поэтому особый интерес представляют данные о спонтанном клиренсе возбудителя. Этот аспект проблемы очень важен, так как может оказать влияние на разработку методов лечения. Представленные данные литературы и собственная позиция автора в этом вопросе заслуживают особого внимания.

В последние годы мы стали часто встречаться с проблемой микстинфекции. Перед учеными стал вопрос о том, как использовать интеркуррентцию вирусов в процессе лечения ХГС+ХГВ. Однако вопрос «взаимоотношений» возбудителей этих заболеваний в литературе рассматривается противоречиво. Не избежал этого и Сергей Валериевич: на с. 104 сказано, что изучение коинфекции HCV/HBV «...привело ученых к утверждению мнения о супрессорном влиянии HBV на репликацию HCV»; ниже: «Большинство исследователей склонны полагать, что коинфекция HBV/HCV часто приводит к спонтанному выздоровлению от острого вирусного гепатита В с развитием хронической HCV-инфекции». Фундаментальными, впрочем, как и все другие разделы монографии, являются главы, посвященные клиническим особенностям и терапии ХГС, его внепеченоч-

ным проявлениям. Читатель найдет в них ответы на большинство вопросов, интересующих практикующего врача.

Разумеется, в рамках журнальной рецензии невозможно рассмотреть все аспекты этого труда, но хочется

отметить, что монография С.В. Федорченко является весомым вкладом в проблему. Фундаментальный труд несомненно станет настольной книгой специалистов, занимающихся проблемой вирусных гепатитов.

*Б. Герасун.*

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО НОВІ ВИДАННЯ З ПРОБЛЕМИ ГЕПАТОЛОГІЇ (2009 – 2010)

Герасун Б.А.

**Вірусний гепатит** / ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2009. – 260 с.

У книзі розглядаються етіологія, епідеміологія, патогенез, клініка та лікування гострого та хронічного гепатиту В, дельта-інфекції, гепатоцелюлярної карциноми (дані літератури та власні дослідження автора). Детально досліджені шляхи передачі (зокрема, антенатальний та пренатальний), містяться результати вивчення нової актуальної проблеми гепатології – НВе-негативного хронічного гепатиту В, розглянуті механізми тривалої персистенції HBV. До розділу лікування хронічного гепатиту В увійшли авторські розробки терапії позапечінкових проявів хронічного гепатиту. Книга розрахована на широке коло спеціалістів, зокрема, епідеміологів, інфекціоністів та терапевтів.

Губергриц Н. Б.

**Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение:** Учеб. пособие / Н. Б. Губергриц. – 3-е изд., исправ. и доп. – К.: ЗАО «Віпол», 2010. – 328 с.

Навчальний посібник, містить сучасні відомості про синдромну діагностику і лікування хронічних гепатитів та цирозів печінки. Викладено принципи інтерпретації клініч-

них, лабораторних, інструментальних даних, сучасні міжнародні класифікації. Розглянуті механізми дії нових лікарських засобів та алгоритм тактики лікування хронічних гепатитів і цирозів печінки.

Посібник рекомендований для лікарів-інтернів, гастроентерологів, терапевтів, а також буде корисним для студентів медичних вузів, магістрів, аспірантів.

**Вірусні гепатити і рак печінки** / М. А. Андрейчин, В. І. Дрижак, О. В. Рябоконт, В. С. Копча. – Тернопіль : ТДМУ, 2010. – 188 с.

У монографії висвітлено епідеміологічні та клініко-патогенетичні особливості гепатитів В, С і D в контексті їх хронізації та трансформації в цироз печінки. Наведено сучасне уявлення про гепатоканцерогенез при хронічних вірусних гепатитах, поширеність первинного раку печінки, предиктори його розвитку. Розглянуто класифікації пухлин печінки, досягнення у діагностиці, терапії та профілактиці гепатокарциноми. Автори аналізують як дані літератури, так і результати власних досліджень і клінічних спостережень.

Книга адресована науковцям, лікарям-інфекціоністам, онкологам, гепатологам а також лікарям суміжних спеціальностей.

Федорченко С. В.

**Хроническая HCV-инфекция: монография.** – К.: ВСИ «Медицина», 2010. – 272 с.

В книзі висвітлені основні дані про структуру та функції різних ділянок геному HCV, механізми продукції вірусспецифічних білків. Подані серологічні і вірусологічні критерії діагностики гострої і хронічної HCV-інфекції, в тому числі в особливих групах хворих (реципієнти донорських органів і тканин, гемодіалізні хворі, пацієнти з конфекцією HCV/HIV). Вказані основні шляхи передачі HCV в різноманітних групах пацієнтів, особливості трансмісії вірусу в залежності від генотипу. Обговорюються особливості позапечінкових проявів в рамках розвитку криоглобулінемічного синдрому. Розкритий характер та частота ураження інших органів і систем організму. Висвітлені питання розвитку стеатозу печінки в залежності від інфіку-

вання різноманітними генотипами HCV, частоти інсулінорезистентності та впливу цього феномену на темпи про-гресування захворювання. Проведений аналіз спонтанного кліренсу HCV в популяції слов`ян та проаналізовані фактори вірусу і господаря, які сприяють видужанню. Продемонстровані результати лікування хворих хронічним гепатитом С пегільованим інтерферонами і рибавірином в залежності від статі, віку, генотипу HCV, стартового рівня віремії і ступеня фіброзу в печінковій паренхімі. Наведені нові дані про ефективність повторної терапії пегінтерфероном і рибавірином в групі пацієнтів з рецидивом або, які не відповіли на перший курс монотерапії інтерфероном.

Монографія призначена для лікарів-інфекціоністів, гастроентерологів, трансфузіологів, педіатрів і трансплантологів, які займаються питанням діагностики і лікування хронічної HCV-інфекції.