

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 (14)
Грудень, 2011 рік

Львів, 2011

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.О. Виноград (Львів)
О.А. Голубовська (Київ)
Н.Б. Губергриц (Донецьк)
А.Л. Гураль (Київ)
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ)
Г.М. Дубинська (Полтава)
А.А. Ключарьова (Мінськ, Білорусь)
І.Л. Кляритська (Сімферополь)
Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)
Ю.І. Мазур (Львів)
В.П. Малий (Харків)
М.І. Михайлов (Москва, Росія)
М.С. Регеда (Львів)
К.Л. Сервецький (Одеса)
С.М. Федоренко (Львів)
С.В. Федорченко (Київ)
Н.В. Харченко (Київ)
В.В. Чоп'як (Львів)
Й.В. Шахгільдян (Москва, Росія)

Рекомендовано до видання Вченою радою ЛНМУ
імені Данила Галицького
(протокол №10-ВР від 14.12.2011 р.)
Здано на складання 19.12.11
Підписано до друку 20.12.11
Папір офсетний. Друк офсетний.
Наклад 500 прим.

Заснований у 2008 р.

Виходить щоквартально.

ISSN 2070-8904

Розповсюдження журналу через редакцію.

Свідоцтво 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: hepatology@i.ua
www.hepatology.org.ua
Зав. редакцією А.В. Чорновіл

Друк:

ФОП Прокопович С.А.
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:

- В.А. Скибчик, Г.В. Данилова, Ю.В. Башта, О.В. Булак
Печінка та артеріальна гіпертензія 4

Огляди та лекції:

- Б.А. Герасун, М.О. Крижанська, А.В. Чорновіл, О.Б. Ворожбит,
А.М. Задорожний, О.М. Грицко
Сучасні уявлення про гепатит А 8

Оригінальні дослідження:

- М.А. Андрейчин, В.С. Копча, В.Л. Носко
**Цитокиновий профіль і дисфункція ендотелію у хворих на ВІЛ-
інфекцію/СНІД при супутніх хронічних гепатитах В та С** 20

- О.М. Гаврилюк, Ю.В. Бісярін, М.О. Абрагамович
**Ультроструктурні зміни синусоїдних ендотеліоцитів при хроніч-
ному стеатогепатиті та цирозі печінки** 29

- О.А. Голубовська, О.В. Кулеш
**Причини декомпенсацій у хворих на хронічний вірусний гепа-
тит із розвитком цирозу печінки** 35

- М.С. Регеда, Я.О. Погорецька, Р.Ю. Грицко, І.Г. Гайдучок.
**Дослідження гепатопротекторної дії тіотриазоліну в експери-
менті на морських свинках** 42

На допомогу практичному лікарю

- С.О. Галникіна, О.Б. Герасун
**Про доцільність застосування гепатопротекторів у практиці
дерматовенеролога** 47

Конференції

- О.М. Зінчук, О.Б. Ворожбит
Нові перспективи в лікуванні хронічного гепатиту С
(Огляд міжнародного конгресу Європейської Асоціації з вивчення
печінки. Берлін, 2011) 56

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

УДК 616 6166+616.12-008.331.1

ПЕЧІНКА ТА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

В.А. Скибчик, Г.В. Данилова, Ю.В. Башта, О.В. Булак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки, алкогольна хвороба печінки

ПЕЧЕНЬ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

В.А. Скибчик, Г.В. Данилова, Ю.В. Башта, О.В. Булак

В статье анализируются современные взгляды на единство патогенетических механизмов артериальной гипертензии и стеатоза печени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени

LIVER AND ARTERIAL HYPERTENSIA

V.A. Skibchik, G.V. Danylova, Y.V. Bashta, Y.I. Onushchuk

In the article we have presented an analysis of modern views on the unity of the pathogenesis mechanisms of hypertension and hepatic steatosis.

Key words: hypertension, nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease

Вступ. У клінічній практиці комбінація захворювань печінки та артеріальної гіпертензії (АГ) зустрічається надзвичайно часто. АГ залишається лідером серед причин смертності і зберігає характер епідемії (її поширеність – понад 40%), незважаючи на всі зусилля людства по боротьбі з нею [1]. Хвороби печінки – це друга «епідемія нашого сторіччя», серед причин якої одне з провідних місць

(20–30% від загальної популяції) посідає неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП) [2]. Поєднання АГ і НЖХП зумовлено єдиними факторами ризику та патогенетичними механізмами.

Так, факторами ризику для серцево-судинної патології і, зокрема АГ, є ожиріння, гіподинамія, куріння, гіперліпідемія, вживання алкоголю. Ці фактори є також причиною

метаболічного ураження печінки і розвитку НЖХП. [3,4]. У більшості випадків АГ виникає в осіб з метаболічним синдромом (МС), який є доведеним предиктором ураження печінки [5,6].

Провідними механізмами в патогенезі НЖХП [7, 8] є інсулінорезистентність (ІР) і компенсаторна гіперінсулінемія, що сприяють стеатозу (вільні жирні кислоти накопичуються в цитоплазмі гепатоцитів) [9]. Так, гіперінсулінемія стимулює синтез факторів росту (тромбоцитарного, інсуліноподібного, фактору росту фібробластів), що запускає проліферацію гладком'язових клітин і фібробластів і веде до вазоконстрикції [10]. Інсулін також стимулює синтез ендотеліну та АПФ-1 [11], що сприяє активації симпатoadреналової (САС) і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), підвищує реабсорбцію Na^+ в проксимальних і дистальних каналцях нефронів та багатогранно впливає на патогенез АГ. Отже, ІР є кофактором багатьох патологічних процесів, що втягає у «смертельний каскад» органи і системи.

ІР та рівень С-реактивного протеїну (СРП) сьогодні розглядають як незалежні фактори ризику НЖХП [6]. Останні дослідження підтверджують високу чутливість СРП як прогностичного фактора серцево-судинних подій [12]. У пацієнтів з метаболічним синдромом і стеатозом печінки також значно підвищений рівень фібриногену, СРП та ІЛ-6, порівняно з пацієнтами без метаболічного синдрому [13, 14]. Було показано, що рівень ІЛ-6 і СРП прямо корелює зі

ступенем фіброзу і запальної реакції в печінці [15]. Отже, не тільки гепатити, але й стеатоз печінки активує системну запальну відповідь і формує серцево-судинні ускладнення [16, 17].

Підтримуючи системне запалення, НЖХП веде до ендотеліальної дисфункції. Так, ендотелій-залежна вазодилатація виявилась мінімальною в групі пацієнтів з АГ і стеатозом печінки у порівнянні з пацієнтами без стеатозу [18].

Печінка є основним метаболічним органом організму і розглядається з позиції глікогенезу, обміну ліпідів, метаболізму ліків, як орган – мішень ІР та атерогенної дисліпідемії, а також як мішень для гепатотропних ліків, алкоголю. Відомо, що основні процеси атерогенезу здійснюються на рівні гепатоциту [20]. З іншого боку, АГ, особливо систолічна, сприяє розвитку жирового гепатозу (понад 50% пацієнтів з АГ було виявлено НЖХП без інших факторів ризику розвитку захворювань печінки) [19]. Більшість системних проявів АГ реалізується при участі ангіотензину-ІІ, який має не тільки вазоконстрикторний, а також цілий ряд інших ефектів: протромбогенна і проліферативна дія та індукція оксидантного стресу.

Зібрано численні докази на користь прямого впливу захворювань печінки на серцево-судинну систему. Цікавими є результати недавнього дослідження, яке показало, що у пацієнтів з НЖХП ступінь гіпертрофії лівого шлуночка є значно вищим [19], а прояви жирового гепатозу значно підвищують ризик серцево-судинних змін [22], доведено, що рівень ГГТП

є незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень [20,21].

Ще одним фактором ризику для АГ є алкогольне захворювання печінки. Відомо, що переважна більшість населення (за даними ВООЗ – 90%) вживає алкоголь, причому 40-45% (переважно чоловіки) вживають алкоголь регулярно, що зумовлює розвиток багатьох захворювань, зокрема АГ [23]. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження чітко встановили емпіричний зв'язок між вживанням алкоголю і підвищенням АТ [24]. Алкогольна хвороба печінки (АХП) у своєму розвитку має ті ж послідовні стадії, що й НАХП: стеатоз-стеатогепатит – цироз печінки. Поєднання в одного пацієнта АХП і алкоголь-обумовленої АГ створює цілий спектр діагностичних і терапевтичних проблем: низька ефективність гіпотензивних препаратів,

особливо тих, метаболізм яких проходить у печінці, непередбачувана взаємодія ліків і алкоголю, необхідність лікування багатьох наслідків алкогольної інтоксикації. У цій ситуації необхідно особливо ретельно підходити до вибору терапії, віддавати перевагу препаратам, що метаболізуються не в печінці, не мають гепато- і нефротоксичності, не зв'язуються з білками плазми, тобто препаратам (засобам) з мінімальною медикаментозною взаємодією.

Отже, сучасний рівень розуміння патогенетичних механізмів взаємодії печінки і серцево-судинної системи не дозволяє ігнорувати стан однієї системи при ураженні іншої. У всіх пацієнтів з АГ, МС, під час вибору оптимальних шляхів терапії, необхідно оцінювати і враховувати стан печінкової паренхіми.

Література

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. – 2006. – №4. – С.45–50.
2. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005; 42 :44–52.
3. Kannel WB, Cuppels LA, Ramaswami R, Stokes J Higgs m regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44 (2): 183–90.
4. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology*. 2007 Nov;46(5):1387–91.
5. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:722–728.
6. Park SH, Kim BI Insulin resistance and C–reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jun;19(6):694–8.
7. Angelico F, Del Ben M, Conti R, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1578–1582.
8. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am*. 2007;91:1125–1149.

9. Diakou, MC, Liberopoulos, EN, Mikhailidis, DP Pharmacological treatment of non-alcoholic steatohepatitis: the current evidence. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:139–147.
10. Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol and hypertension: an update. *Hypertension* 2006. June;47(6):1035–1038 Epub 2006 Apr 3.
11. Sowers J.R., Sowers P.S., Peuler J.D. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis. *J Lab Clin Med.* 1993.123: 647–652.
12. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord.* 2004;2:82–104.
13. Wild SH, Byrne CD, Tzoulaki I, et al. Metabolic syndrome, haemostatic and inflammatory markers, cerebrovascular and peripheral arterial disease: The Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis.* 2008. Accepted, in Press.
14. Targher G, Bertolini L, Zoppini G, et al. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in Type1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. *Diabet Med.* 2005: 999–1004.
15. Moller DE, Kaufman KD. Metabolic Syndrome: A Clinical and Molecular Perspective. *Annu Rev Med.* 2005;56:45–62.
16. Eckel RH, Grundy SM, The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415–1428.
17. Sciacqua A, Perticone M, Miceli S, et al Endothelial dysfunction and non-alcoholic liver steatosis in hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 Mar 11.
18. Fallo F, Dalla Pozza A Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9):646–53.
19. Yilmaz Y. Liver function tests: Association with cardiovascular outcomes. *World J Hepatol.* 2010 Apr 27;2(4):143–5.
20. Mason JE, Starke RD, Van Kirk JE Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker. *Prev Cardiol.* 2010 Winter;13(1):36–41.
21. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13:1579–1584.
22. Mawatari S, Uto H, Tsubouchi H. Chronic liver disease and arteriosclerosis. *Nippon Rinsho.* 2011 Jan;69(1):153–7. Review. Japanese.
23. Tarquini R, Lazzeri C, Boddi M, Non-alcoholic fatty liver disease: a new challenge for cardiologists]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2010 Sep;11(9):660–9. Review. Italian.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

УДК 616.36-002.15

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ГЕПАТИТ А

Б.А. Герасун, М.О. Крижанська, А.В. Чорновіл, О.Б. Ворожбит,
А.М. Задорожний, О.М. Грицко
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: гепатит А, діагностика, клініка, лікування, профілактика.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕПАТИТЕ А

Б.А. Герасун, М.О. Крыжанская, А.В. Черновол, О.Б. Ворожбит,
А.М. Задорожний, О.М. Грицко

В статье рассматриваются современные представления о проблеме гепатита А.

Ключевые слова: гепатит А, диагностика, клиника, лечение, профилактика.

MODERN VIEWS ABOUT HEPATITIS A

B.A. Gerasun, M.O. Kryzhanska, A.V. Chornovil, O.B. Vorozbyt,
A.M. Zadorozhnyi, O.M. Hrytsko

In the article modern views about hepatitis A are presented.

Key words: hepatitis A, diagnosis, manifestations, treatment, prevention.

Гепатит А (Hepatitis A, ГА) – гостра інфекційна вірусна хвороба, що передається фекально-оральним шляхом, уражає печінку і часто проявляється жовтяницею.

Історія. Тривалий час вважали, що гепатит А – це катаральна жовтяниця, яка виникає через закупорку загальної жовчної протоки. С.П. Боткін (1883) уперше довів, що цю жовтяницю спричиняє інфекційна хвороба, яка відтоді отримала назву “хвороба Боткіна”. Через невдачі з експериментальними зараженнями тварин

матеріалом від хворих, досліді з вивчення захворювання стали проводити на людях. Найвідоміші з них дослідження G.Krugman і співав. (1967), проведені в Нью-Йорку в школі для розумово-відсталих дітей, встановили існування принаймні двох вірусних гепатитів, які відрізняються за механізмом зараження та тривалістю інкубаційного періоду. Гепатит, який вдавалося відтворити шляхом фекально-орального зараження добровольців, назвали гепатитом А (Ф. Мак-Коллум, 1947). Збудник

хвороби, який отримав умовну назву "MS-1", виявлений у фекаліях хворих на ГА. Його вдалося ідентифікувати після розробки методу імунно-електронної мікроскопії.

Етіологія. Збудник – вірус гепатиту А (HAV), відкритий С. Фейнстоном у 1973 року за допомогою методу імунно-електронної мікроскопії, належить до роду *Hepatovirus*¹, родини *Picornoviridae*. Вірус без оболонки, у формі ікосаедра. Геном збудника – одноланцюжкова РНК довжиною 7500 нуклеотидів (молекулярна маса $2,25-2,8 \times 10^6$ kD).

Погано адаптується до культур клітин, повільно культивується в клітинах нирок мавп та гепатомній лінії. Цикл репродукції триваліший ніж у інших ентеровірусів. HAV вдається виділити з фекалій зелених мартішок, макак-резусів, мармозетів, а також шимпанзе. Труднощі відтворення експериментальної інфекції пов'язані з потужним протективним

¹ Досить часто у літературі віруси, які уражують печінку, називають "гепатовірусами", проте це хибно, адже згідно класифікації так називають рід, до якого належить його єдиний представник – HAV.

ефектом анти-HAV, які часто є у мавп [1, 2].

Тропізм HAV до гепатоцитів вважають абсолютним. Реплікація HAV відбувається за наступною схемою. Після дезінтеграції віріону в цитоплазмі клітини РНК HAV зв'язується з рибосомами – йде трансляція структурних і функціональних білків (вірусні протеази, RNA-полімераза, ініціюючі протеїни). Крім того, РНК геному виконує роль матричної мРНК для синтезу на ній мінус-ланцюгів РНК, які служать матрицею для синтезу віріонних РНК(+), що одночасно можуть виступати як мРНК і РНК трансляції.

Цей процес проходить за допомогою специфічної РНК-полімерази, що утворюється внаслідок дезінтеграції поліпротеїну (продукту трансляції). У процесі трансляції формується ще 4 білки капсиду: VP1, VP2, VP3 і VP4. Один з них тісно пов'язаний з РНК і лежить всередині капсиду, інші три саме й становлять антигенну детермінанту. Капсид порівняно невеликий – містить усього 60 білкових молекул [1, 3].

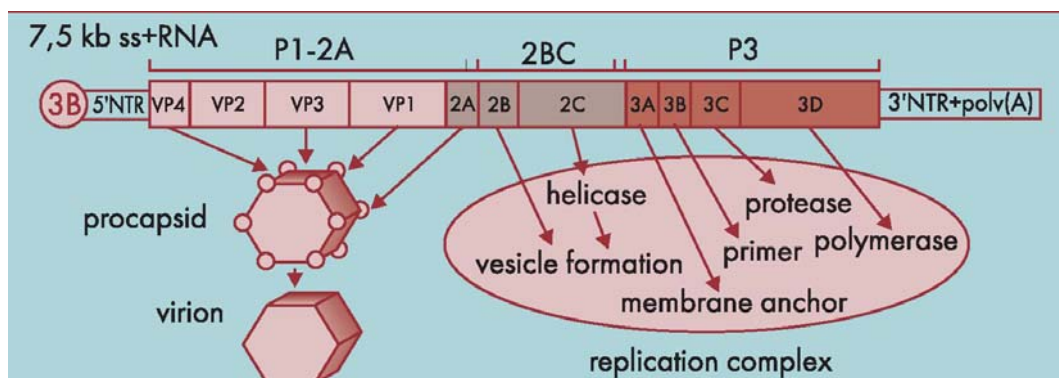
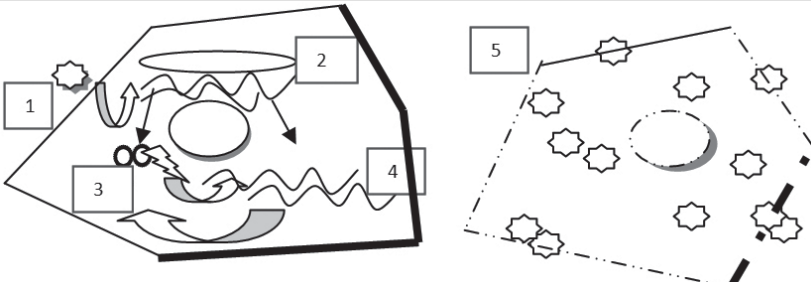


Схема геному вірусу.

Родина, рід	Picornaviridae, Hepatoviridae
Розмір, структура	27—30 нм, сферичні віріони, форма ікосаедра, без ліпопротеїдної оболонки; капсидні білки — 3 поверхневі (1 антиген) і 1 внутрішній
Геном	Одноланцюгова лінійна РНК(+), 7500 нуклеотидів, 8 генів
Репродукція	 <p>1 — віріон (проникнення, "роздягання"); 2 — віріонна РНК(+) на рибосомі; 3 — трансляція – синтез РНК-полімерази, протеаз ініціюючих і структурних білків; 4 — транскрипція – формування реплікативної попередниці — РНК(-) і реплікація інформаційної та віріонної РНК(+); 5 — збирання зрілих (інфекційних) віріонів, дезінтеграція гепатоциту (помірна ЦПД)</p>
Експериментальна модель	Шимпанзе, мавпи-мармозети, репродукція на первинних культурах клітин нирок ембріонів мавп-резус
Стойкість до зовнішніх факторів	Зберігає активність під час нагрівання до 60°С протягом 12 годин, кип'ятіння вбиває вірус через за 1—2 хв. Зберігається роками при температурі -20°С. Ефективні дезінфікуючі засоби: хлорамін (2,0—2,5 мг/л — 15 хв.), 3% формалін (5 хв.) та ін. До ефіру, хлороформу та інших жиророзчинних сполук нечутливий

Епідеміологія. Єдине джерело інфекції – хвора людина. Значну кількість збудника містять фекалії, інфекція переважно поширюється фекально-оральним шляхом, і за цією ознакою ГА включений у групу кишкових інфекцій. У спостереженнях І.В. Шахгільдяна (2007) екскреція HAV починається з другої половини інкубації (за 5-7 днів до підвищення активності АЛАТ) [3]. Особливо заразні хворі в останні дні інкубаційного і в перші 5 днів початкового періоду хвороби. З розвитком жовтяниці їхня контагіозність значно зменшується (у більшості після госпіталізації HAV у фекаліях не виявляють);

лише в поодиноких хворих збудника знаходять з другого тижня жовтяниці. Клініко-епідеміологічні спостереження заперечують роль перехворілих як можливого джерела інфекції. Шляхи передачі HAV подані на рис.1. Важливе епідемічне значення мають безжовтяничні форми ГА, яких у 10-20 разів більше ніж жовтяничних, адже їх практично не діагностують і, відповідно, хворих не госпіталізують та не ізолюють.

Факторами передачі HAV переважно є вода та харчові продукти, передусім ті, які не пройшли термічну обробку, а також іграшки, посуд, білизна тощо. Для епідемічного процесу

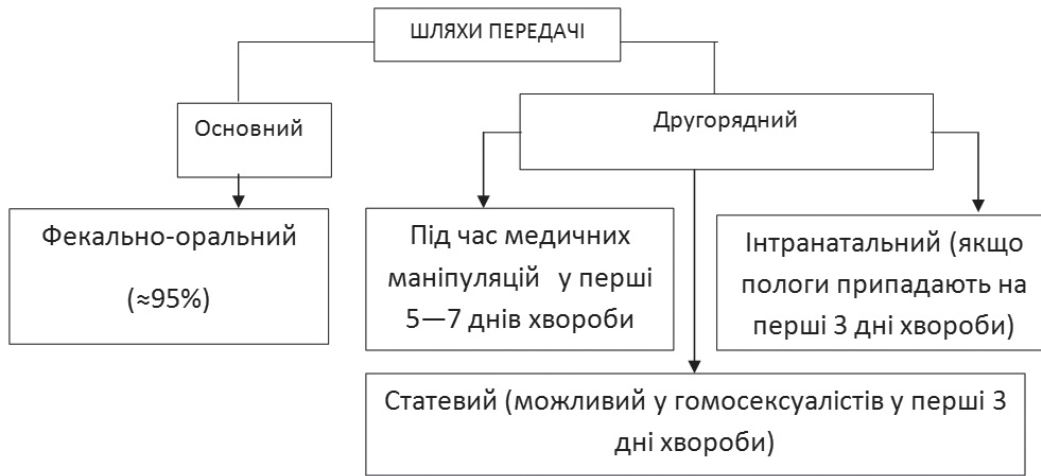


Рисунок 1. Шляхи передачі та механізми зараження гепатитом А.

характерні всі можливі варіанти епідемії та спалахів. Інтенсивність захворюваності ГА, як і кишкових інфекцій, насамперед, залежить від стану комунального благоустрою та санітарної культури населення. Фекально-оральний шлях передачі призводить до водних та харчових спалахів хвороби. У літературі описано багато таких спостережень, зокрема, так звані “устричні спалахи” (після споживання устриць, зібраних біля місць викиду каналізаційних стоків), а також пов’язані з дефектами водопостачання.

Після розробки методів, що виявляють антигени збудника у воді, встановлена надзвичайно важлива роль водного фактора для розвитку епідемічного процесу; доведено, що в багатьох регіонах, частіше на півдні України, саме неякісне водопостачання призводить до значних спалахів захворювання. Харчові спалахи ГА переважно зумовлені забрудненням продуктів на харчових

підприємствах; джерелом інфекції зазвичай є робітники з легкими, частіше субклінічними формами хвороби.

За певних умов важливі й інші, другорядні, шляхи передачі (HAV виявляють також у сечі, менструальній крові, спермі; з грудним молоком збудник не виділяється). Під час медичних маніпуляцій існує реальна можливість парентеральних заражень, однак нетривала вірусемія обмежує їхню роль у поширенні хвороби.

Вікова структура захворюваності на ГА залежить від інтенсивності епідемічного процесу – діти переважно хворіють у регіонах з високою захворюваністю. В Україні ГА розглядають як “дитячу хворобу”, хоча останнім часом зростає питома вага підлітків та дорослих віком 25-30 років. Типовими є осінньо-зимові спалахи гепатиту в дошкільних дитячих установах і в 1–4-му класах шкіл.

Сезонність осінньо-зимова. За цією ознакою ГА нагадує інфекційні

хвороби з повітряно-краплинним механізмом передачі, адже дещо пізніший підйом захворюваності зумовлений тривалішим інкубаційним періодом. Підйоми захворювання збільшують прошарок імунних осіб, через що захворюваність поступово зменшується. Наступні підйоми виникають після накопичення значної кількості осіб, в яких відсутні антитіла до HAV. Саме тому для епідемічного процесу характерна періодичність – підйоми захворюваності виникають кожні 4-5 років.

Патогенез і патоморфологія. Патогенез ГА вивчений недостатньо. Раніше вважали, що місцем первинної реплікації HAV є слизова оболонка тонкої кишки та мезентеріальні лімфатичні вузли (збудника навіть включали у рід ентеровірусів). Тепер відомо, що тропізм вірусу до гепатоцитів є абсолютним, і реплікація HAV відбувається лише у них.

Механізм проникнення HAV у печінку потребує подальшого вивчення. Вхідними воротами для вірусу вважають слизові оболонки тонкої кишки (на думку більшості дослідників) та ротової порожнини. Після проникнення вірусу в печінку починається його інтенсивна реплікація, він потрапляє в жовчні шляхи та кишки. Ушкодження гепатоцитів – це результат прямої цитопатичної дії HAV. Проте, лише цим не можливо пояснити всі особливості патогенезу хвороби: відомо, що HAV несутево порушує синтез білків і нуклеїнових кислот хазяїна. Саме тому, у патогенезі ГА важлива роль належить особливостям імунної відповіді

організму.

Відомо, що антитіла до HAV з'являються в крові ще в інкубаційному періоді, кількість їх швидко зростає, і в перші дні хвороби досягає високої концентрації. Швидко посилюються і реакції клітинного імунітету. Бурхлива імунна відповідь веде до пригнічення реплікації HAV (на це вказує нетривале виявлення вірусу в фекаліях). Розвиток запального процесу призводить до диспепсичних проявів, катарального синдрому, гарячки. Проте одночасно зі зникненням збудника посилюються клініко-лабораторні прояви хвороби: жовтяниця, активність АЛАТ, зростає інфільтрація і з'являються некрози гепатоцитів, що свідчить про те, що в основі деструкції клітин переважно лежать імунопатологічні механізми (рис. 2).

Встановлено, що відкладання оболонкових білків вірусу на мембранах гепатоцитів сенсibiliзує імуніцити: інфіковані клітини стають мішенню імунної відповіді – їх знищують цитотоксичні Т-лімфоцити і Т-кілери.

Портальний або перипортальний гепатит є типовим морфологічним варіантом ураження печінки. Проте, на відміну від ГВ, зазвичай відсутні запальні та альтернативні зміни у центральній зоні печінкових часток. Свідченням ентеропортального проникнення HAV є те, що гепатит переважно виявляють на периферії – за ходом портальних трактів пограничної пластинки. Саме цим пояснюють легші ураження печінки і доброякісний перебіг хвороби, на відміну від ГВ.

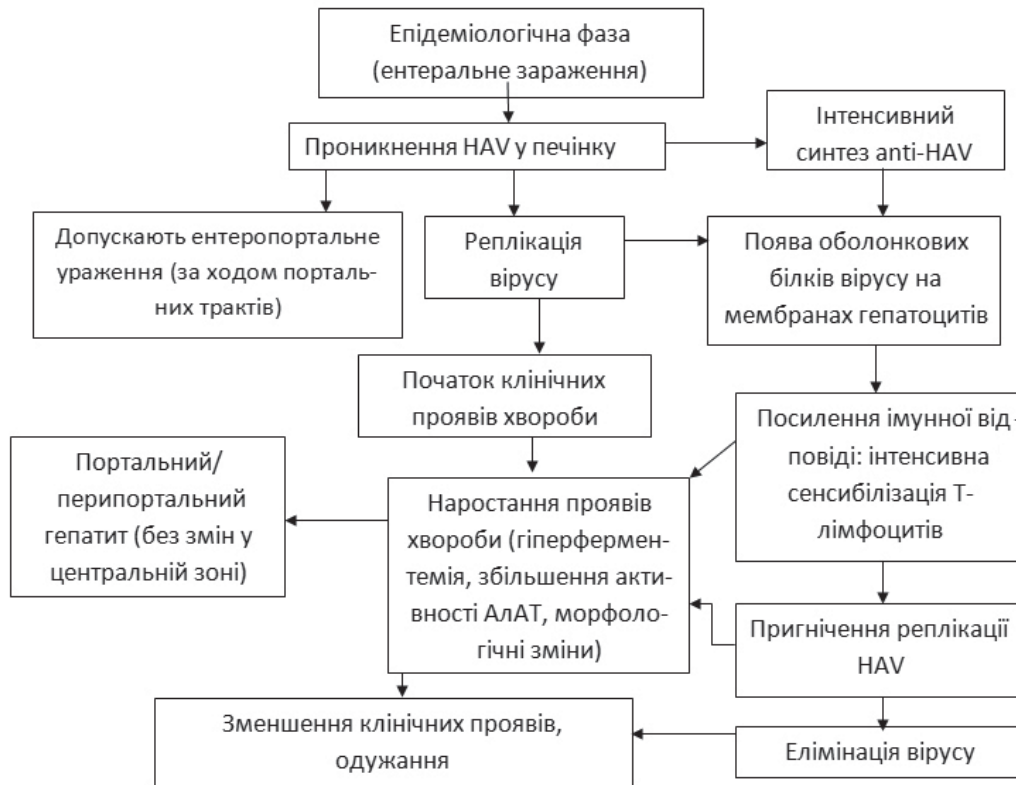


Рисунок 2. Основні етапи патогенезу гепатиту А [1].

Клінічна картина. Прояви ГА поліморфні, їх визначають особливості порушень пігментного обміну та метаболічних розладів. Інфекційний процес часто субклінічний (інапаратний), виявити інфікованих осіб можна лише під час лабораторного обстеження.

Клінічно виражені (маніфестні) форми хвороби поділяють на: 1) стерті; 2) безжовтяничні; 3) жовтяничні; за важкістю на: а) легкі, б) середньої важкості; в) важкі. Для жовтяничних форм ГА характерна циклічність. Виділяють наступні періоди хвороби: інкубаційний, початковий (дожовтяничний), жовтяничний, реконвалесценцію. Тривалість інкубації – 7-50 днів (частіше 15-30 днів).

Різну тривалість цього періоду пояснюють масивністю інфікування та конституційно-генетичними особливостями організму.

Початковий період ГА може суттєво відрізнитися за клінічною симптоматикою. Виділяють такі варіанти цього періоду: а) диспепсичний; б) грипоподібний (або катаральний); в) астеновегетативний. У “чистому” вигляді ці варіанти зустрічаються не часто, тому їхній розподіл здійснюють за провідними, домінуючими клінічними проявами. Коли це неможливо, початковий період розглядають як змішаний. У частини хворих (5-15%) початковий період не визначається (латентний).

Для диспепсичного варіанту

характерний гострий початок, з підвищення температури, яка зазвичай не перевищує 38,5°C; тривалість гарячки частіше 2-3 дні. У цей час хворі скаржаться на помірну загальну слабкість, погіршення апетиту, нудоту, іноді блювання, сухість у роті, метеоризм, закрепи, зрідка проноси, відчуття дискомфорту або біль у правому підребер'ї. Інколи (переважно у дітей) біль інтенсивний, нагадує гострий апендицит, рідше – холецистит, з приводу яких їх можуть навіть оперувати. Під час огляду у більшості хворих виявляють помірне збільшення печінки, яка може бути чутливою до пальпації, рідше – селезінки.

Наприкінці початкового періоду сеча набуває темного кольору (міцного чаю або темного пива), що зумовлене присутністю жовчних пігментів. Незалежно від особливостей початкового періоду, іноді хворі скаржаться на свербіж шкіри, але це характерніше для ГВ. Середня тривалість початкового періоду ГА ($3,3 \pm 0,5$ днів) коротша, ніж ГВ.

Жовтяничний період. Про кінець початкового і початок жовтяничного періоду свідчить поява субіктеричності видимих слизових оболонок. Спочатку жовтіють склери, слизова м'якого піднебіння, вуздечка язика, потім шкіра обличчя і тулуба. Жовтяниця швидко, протягом кількох днів, досягає максимуму, після чого утримується приблизно протягом 5-7 днів. Інтенсивність жовтяниці частіше корелює з важкістю хвороби, рівень білірубину в сироватці крові зазвичай не перевищує 100-120 мкмоль/л, хоча інколи сягає

300-500 мкмоль/л. У сироватці крові переважає пряма фракція білірубину, що типово і для інших вірусних гепатитів (частка непрямой або вільної фракції пігменту зазвичай не перевищує 25-30%).

Важливим для діагностики ГА є те, що з появою жовтяниці стан хворого покращується і зникає частина проявів хвороби: можуть припинятися нудота і блювання, нормалізується температура, у більшості хворих поновлюється апетит, зменшується або щезає інтоксикація. Іноді з'являється, або посилюється свербіння шкіри, що звичайно не сягає значної інтенсивності, і надмірно не докучає хворим. Одночасно збільшується печінка, її край стає щільним, округлим або загостреним. Частіше, ніж на початку хвороби, збільшується селезінка.

Під час наростання жовтяниці основний лабораторний показник хвороби – рівень білірубину, який переважно корелює з важкістю хвороби. Для білірубінемії типове переважання в крові зв'язаної фракції пігменту, частка його становить 70-80% від загальної кількості. Порушення печінково-кишкової циркуляції білірубину зумовлює знебарвлення випорожнень та потемніння сечі. Уробілінурія в цей час припиняється.

Нетиповому для ГА інтенсивному синдрому холестазу найчастіше сприяє супутній жировий гепатоз, що виникає внаслідок непов'язаних з гепатитом ендокринних розладів. Клінічний прояв синдрому – це свербіння шкіри, лабораторні – інтенсивна гіпербілірубінемія, підвищення

активності лужної фосфатази, вмісту бета-ліпопротеїдів, холестерину та жовчних кислот. Холестатичний ГА, що інколи виникає у вагітних, частіше супроводжується лише холестатичним компонентом.

Поступово жовтяниця зменшується і перша ознака цього – поновлення забарвлення випорожнень стеркобіліном і відповідно поява уробіліну в сечі. Після фази гіпербілірубінемії шкіра та слизові оболонки набувають звичайного забарвлення, але триває уробілінурія. Лише припинення уробілінурії вказує на остаточну нормалізацію пігментного обміну. Затихання хвороби (припинення гіпербілірубінемії, нормалізація розмірів печінки тощо) відбувається повільніше, ніж її розвиток. Швидкість зворотного процесу індивідуальна і залежить від важкості хвороби та преморбідного стану пацієнта.

У період розпалу хвороби зберігається підвищена активність АЛАТ, але її нормалізація відбувається раніше, ніж відновлення пігментного обміну. Серед інших лабораторних показників типовими є збільшення частки гамма-глобулінів у сироватці крові та, на відміну від ГВ, значне підвищення тимолової проби. Для лейкограми у розпал хвороби характерна лейкопенія з відносним лімфоцитозом, ШОЕ звичайно сповільнена.

Прогноз. Для ГА типовий легкий перебіг (90-95%), частота середньоважких форм становить 5-8%, важких – 1-2%. Важкі форми хвороби переважно виникають на фоні інших хронічних уражень печінки. У хворих на важку, інколи на середньоважку

форму ГА, можуть з'являтися геморагічні прояви. У цих випадках показники зсідання крові змінюються – знижується протромбіновий індекс, а також вміст V, II, VI, X факторів зсідання в плазмі крові (частота таких змін становить лише 0,25-0,5%). Ускладнення у вигляді загострень та дискінезій виникають приблизно у 0,5-1%, хронізація нехарактерна.

Діагноз. Нетривала гарячка, загальна слабкість, біль або відчуття важкості у правому підребер'ї, збільшення і чутливість печінки, зниження апетиту, нудота – це симптоми, що змушують запідозрити ГА у всіх варіантах початкового періоду, навіть у випадку безжовтяничних форм хвороби. Визначення активності АЛАТ сироватки крові – найчутливіший лабораторний тест, що свідчить про ураження печінки у цей період.

Наприкінці початкового періоду темніє сеча. Поява жовтяниці завжди наштовхує на думку про ймовірність вірусного гепатиту. Визначення активності сироваткової АЛАТ важливий діагностичний тест також у жовтяничному періоді. Характерними для ГА вважають – нормальний або знижений рівень IgA та підвищений рівень IgM крові, зростання тимолової проби.

Опорні симптоми гепатиту А, незалежно від варіанту початкового періоду, такі: зменшення апетиту, нудота, відчуття важкості у правому підребер'ї, у частини хворих – свербіж шкіри, збільшення розмірів і чутливість печінки до пальпації, інколи – збільшення селезінки. Винятково важливе значення

надається збільшенню активності сироваткових амінотрансфераз, в першу чергу АлАТ («золотий стандарт» діагностики вірусних гепатитів).

У початковому періоді жовтяничних форм хвороби і у хворих із безжовтяничними формами ГА при нормальному рівні сироваткового білірубіну дещо зростає питома вага прямої фракції пігменту, в сечі з'являється уробілін. З розвитком жовтяниці виникають нові клінічні прояви хвороби: забарвлення шкіри та слизових оболонок, потемніння сечі, знебарвлення випорожнень. Типовим для гепатиту А є значне підвищення показника тимолової проби.

Дані епідеміологічного анамнезу (спілкування з хворими, зокрема у дитячій установі під час спалаху хвороби, з урахуванням тривалості інкубаційного періоду) також важливі для діагностики ГА.

Усі ці прояви хвороби, зокрема підвищення активності АлАТ, вказують лише на можливість вірусного гепатиту, але встановити етіологічний діагноз можна тільки після специфічної лабораторної діагностики.

Диференціальний діагноз. У початковому періоді ГА диференціюють з харчовими отруєннями, кишковими інфекціями, інколи – ГРВІ. У разі больового синдрому виключають гострий апендицит, холецистит тощо, у випадку жовтяниці – інші інфекційні хвороби, які можуть її спричинити (вірусні гепатити іншої етіології, інфекційний мононуклеоз, цитомегаловірусна хвороба, лептоспіроз, ерсініоз, токсоплазмоз). Зрідка, за наявності проявів вираженого холестазу

(інтенсивний свербіж шкіри, підвищена активність лужної фосфатази сироватки крові тощо), виключають обтураційну жовтяницю. У складних випадках диференціальну діагностику проводять за допомогою інструментальних методів обстеження (УЗД тощо).

Специфічна діагностика.

Клінічні прояви всіх вірусних гепатитів подібні. Це значно ускладнює диференціальну діагностику, а іноді унеможлиблює її. Тому для встановлення етіології важливим є виявлення маркерів інфекції в крові або фекаліях хворого:

Антитіла до НАV (anti-NAV) класу IgM – найнадійніший маркер ГА, що свідчить про гострий або нещодавній інфекційний процес. З'являються в перші дні хвороби і циркулюють протягом 3-4 місяців. Для їхнього виявлення найчастіше використовують твердофазний ІФА або радіоімунний аналіз. Специфічність anti-NAV класу IgM для ГА сягає 100%. Проте можливі хибні результати виявлення цих антитіл під час автоімунних процесів, або вірусних інфекцій. У таких випадках доцільно повторити дослідження з інтервалом 5-10 днів або визначити anti-NAV класу IgG, які теж з'являються рано. Відсутність антитіл класу IgG свідчить про хибний результат виявлення anti-NAV класу IgM. Проте наявність у сироватці крові anti-NAV класу IgG може мати лише анамнестичне значення (через значне поширення хвороби ці антитіла є у значної частки популяції). Так, якщо у віці 15-20 років їх виявляють приблизно у 50%, то в осіб понад 40

років – майже у 100%. Тому для діагностики важливі лише anti-HAV класу IgG з низькою авідністю, яка свідчить про їхній недавній синтез. Можливе також визначення наростання титру anti-HAV (метод парних сироваток), але через швидку (бурхливу) імунну відповідь це не завжди вдається: часто хворі звертаються до лікаря тоді, коли титр антитіл знижується [3].

Антиген ВГА. Наприкінці інкубаційного періоду, внаслідок високої концентрації збудника у фекаліях, його можна виявити у більшості хворих. Найчастіше для цього використовують твердофазний ІФА. Але ці методи діагностики ефективніші в перші дні хвороби та під час обстеження контактних, адже екскреція HAV у більшості хворих припиняється вже на 7-10 день хвороби. Антиген вірусу у фекаліях виявляють довше, ніж у крові, з якої його виділити вдається рідше. (рис. 3)

РНК ВГА. Хоча вірусна РНК з'являється у крові значно раніше, ніж вдається виявити антитіла, визначення не отримало широкого поширення. Метод застосовують для обстеження у вогнищах інфекції.

Лікування. Більшість хворих на ГА не потребує призначень медикаментів, проводять базисну терапію, яка передбачає обмеження фізичного навантаження та дієту. Нещодавно доведено, що обмеження білків і тваринних жирів у дієті хворого на ГА затримує відновлення печінки і затягає видужування. Співвідношення білків, жирів та вуглеводнів у раціоні хворого на ГА має бути 1:1:4. Таким чином, рекомендують повноцінну, висококалорійну, бажано, фізіологічну дієту. З раціону виключають алкоголь, смажені і холодні страви, м'яси відвари, що можуть спричинити дискінезію жовчних шляхів [4].

Зазвичай, цього цілком достатньо. При потребі, проводять

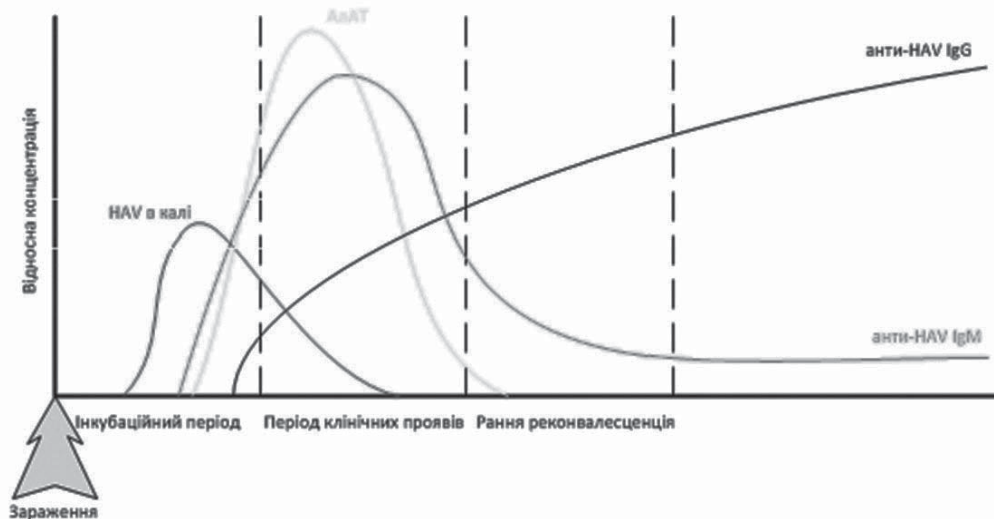


Рисунок 3. Динаміка специфічних маркерів гепатиту А у процесі хвороби.

детоксикацію – для більшості хворих достатньо 1-3-разових вливань 5-10% розчину глюкози. Згідно патогенезу, організм хворого досить швидко звільняється від вірусу, тому призначати гепатопротектори, інтерферони або їх індуктори не варто.

Деякі автори, зокрема Б.Г. Скачко (Київ, 2006), у гострому періоді вірусних гепатитів рекомендують рослинні жовчогінні препарати, що невірно, адже вони додатково навантажують печінку синтезом жовчі, погіршують перебіг хвороби і прогноз, проте не знімають більшість причин холестази, а лише підвищують тиск у жовчовивідній системі. Тому, якщо потрібно призначити жовчогінні препарати, використовують лише холікінетики.

Профілактика. Основні напрямки профілактики такі, як і для інших

хвороб з фекально-оральним механізмом передачі. Головне – підвищити рівень комунального благоустрою (впорядкувати системи водопостачання, каналізації тощо), запобігти передачі HAV з харчовими продуктами, підвищити рівень санітарної культури. Важливим є попередження парентеральної передачі HAV під час медичних маніпуляцій. Зменшує захворюваність також своєчасне виявлення та ізолювання хворих.

Під час боротьби з ГА необхідний комплекс заходів, скерованих на [3,4]:

1. Джерело інфекції;
2. Розрив шляхів передачі вірусу;
3. Підвищення імунітету в населення до HAV.

Ефективною є вакцинація. Використовують інактивовану культуральну та живу атенуйовану



Рисунок 3. Основні напрямки профілактики гепатиту А (Л.І. Шляхтенко, 2001 р.)

вакцини. Небезпечним є нашарування ГА на хронічний вірусний гепатит, що часто посилює ураження печінки. Тому доцільно імунізувати також хворих на хронічні вірусні гепатити В та С. Для попередження захворювань на ГА у вогнищах інфекції використовують препарати нормального імуноглобуліну, практично всі серії якого містять відносно стабільний титр anti-HAV, та імуноглобуліну з високим вмістом anti-HAV [6].

Для попередження сезонного росту ГА у 60-70-х роках була поширена імунізація дитячого населення так званим “протикоровим гаммаглобуліном” (нормальний імуноглобулін). Така імунізація сприяла значному зменшенню числа хворих з клінічними формами гепатиту (у наших спостереженнях індекс ефективності коливався від 8 до 12), але не сприяла зменшенню циркуляції збудника

та призвела до підвищення захворюваності у старших вікових групах (ГА “подорослішав”).

Для попередження захворювань у вогнищах інфекції вводять нормальний імуноглобулін по 0,02-0,04 мл/кг маси тіла, переважно дітям віком понад 3 місяці, дорослим – лише ослабленим та вагітним жінкам. Профілактика імуноглобуліном ефективніша в перші 1-2 дні після контакту з хворим, тому її слід проводити якнайшвидше.

Якщо пологи припадають на перші три дні хвороби, можлива перинатальна передача HAV. Тому народженим у цей період доцільно вводити імуноглобулін у дозі 0,7-0,75 мл для нормального імуноглобуліну, для спеціального – залежно від концентрації anti-HAV у препараті. Перевагу надають спеціальному імуноглобуліну з високим вмістом anti-HAV.

Література

1. Вірусні гепатити у схемах, таблицях та малюнках. / Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, О.Б. Ворожбит, О.Б. Герасун. Львів.: “ЛІГА-ПРЕС”, 2008. – 140 с.
2. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Вирусные гепатиты. – Рига: Звайгзне, 1988. – 412 с.
3. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ФГоу “ВУНМЦ Росздрава”, - 2007. – 352 с.
4. Порохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні Гепатити. – К.: Книга-плюс, 2010. – 480 с.
5. Скачко Б.Г. Гепатит. – К.: “Медицина”, 2006. – 244 с.
6. Оценка итогов вакцинопрофилактики гепатита А в отдельных регионах РФ. Нужна ли сегодня плановая вакцинация детей против гепатита А ? / [Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Ершова О.Н., Хухлович П.А., Хасанова В.А., Литкина И.Н., Шулакова Н.И., Романенко В.В., Юровских А.И., Ясинский А.А.] // Гепатологія. – 2011. – № 1. С. 34-40.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.36-002.16/.17-06:616-092.19-008.64]-07:616.155.3-097.37

**ЦИТОКИНОВИЙ ПРОФІЛЬ І ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ
У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД ПРИ СУПУТНІХ
ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТАХ В ТА С**

М.А. Андрейчин¹, В.С. Копча¹, В.Л. Носко²

¹ Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

² Тернопільський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, гепатит В, гепатит С, цитокини, тромбомодулін, тромбоендотеліальна дисфункція, лікування.

**ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У
БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ/СПИД ПРИ СОПУТСТВУЮЩИХ
ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ В И С**

Установлено, что у больных ВИЧ-инфекцией/СПИД с сопутствующим гепатитом В или/и гепатитом С отмечается дисбаланс между синтезом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также существенно увеличивается концентрация тромбомодулина, что указывает на вирус-индуцированное поражение сосудистой стенки. По мере прогрессирования иммунодефицита концентрация тромбомодулина возрастает. Такие микст-инфекции как хронические гепатиты В и С усугубляют дисбаланс между продукцией про- и противовоспалительных цитокинов, а также усиливают дисфункцию эндотелия. При этом HCV интенсивнее, чем HBV, влияет на уровень тромбомодулина в крови.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция/СПИД, гепатит В, гепатит С, цитокины, тромбоэндотеліальна дисфункція, лікування.

**CYTOKIN TYPE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS
WITH HIV-INFECTION/AIDS AND CONCOMITANT CHRONIC
HEPATITIS B AND C**

M.A. Andreychyn, V.S. Kopcha, V.L. Nosko

It was established, that in patients with HIV/AIDS infection and concomitant chronic hepatitis B and/or C there is disbalance of synthesis of inflammatory and

anti-inflammatory cytokines and substantial increase of thrombomodulin concentration, specifying virus-induced impairment of vascular wall. The level of thrombomodulin increased with disease's progression. Chronic hepatitis C and chronic hepatitis B co-infection leads to a markedly increased disbalance of inflammatory and anti-inflammatory cytokines production, and also intensifies endothelium dysfunction. Influence of HCV on serum thrombomodulin level is more intensive than HBV.

Key words: HIV/AIDS infection, hepatitis B and C, cytokines, endothelial dysfunction, treatment.

Вступ. Україна перебуває в епіцентрі епідемії ВІЛ-інфекції у Східній Європі: кількість зареєстрованих нових випадків ВІЛ-інфікування майже вдвічі перевищує відповідний показник для Західної Європи. Викликають стурбованість високі темпи поширення інфекції не тільки у групах ризику, але й серед так званих благополучних груп населення [1-3].

За прогнозом Світового Банку та МБФ «Міжнародний альянс з ВІЛ/СНІДу в Україні», у 2014 р., за оптимістичним сценарієм, загальна кількість ВІЛ-інфікованих становитиме 479 тис. осіб (1,9 % населення віком 15-49 років), а за песимістичним – 820 тис. осіб (3,5 % населення зазначеного віку). У 2014 р. прогнозована тривалість життя скоротиться внаслідок впливу епідемії на 2-4 роки для чоловіків; 3-5 років для жінок [4].

У порушенні гемостазу при ВІЛ-інфекції важливу роль відіграє безпосереднє ураження ендотелію судин ВІЛ і збудниками опортуністичних інфекцій, які справляють цитотоксичну дію на клітини судинної стінки (цитомегаловірус, віруси гепатитів В і С та ін.) [5].

За ступенем негативного впливу на здоров'я населення України

домінуюче місце в структурі інфекційної патології займають і вірусні гепатити. Рівень захворюваності на гепатит В, що реєструвався (до червня 2009 р. обліковувались лише гострі форми гепатиту В і гепатиту С), залишається високим. За науковими підрахунками, дійсна кількість захворювань на гострий гепатит В в Україні у 5-6 разів перевищує дані офіційної статистики: на 1 випадок жовтяничної форми гепатиту В припадає 5-6 безжовтяничних, а кількість носіїв вірусу гепатиту В в Україні перевищує 1 млн осіб (масовий скринінг не проводився).

Україна належить до країн із середньою розповсюдженістю гепатиту С – приблизно інфіковано 3 % громадян, що складає 1 170 000 осіб. Гостра форма гепатиту С офіційно реєструється з 2003 р., і частота її залишається стабільною: 1115 випадків у 2004 р., 1212 – у 2005 р., 907 – у 2007 р., 873 – у 2008 р. і 954 випадки – у 2009 р. [6].

Малосимптомний перебіг ХГВ і ХГС, тривале прогресування з подальшим розвитком термінального ураження печінки, висока частота позапечінкових проявів обумовлюють необхідність вдосконалення існуючих методів діагностики і лікування

цих захворювань.

Для встановлення ступеня активності та стадії перебігу хронічного гепатиту згідно з рекомендаціями, прийнятими на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.), використовують біохімічні та гістологічні критерії. Оскільки морфологічне дослідження біоптатів печінки на сьогодні залишається недоступним для широкого впровадження у систему практичної охорони здоров'я, більшість лікарів у повсякденній діяльності користуються біохімічними критеріями, з яких основним є активність АлАТ у сироватці крові.

Суттєвим недоліком цього методу є те, що визначення активності ферментів цитолізу, в т.ч. АлАТ, не повною мірою відображає некробіотичний процес у тканині печінки, оскільки характеризує переважно рівень руйнування гепатоцитів, не висвітлюючи патологічних змін у мікроциркуляторному руслі. Також слід враховувати наявність серед хворих на ХГВ і ХГС осіб з постійно нормальним рівнем АлАТ (інапаратна форма захворювання), що суттєво утруднює діагностику [7]. Тому значний інтерес для дослідників становить пошук нових шляхів неінвазивної оцінки активності хронічного гепатиту. Зокрема заслуговує на увагу визначення у крові вмісту тромбомодуліну – маркера ендотеліальної дисфункції [8].

Метою роботи було вивчення ряду імунологічних показників, а також рівня тромбомодуліну у хворих на ВІЛ-інфекцію, окремо та у

поєднанні з хронічними вірусними гепатитами.

Матеріали та методи. Спостерігали 63 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД (6 чоловіків і 57 жінок) віком від 19 до 44 років. Серед обстежених 17 (27,0 %) хворих були в I клінічній стадії ВІЛ-інфекції, 30 (47,6 %) – у II, 11 (17,5 %) – у III, 5 (7,9 %) – у IV.

При диференціюванні етіологічних видів гепатитів використовували дані епідеміологічних, клініко-лабораторних і серологічних обстежень, зокрема, виявлення в сироватці крові HBsAg, анти-HCV імуноферментним методом. З метою встановлення реплікативно-активних форм вірусів гепатитів B і C, в зразках плазми хворих методом ПЛР визначали наявність РНК HCV та ДНК HBV.

Цитокиновий профіль вивчали шляхом визначення вмісту у сироватці крові хворих прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β) й рівня протизапальних цитокінів – інтерлейкінів 4 і 10 (ІЛ-4, ІЛ-10) методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Росія).

Для кількісного виміру *in vitro* людського CD141-протеїну (тромбомодуліну), як показника активації і пошкодження ендотелію, використали ELISA-набір виробництва фірми Diaclone (Франція).

Групу порівняння склали 20 здорових осіб, які за статтю й віком були цілком співставні з хворими досліджуваних груп.

Отримані результати досліджень

були піддані статистичній обробці у програмі Statgraf і MS Excel 2000 з використанням критерію Стьюдента та коефіцієнта кореляції [9].

Результати досліджень і їх обговорення. Маркери вірусних гепатитів було виявлено у 35 із 63 пацієнтів (55,6 %). При цьому тест на наявність HBsAg був позитивним у 5 осіб (7,9 %), на Ig M+G до HBcAg – у 15 (23,8 %), а Ig G до HCV виявлялись у 20 хворих (31,7 %). Слід зазначити, що у зразках сироватки крові anti-HCV-позитивних пацієнтів найчастіше знаходили повний набір спектру антитіл до антигенів HCV (антитіла класу IgG до Core-, NS3-, NS4-, NS5-антигенів), що, як відомо, вказує на активну реплікацію збудника гепатиту С. У 12,6 % пацієнтів даної групи діагностовано поєднання гепатитів С і В.

У зразках сироватки крові HBsAg-позитивних та/чи anti-HBc-позитивних осіб ДНК HBV не виявили. На нашу думку, це може бути пов'язано з тим, що у більшості хворих в схему ВААРТ включено препарат «Ламівудин» (ЗТС), який входить у першу лінію терапії ВІЛ-інфекції, а також застосовується для терапії гепатиту В. Тобто, на основі отриманих результатів, можна стверджувати, що вищезазначена комплексна антиретровірусна терапія досить ефективно пригнічує реплікацію HBV. Водночас розвиток ВІЛ-інфекції сприяє активній реплікації HCV.

Із даних табл. 1 випливає, що у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, в яких діагностовано супутні ХГС і/або ХГВ, встановлено значні порушення

імунітету: зменшення, порівняно з контролем, вмісту прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-1 β відповідно у 2 і 9 разів ($p < 0,05$ і $0,01$) і зниження рівня протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 відповідно у 3 і 6 разів ($p < 0,05$ і $0,01$).

За відсутності ХВГ значення згаданих прозапальних цитокінів також були меншими від норми ($p < 0,05$), однак, як правило, достовірно перевищували відповідні показники в осіб з хронічною HCV- і/або HBV-коінфекцією. Односпрямовані зміни стосувалися й концентрації протизапальних цитокінів – вона зменшувалася у 1,5-2 рази, що було статистично менш вагомо, порівняно зі зниженням рівнів ІЛ-4 та ІЛ-10 при супутньому ХГС і хронічній HBV- (моно- і мікст-) інфекції ($p < 0,05$).

У хворих, які перебували у III і IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, при ХВГ змінені рівні прозапальних цитокінів і протизапального ІЛ-4 були нижчими, ніж у пацієнтів у I і II клінічних стадіях набутого імунодефіциту ($p < 0,05$, табл. 1).

Отже, при ВІЛ-інфекції/СНІДі найзначніші порушення стосуються цитокінів ФНП- α та ІЛ-1 β , що свідчить про значні розлади імунітету у вигляді різкого послаблення запального потенціалу. Разом з поглибленням імунодефіциту (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу) пригнічення прозапальних цитокінів відбувається на тлі виснаження потенціалу протизапальних цитокінів (зниження вмісту ІЛ-4 та ІЛ-10), засвідчуючи декомпенсацію регуляторних механізмів формування запального процесу в

Цитокиновий профіль хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД із супутніми ХВГ до лікування, (пг/мл) (M±m)

Показник	Здорові особи (контроль), n=20	Підгрупа					
		1-а (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=36			2-а (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=12		
		Супутній ХГС, n=8	Хронічна HBV-інфекція (у т.ч. мікст-гепатит В+С), n=8	Супутніх ХВГ не виявлено, n=20	Супутній ХГС, n=3	Хронічна HBV-інфекція (у т.ч. мікст-гепатит В+С), n=7	Супутніх ХВГ не виявлено, n=2
ФНП-α, пкг/мл	3,94±0,24	1,10±0,11*	0,86±0,13*, **, *	1,82±0,10*	0,74-1,02	0,42±0,13*, *	1,20-1,53
ІЛ-1β, пкг/мл	6,00±0,52	2,21±0,19*, **, *	1,97±0,22*, **, *	3,06±0,15*	1,39-1,80	1,18±0,21*, *	2,53-3,22
ІЛ-4, пкг/мл	1,75±0,13	0,43±0,08*, **, *	0,28±0,07*, *	1,07±0,05*	0,09-0,20	0,18±0,09*	1,10-1,25
ІЛ-10, пкг/мл	9,38±0,99	3,41±0,46*, *	2,84±0,52*, *	4,40±0,34*	2,71-3,53	1,96±0,27*, *	3,04-3,99

Примітки: * – вірогідність порівняно з контролем ($p < 0,05-0,01$); ** – порівняно з відповідним показником у 2-й підгрупі хворих ($p < 0,05$); . – порівняно з відповідним показником у групі хворих без супутніх ХВГ ($p < 0,05$).

організмі хворого, а супутні ХВГ суттєво поглиблюють цю декомпенсацію. Крім цього, важливий факт зниження рівня протизапального цитокину ІЛ-4, що є основним цитокином Т-хелперів 2-го типу, які контролюють активність гуморального імунітету [10, 11].

Як відомо, поняття вірусної пермісивності може бути визначене як сума якихось фізіологічних змін у клітині, що дозволяють підсилити інфекційність або збільшити продукцію вірусних антигенів за рахунок раніше не інфікованих клітин хазяїна. Ці зміни в пермісивності вірусу можливі на 4-х рівнях [12].

Перший рівень відображає зміни у поверхневій експресії самого вірусного рецептора або його акцесорної

молекули. Другий рівень визначається клітиною хазяїна, коли зміни в пермісивності є результатом змін на сигнальних шляхах, що ведуть до вірусної реплікації. Третій рівень також знаходиться в межах клітини хазяїна, і пермісивність може бути пов'язана з будь-якими змінами стабільності або експресії ДНК-зв'язуючих білків, необхідних для ефективної вірусної реплікації. Четвертий рівень змін пермісивності є результатом внутрішньоклітинних сигналів, які змінюють транскрипцію вірусної РНК, стабільність або трансляцію, порушуючи продукцію віріонів.

Загальна концепція цитокин-індукованих змін вірусної пермісивності полягає в тому, що цитокини можуть впливати на деякі або на всі

4 рівні. Зміна ВІЛ-експресії під впливом цитокінів укладається в концепцію цитокін-індукованих змін пермісивності вірусу.

Вплив цитокінів на експресію ВІЛ вивчався на первинних культурах клітин, отриманих від хворих на ВІЛ-інфекцію і хронічно інфікованих клітинних лініях. Цитокіни, які залучені в гомеостатичну регуляцію імунної відповіді людини, такі як ІЛ-1 β , ФНП- α , послаблюють експресію ВІЛ. Відомо, що ІЛ-1 β активує Т-хелпери, які перебувають у стані спокою, сприяє пригніченню першого рівня ВІЛ-пермісивності, а ФНП- α гальмує 2-й і 3-й рівні пермісивності вірусу.

Доведено, що ІЛ-4 та ІЛ-10 індують експресію ВІЛу через різні молекулярні механізми. Індукована ІЛ-4 вірусна продукція гальмується моноклональними антитілами, спрямованими проти ІЛ-4 рецептора 1 типу. ІЛ-10 сприяє вірусній продукції, активуючи трансляцію РНК вірусу, і посилює тим самим звільнення зрілих віріонів [12].

Індукція цитокінами ВІЛ-експресії в хронічно інфікованих клітинах *in vivo* може бути найкраще продемонстрована на прикладі мікрооточення лімфовузла, що є найважливішим резервуаром ВІЛу з максимальною часткою хронічно інфікованих клітин. Надходження будь-якого антигена в лімфовузол викликає імунну відповідь, що включає синтез і продукцію цитокінів. Локальна підтримка значних концентрацій цитокінів у лімфатичному вузлі активує експресію ВІЛу в клітинах, що дають притулок інтегрованим, але

«дрімаючим» віріонам і сприяє трансмісії в інші клітини усередині лімфовузла. Повторювана стимуляція патогенами субклінічних інфекцій (CMV, HCV, HBV) підсилює прогресування ВІЛ-інфекції. Тому розбалансований комплекс імунорегуляторних мереж цитокінів, покликаний забезпечувати імунний гомеостаз, сприяє підтримці постійного рівня вірусної експресії протягом безсимптомного періоду ВІЛ-інфекції [13].

Отже, при ВІЛ-інфекції/СНІДі відхилення імунних показників у цілому втрачає компенсаторний характер, тобто настає дисбаланс між продукцією прозапальних і протизапальних цитокінів.

Примітно, що при ВІЛ-інфекції різючих змін зазнає і рівень тромбомодуліну. Так, у хворих кожної підгрупи концентрація цього маркера суттєво перевищувала показники здорових осіб, становлячи при I і II клінічній стадії ВІЛ-інфекції $10,18 \pm 0,53$ мкг/л, а при III і IV – $14,26-16,63$ мкг/л, при нормі $4,83 \pm 0,35$ мкг/л ($p < 0,05$). Важливо, що разом з поглибленням імунодефіциту зростала й концентрація тромбомодуліну ($p < 0,05$).

Встановили сильну обернену кореляцію між кількістю Т-хелперів і вмістом тромбомодуліну ($r = -0,74 \dots -0,91$).

Важливо, що під впливом вірусних гепатитів, які супроводжували ВІЛ-інфекцію, показник ендотеліальної дисфункції зазнавав значніших змін. Так, попри відсутність статистично достовірної різниці, варто звернути увагу на дещо

вищий рівень тромбомодуліну при супутньому ХГС – (13,04±0,82) мкг/л проти (11,83±0,76) мкг/л при ХГВ у 1-й та (16,54-19,65) мкг/л проти (17,12±0,45) мкг/л при ХГВ у 2-й досліджуваній групі (p>0,05, табл. 2).

Разом з тим, при інших супутніх недугах (кандидозі ротоглотки, тромбцитопенічній пурпурі, алергічному дерматиті) фактор дисфункції ендотелію не зазнавав статистично достовірних змін.

Отже, збільшення концентрації тромбомодуліну у крові хворих, ймовірно, спричинене ВІЛ-індукованим ураженням судинної стінки та іншими чинниками, вказує на розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Пошкодження ендотеліального моношару гіпотетично може бути результатом реалізації патогенетичних ланок ВІЛ-інфекції, які включають проходження вірусних часток через ендотеліальний бар'єр та взаємодію

імунокомпетентних клітин із судинною стінкою. Ще однією причиною порушення структурної цілісності внутрішньої вистилки судин в обстежених пацієнтів може бути дія антиендотеліальних антитіл, які часто виявляються у крові хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД [14]. До активації та пошкодження ендотелію також призводить зростання концентрації токсичних метаболітів у крові, яке відбувається як при ВІЛ-інфекції, так і при вірусних гепатитах. Ці наші дані узгоджуються з повідомленням науковців Буковинського медуніверситету, які також досліджували ендотеліальну дисфункцію у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД [15].

Виявлений в обстежених хворих факт значного зростання концентрації тромбомодуліну, ймовірно, сприяє дисбалансу між продукцією вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів з одного боку, а також вазоконстрикторних,

Таблиця 2.

Рівень тромбомодуліну у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД із супутніми ХВГ (M±m)

Показник	Підгрупа						
	Здорові особи (контроль), n=20	1-а (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=36			2-а (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=12		
		Супутній ХГС, n=8	Хронічна НВВ-інфекція (у т.ч. мікст-гепатит В+С), n=8	Супутніх ХВГ не виявлено, n=20	Супутній ХГС, n=3	Хронічна НВВ-інфекція (у т.ч. мікст-гепатит В+С), n=7	Супутніх ХВГ не виявлено, n=2
Тромбомодулін, мкг/л	4,83±0,35	13,04±0,82	11,83±0,76	10,18±0,53*	16,54-19,65	17,12±0,45	14,26-16,63

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з хворими на ХГС, у межах відповідної підгрупи (p<0,05).

протромботичних, проліферативних факторів з другого боку [16].

Висновки:

1. У ВІЛ-інфікованих осіб із супутнім гепатитом В, які отримують антиретровірусну терапію, досить ефективно пригнічується й реплікація НВV. За наявності гепатиту С розвиток ВІЛ-інфекції сприяє активній реплікації HCV.

2. При ВІЛ-інфекції/СНІДі найзначніші порушення стосуються цитокінів ФНП- α та ІЛ-1 β , що свідчить про значні розлади імунітету у вигляді різкого послаблення запального потенціалу. Разом з поглибленням імунодефіциту (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції) пригнічення прозапальних цитокінів відбувається на тлі виснаження потенціалу

протизапальних цитокінів (зниження вмісту ІЛ-4 та ІЛ-10), засвідчуючи декомпенсацію регуляторних механізмів формування запального процесу в організмі хворого, а супутні ХВГ суттєво поглиблюють цю декомпенсацію.

3. ВІЛ-інфекція/СНІД супроводжується дисфункцією ендотелію, про що свідчить істотне збільшення у сироватці крові хворих вмісту тромбомодуліну. У міру прогресування імунодефіциту концентрація тромбомодуліну достовірно зростає.

4. Такі ко-інфекції, як хронічний гепатит С і хронічний гепатит В, посилюють дисфункцію ендотелію, причому відносно більший вплив на зростання рівня тромбомодуліну у крові має HCV.

Література

1. Барлет Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Барлет, Д. Галант. – ММНІV, 2007. – 557 с.
2. Андрейчин М. А. Інфекційна захворюваність в Україні: ілюзії та реалії / М. А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 3. – С. 77-84.
3. Туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД: навчальний посібник / Р. Г. Процюк, В. Ф. Москаленко, В. І. Петренко [та ін.] ; за ред. В. Ф. Москаленка, Р. Г. Процюка. – К. : Медицина, 2009. – 424 с.
4. Щербінська А. М. Організаційні засади протидії епідемії ВІЛ-інфекції в Україні / А. М. Щербінська, І. С. Миронюк, О. В. Молчанець // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 2. – С. 5-12.
5. Дисфункция эндотелия гемокапилляров: оценка и коррекция гемодинамики в терапии хронических заболеваний / С. Ю. Ермолов, В. Г. Радченко, А. В. Шабров [и др.] // в кн. : Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб. : СПбГМУ, 2003. – С. 69-82.
6. Зупинити гепатит в Україні – спільний обов'язок держави та громадськості. – http://moz.gov.ua/ua/portal/pre_20100519_3.html
7. Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. HCV-инфекция (острая и хроническая): клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. – Київ, 2005. – 292 с.
8. Андрейчин М.А., Кубацький В.В. Тромбомодулін і фактор Віллебранда як маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 4. – С. 29-33.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excell. – Киев: МОРИОН, 2000. – 320 с.
10. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – 3-е изд., доп. – К.: Полиграф плюс, 2006. – 482 с.

11. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях / Н.Н. Носик // *Вопр. вирусол.* – 2000. – № 1. – С. 4-9.
12. Come l'organismo si difende: le strategie del sistema immunitario / G. Poli. – In: *Atti del Congresso Nazionale Unione Italiana Società Veterinarie Disco ottico.* – [s.l], 2008. (Intervento presentato al 2. Congresso nazionale Unisvet, Milano, 2008). – <http://hdl.handle.net/2434/55325>
13. Взаимодействие ВИЧ и цитокинов на уровне клетки. – <http://www.simptomu-spид.ru/art/27.html>
14. Физиология и патофизиология эндотелия / Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. // В кн.: *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция.* – СПб.: Изд-во СПбГМУ. – 2003. – С. 4-38.
15. Меленко С.Р., Москалюк В.Д. Ендотеліальна дисфункція у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД // *Вісник наукових досліджень.* – 2009. – № 4. – С. 20-23.
16. Influence of HIV infection and hepatitis C on endothelial function / A. Solages, D. Thornton, P. Ray [et al.] // *Conf. Retrovir. Opportunistic Infect.* – 2004, Feb 8-11 ; 11 : (abstract no. 730).

УДК 616.36-002-003.826-036.11+616.36-004)-02:611-018.74

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СИНУСОЇДНИХ ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ ТА ЦИРОЗІ ПЕЧІНКИ.

О.М. Гаврилюк, Ю.В. Бісярін, М.О. Абрагамович
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: синусоїдні ендотеліальні клітини печінки, стеатогепатит, цирроз, ультрамікроскопічне дослідження.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СИНУСОИДНЫХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ И ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Е.М. Гаврилюк, Ю.В. Билярин, М.О. Абрагамович

Анализ ультрамикроскопических изменений синусоидных эндотелиальных клеток на различных стадиях развития хронических заболеваний печени, обусловленных алкогольным и неалкогольным поражением, показал, что при прогрессировании стеатогепатита в цирроз наблюдаются выраженные признаки дисфункции и повреждения эндотелиоцитов, что свидетельствует о декомпенсации приспособительных механизмов в клетках.

Ключевые слова: синусоидные эндотелиальные клетки печени, стеатогепатит, цирроз, ультрамикроскопическое исследование

SINUSOIDAL ENDOTHELIAL CELLS: ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN CHRONIC STEATOHEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

О.М. Gavrilyuk, Yu. V. Bisiarin, M. O. Abragamovich

Analysis of ultramicroscopic sinusoidal endothelial cells changes in different stages of chronic liver diseases with alcoholic and non-alcoholic genesis shows that progression of steatohepatitis in cirrhosis is associated with development of severe endothelial dysfunction and injury – signs of decompensated adaptive mechanisms within the endothelial cell.

Key words: liver sinusoidal endothelial cells, steatohepatitis, cirrhosis, ultramicroscopic examination

Вступ. Цирроз печінки набуває все більшого значення серед причин смерті у соціально розвинених суспільствах, переважно за рахунок значного розповсюдження алкогольного та неалкогольного стеатогепатиту та вірусних уражень. Прояви та ускладнення цирозу в значному ступені залежать від перебудови судинного русла. Процеси ремоделювання мікроциркуляторного русла включають різні механізми, але всі вони залежать

від стану ендотеліальних клітин, які відіграють провідну роль у регуляції гемодинаміки та складних клітинно-матриксних взаємодій [1]. Синусоїдні ендотеліальні клітини (СЕК) печінки мають специфічні морфологічні особливості, які дозволяють виконувати високоспеціалізовану функцію, характерну для цього органа [2,3]. При хронічних захворюваннях печінки і, особливо, при цирозі, у СЕК розвивається ціла низка уражень, які могли би доповнити наші знання про пато- і морфогенез даної патології. Дослідження таких змін проводилось у багатьох лабораторіях, але переважно вони стосуються опису випадків із сформованими циротичними змінами. *Метою нашої роботи* було вивчення ультраструктурних змін СЕК печінки на різних стадіях розвитку хронічних уражень печінки, зумовлених алкогольним та неалкогольним стеатогепатитом.

Матеріали та методи. Було досліджено 10 біопсійних випадків хворих із стеатогепатитом, які проходили лікування у терапевтичному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні. У хворих забирали з правої частки печінки стовпчик тканини, частина якого фіксувалась у 10%

забуферному формаліні для рутинного гістологічного дослідження. Для електронної мікроскопії тканину фіксували у 1,5% розчині чотирьохокису осмію. Епоксидні блоки (Fluka) різали на мікротомі LKB Ultratome III. Зрізи контрастували послідовно в 2% спиртовому розчині ураніацетату і цитраті свинцю. Проглядали в електронному трансмісійному мікроскопі ПЕМ-100-01 при напрузі 75 кВ.

Результати дослідження. Загальна характеристика матеріалу наведена у таблиці 1.

Поділ на групи проводився після дослідження препаратів, забарвлених гематоксилін-еозином і базувався на критеріях Brunt E.M., 2010: стеатоз – ступінь активності 1-2, фіброз відсутній; стеатогепатит – ступінь активності 2-3, фіброз – 2-3; цироз – ступінь активності 1-3, фіброз – 4.

При описі ультраструктурних змін ми використовували поняття дисфункції та пошкодження ендотелію. Термін «дисфункція», зазвичай, вживається для опису стану ендотеліоцитів, для якого характерним є зміна нормальної функції – порушення балансу між факторами вазоконстрикції та вазодилатації, факторами росту та його пригнічення, про- та

Таблиця 1.

Клінічні та біохімічні дані про пацієнтів з досліджуваної групи, максимальне та мінімальне значення (середнє арифметичне)

Параметр	Стеатогепатит (n=6)	Цироз (n=4)
Стать (Ч/Ж)	4/2	2/2
Вік	58 ± 2,5	61 ± 1,8
Загальний білірубін крові (мМ/л)	8 ± 1,2	92 ± 13,4
Аланінамінотрансфераза (мМ/л)	0,2 ± 0,02	0,81 ± 0,2
Протромбіновий індекс (%)	93 ± 0,5	67 ± 2,3

антиатерогенними, про- та антикоагулянтними факторами. Термін «пошкодження» вживається переважно, якщо відмічаються значні, незворотні ураження клітин, які можуть призводити до наступного оголення підлягаючого позаклітинного матриксу або оклюзії просвіту судини.

У хворих із стеатогепатитом спостерігались ознаки дисфункції ендотеліальних клітин – ускладнення конфігурації цитолемі: люмінальної поверхні внаслідок появи складок, виступів та міхурів, а також значного збільшення кількості мікроворсинок в ділянці перикаріона та вздовж міжклітинних контактів, збільшення кількості мікровезикул, розходження міжендотеліальних контактів при ретракції периферійних ділянок клітин. У деяких клітинах виявлялись відшнуровані ворсиноподібні виступи (мікроклазматоз), зниження щільності цитоплазматичного матриксу, розправлення контурів цитоплазми та зменшення ступеня везикуляції. Виявлені зміни свідчать про неоднорідний функціональний стан синусоїдних ендотеліоцитів, серед яких деякі мають ознаки гіперфункції, а деякі знаходяться в стані спокою або зниженої функціональної активності (рис. 1А та Б).

У хворих з цирозом печінки спостерігались ознаки гіпофункції та глибокі альтеративні зміни СЕК, які асоціювались з вогнищевим нагромадженням колагенових фібрил у просторі Діссе. У частині клітин виявлялось значне зниження електронної щільності цитоплазми внаслідок надмірної гідратації та/або втрати значної

кількості клітинної речовини, в інших – явища пікнотичного ущільнення цитоплазми та витончення тіла клітини. Місцями в просвітах синусоїдів виявлявся клітинний детрит (рис. 1В та Г).

Отже, більшість ендотеліоцитів мають ознаки дисфункції, серед яких переважають ознаки пониженої функціональної активності та пошкодження різного ступеня розвитку та інтенсивності. За даними літератури при вивченні дисфункції ендотеліальних клітин виділяють щонайменше два варіанти змін, для опису яких використовують різні терміни: «гіперактивний» та «гіпоактивний» ендотелій [4], швидка стрес-реакція ендотеліоцитів та хронічні прояви, характерні для стадії виснаження адаптаційних можливостей клітини [5], «активна ендотеліальна клітина» та «ретикулярна фібробластна клітина» [2].

Чітких морфологічних проявів, які б відповідали таким порушенням, не описано, хоча згідно даних дослідників для активованої СЕК більш характерним є гідратація цитоплазматичного матриксу, тіло клітини виступає у просвіт синусоїда, збільшується кількість мікропіноцитозних міхурців та множинних щільних включень. В стані пониженої активності спостерігається дилатація комплексу Гольджі, цистерн зернистого ендоплазматичного ретикулума у відростках цитоплазми з паралельним зменшенням щільних тілець, поява fuzzycoset та формування гемідесмосом у ділянках, прилягаючих до мембраноподібної речовини, та ретикулінових волокон у просторах Діссе [6,7]. Крім того, є дані про зміну локалізації ферменту eNOS

(в нормі розміщується переважно у комплексі Гольджи та на плазмолемі), які асоціюються із зміною його активності [8]. У багатьох роботах описане зменшення розміру фенестр синусоїдних ендотеліальних клітин, яке виявляється переважно при використанні трансмісивної електронної мікроскопії і асоціюється з ознаками «капіляризації» синусоїдів [9]. При значному пошкодженні у ендотеліальних клітинах понижуються функції ендоцитозу та фільтрації (капіляризація); СЕК можуть виступати або повністю злущуватись у простір Діссе (пошкодження при ішемії/реперфузії, ранній синдром синусоїдної обструкції, пеліоз, пошкодження ацетамінофеном); простір Діссе може бути повністю оголений від клітин, які стають емболами і закупорюють синусоїд (ранній синдром синусоїдної обструкції); синусоїд може бути закупорений внаслідок фіброзу (синусоїдний фіброз, пізній синдром синусоїдної обструкції) [10].

Ультраструктурні зміни СЕК, виявлені у наших дослідженнях, підтверджують гіпотезу про важливу роль цих клітин у розвитку та прогресуванні портальної гіпертензії. Ознаки дисфункції та різного ступеня пошкодження імовірно виникають внаслідок декомпенсації компенсаторно-приспосувальних реакцій у ендотеліоцитах. Після тривалого функціонального перевантаження СЕК, яке спостерігається при хронічних захворюваннях печінки (секреція регулюючих цитокінів, посилена фільтрація, виведення модифікованих молекул, в тому числі компонентів позаклітинного матриксу, участь у презентації антигенів)

розвивається виснаження, яке супроводжується пригніченням основних функцій клітини. При цирозі печінкові СЕК не можуть пристосуватись до підвищення портального кровоплину при фізіологічному навантаженні, що зумовлює раптове підвищення тиску у портальній вені. Такі повторні епізоди портальної гіпертензії після прийняття їжі або дії інших фізіологічних стимулів відіграють головну роль у прогресуючому варикозному розширенні колатеральних шунтів. Вважається, що основний ефект, пов'язаний із зменшенням виділення NO ендотеліоцитами та зниженням його вазодилататорного впливу (певну роль відіграє підвищене виділення вазоконстриктора тромбоксану A2). В той же час у артеріях вісцеральних органів, особливо у мезентеріальних, гіперактивний ендотелій виділяє більше вазодилататорів, зокрема NO. Посилена ендотеліозалежна релаксація призводить до розвитку гіпердинамічного циркуляторного синдрому, що спостерігається при цирозі, ускладненому портальною гіпертензією.

Висновки.

Виявлені ультраструктурні прояви уражень СЕК свідчать про зміну стану ендотелію при прогресуванні стеатогепатиту у цироз.

При стеатогепатиті переважають ознаки дисфункції ендотеліоцитів – зміни, які свідчать про гетерогенність функціонального стану клітин. При цирозі печінки виявляються ознаки гіпофункції та глибокі альтеративні зміни СЕК, які свідчать про декомпенсацію пристосувальних механізмів та пошкодження клітин.

Література

1. McCuskey R.S. The hepatic microvascular system in health and its response to toxicants/ R.S.McCuskey // The anatomical record. - 2008. - V. 291. - P.661-671.
2. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension / J.Bosch, J.G.Abraldes, M.Fernandez, J.C.Garcia-Pagan // J Hepatol. - 2010. - V.53, №3. - P.558-567.
3. Hypoxia, angiogenesis and liver fibrogenesis in the progression of chronic liver diseases / C.Paternostro, E.David, E.Novo, M.Parola // World J Gastroenterol. - 2010. - V.16, №21. - P.281-288.
4. Iwakiri Y. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis / Y.Iwakiri, R.J.Groszmann // Journal of Hepatology. - 2007. - V.46. - P.927-934.
5. Гавриш А.С. Проатерогенная эндотелиопатія / А.С. Гавриш // К.: «Четверта хвиля», 2009. - 416с.
6. Yokomori H. New insights into the dynamics of sinusoidal endothelial fenestrae in liver sinusoidal endothelial cells / H.Yokomori // Med Mol Morphol. - 2008. - V.41, №1. - P.1-4.
7. K.A.Bardadin, V.J.Desmet Ultrastructural observations on sinusoidal endothelial cells in chronic active hepatitis
8. Altered intracellular eNOS localization leads to an excessive NO production in the splanchnic arterial circulation in cirrhotic rats with portal hypertension / Y.Iwakiri, T.Murata, H.Gao [et al.] // Hepatology. - 2006. - V.44 - P.354-359.
9. Fischer 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.
10. DeLeveL.D. Hepatic microvasculature in liver injury / L.D.DeLeve // Semin Liver Dis. - 2007. - V.27, №4. - P.390-400.

УДК 616.36-002.578.891]-008.64-06:616.36-004

**ПРИЧИНИ ДЕКОМПЕНСАЦІЙ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ ІЗ РОЗВИТКОМ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ.**

О.А. Голубовська, О.В. Кулеш

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

Ключові слова: хронічні вірусні гепатити, цирроз печінки, декомпенсація, ацетаминофен, гепатотоксичні фактори.

**ПРИЧИНЫ ДЕКОМПЕНСАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПЕРЕХОДОМ В ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ**

О.А. Голубовская, О.В. Кулеш

В статье рассматриваются наиболее частые причины развития декомпенсации у больных с HBV- и HCV-положительным циррозом печени, среди которых ведущим фактором оказался прием гепатотоксических препаратов, содержащих в своем составе ацетаминофен (парацетамол) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Следующие позиции занимают употребление алкоголя и наркотиков. Установлено, что в осенне-зимний период количество госпитализированных больных резко возрастает, что в значительной степени связано с большей частотой приема препаратов, содержащих ацетаминофен и НПВП.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, цирроз печени, декомпенсация, ацетаминофен, гепатотоксические факторы.

**CAUSES OF DECOMPENSATION IN PATIENTS WITH CHRONIC
HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS**

О.А. Golubovska, O.V. Kulesh

In the article we considered the most common causes of decompensation in patients with HBV- and HCV- related liver cirrhosis. It appeared that administration of medications with liver toxicity side effects which contain acetaminophen (paracetamol) or nonsteroidal antiinflammatory medications was the leading cause of decompensation. The next in the scale of toxic effects were alcohol and drug abuse. It was established that in fall and winter period the number of hospitalized patients sharply increases, resulting from increased frequency of treatment with acetaminophen- or NSAID- containing medications.

Keywords: chronic viral hepatitis, liver cirrhosis, decompensation, acetaminophen, hepatotoxic factors.

Вступ. На долю вірусних гепатитів у загальній структурі хронічних уражень печінки припадає біля 70%, більшість яких через деякий час переходять у цироз печінки (ЦП) [1,2]. Важливе значення у прогресуванні ЦП, окрім властивостей вірусу, мають різноманітні ендогенні та екзогенні фактори. Ендогенними факторами вважають вік, стать, спадковість, наявність супутніх хронічних захворювань та інше. Найбільш актуальними екзогенними факторами є спосіб життя, зокрема особливості харчування, зловживання алкоголем, наркоманія, прийом різноманітних токсичних речовин, таких як гепатотоксичні, тощо [3].

Відомо, що потенційною здатністю викликати ураження печінки володіють практично всі лікарські препарати. Сьогодні існує точка зору, що майже нема препаратів, нешкідливих для печінки, бо вони, проходячи метаболізм у печінці, створюють додаткове навантаження на орган, до того ж частина препаратів є гепатотоксичними. Наявність хронічного гепатиту може впливати на метаболізм ліків, що залежить від стадії захворювання та вираженості патологічних змін не тільки у печінці, а і в інших органах і системах [4]. До найбільш гепатотоксичних препаратів відносяться ацетамінофен (парацетамол), нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антибіотики, пероральні контрацептиви, протитуберкульозні препарати, нейролептики та протиаритмічні препарати [1].

Найбільш розповсюдженим і популярним серед населення країн

Західної Європи та Америки, є прийом ацетамінофену та НПЗП, які містяться майже у всіх, так званих «жарознижуючих» і «протигрипозних» препаратах, які без обмежень можна придбати у аптеці [5].

З'ясовано, що ураження печінки гепатотоксичними препаратами є основною причиною гострої печінкової недостатності і трансплантації печінки в західних країнах. У США гостра печінкова недостатність (ГПН) розвивається майже у 2 тисяч чоловік щорічно. В останньому дослідженні встановлено, що 40% випадків ГПН обумовлено прийомом ацетамінофену і 13% – ідіосинкразичними реакціями на ліки. Загальна летальність становила 33%, в тому числі після трансплантації печінки – 23%. У Великобританії понад 70% випадків ГПН обумовлено передозуванням ацетомінофену, яке зустрічається з частотою 200 на 100 000 населення [6,7].

Ацетамінофен є чітко дозозалежним препаратом: середньотерапевтична разова доза становить 500 мг, максимальна разова – до 1г, допустима добова максимальна доза – 4 г. Токсичною вважається разова доза > 1,5г, добова доза > 4-4,5г. Навіть ця його «середньотерапевтична» доза викликає локальні мікронекрози в печінці, які не мають негативних наслідків для хворого з інтактною печінкою, але, у пацієнтів із супутньою патологією печінки може мати фатальні наслідки [8,9].

Вживання алкоголю та наркотиків, які також займають провідне місце серед екзогенних факторів, як

зазначалось вище, значно прискорюють розвиток декомпенсації ЦП.

Мета дослідження: з'ясувати причини розвитку декомпенсації ЦП у хворих на вірусний гепатит, проаналізувавши клініко-лабораторні та інструментальні особливості перебігу захворювання.

Дизайн дослідження: У дослідження увійшло 26 хворих з декомпенсацією ЦП, у 16 з них (61,5%) був ХГС, у 5(19,2%) – ХГВ, у 4(15,4%) – мікст-гепатит ХГС+ХГВ, ще в 1(3,8%) – ВГА на тлі ХГВ. Пацієнти були віком від 26 до 52 років. У 10 пацієнтів ХВГ(38,5%) був діагностований вперше.

У всіх цих хворих були один або декілька екзогенних факторів, що токсично впливають на печінку (прийом медикаментів, вживання алкоголю і/або наркотиків).

Критеріями встановлення діагнозу ХВГ були клініко-анамнестичні, лабораторні дані, які включали в себе гемограму, біохімічне дослідження крові (загальний білірубін та його фракції, АЛАТ, АсАТ, тимолова проба, γ -глутаматтранспептидаза, лужна

фосфатаза, заг. білок, альбумін, сечовина та креатинін), коагулограму. Враховували також результати УЗД органів черевної порожнини та серологічного обстеження (визначались HBsAg, anti- HBcorIgG, antiHCVIgG, antiHCVIgM). Діагноз HBV- та HCV-інфекції підтверджували методом PCR. Для підтвердження діагнозу ВГА визначали в крові anti-HAVIgM.

Крім клінічних особливостей захворювання аналізували також сезонність госпіталізації хворих з декомпенсацією ЦП.

Результати та їх обговорення. Вивчення сезонності госпіталізації хворих з декомпенсованим цирозом печінки, що був наслідком хронічних гепатитів В та С, свідчить, що у осінньо-зимовий період, коли зростає рівень захворюваності на респіраторні захворювання, збільшується й кількість хворих, яких госпіталізують з приводу декомпенсації ЦП. У весняно-літній період кількість таких хворих суттєво зменшується (рис.1). Зрозуміло, що причинами такого явища можуть бути різні фактори, проте, на нашу думку, це пов'язане

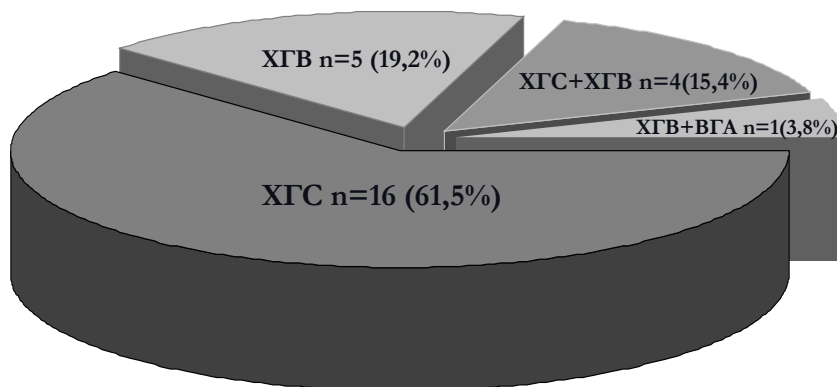


Рисунок 1. Розподілення хворих за діагнозом.

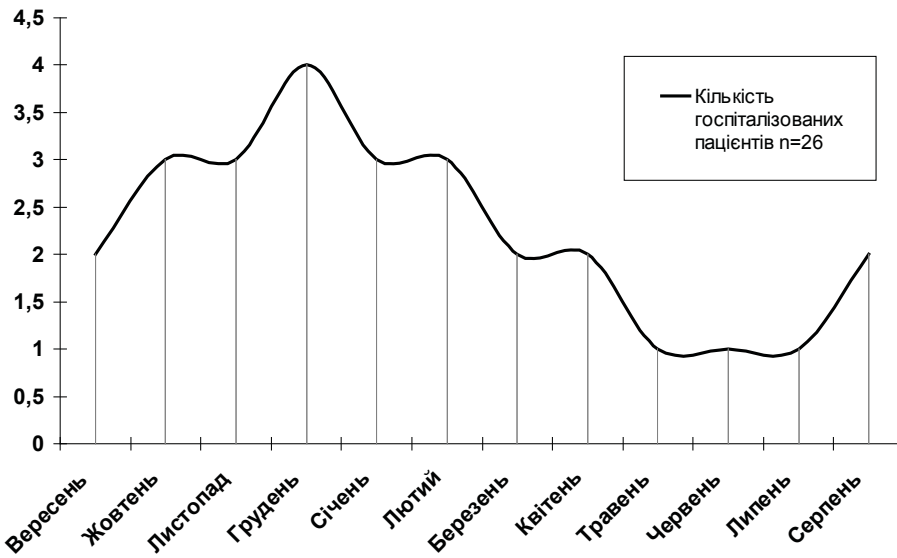


Рисунок 2. Помісячний розподіл хворих, госпіталізованих з приводу декомпенсації цирозу печінки.

із частішим прийманням препаратів, які містять ацетамінофен і НПЗП, у холодну пору року. Це підтверджується тим, що частина госпіталізованих пацієнтів перед загостренням хвороби приймали саме ці ліки.

Основні клініко-лабораторні показники декомпенсації ЦП на тлі прийому гепатотоксичних препаратів наведені в табл. 1.

З наведених даних видно, що основні зміни лабораторних показників у хворих з декомпенсованим цирозом печінки виявились у гемограмі: лейкоцитоз ($9-15 \times 10^9/\text{л}$) з паличко-ядерним зсувом, лімфомоноцитоз, тромбоцитопенія, помірна анемія, прискорення ШОЕ. У біохімічному дослідженні крові спостерігалось швидке та значне наростання рівня білірубину за рахунок переважання прямої фракції, значне підвищення ГГТП та ЛФ на тлі помірного,

а в деяких випадках значного, підвищення активності амінотрансфераз (активність АСТ > АЛТ); зниження рівня загального білка за рахунок альбуміну, високі показники тимолової проби. У деяких хворих спостерігалось підвищення сечовини як прояв гепаторенального синдрому. В коагулограмі відмічалось зниження протромбінового індексу та порушення інших показників системи зсідання крові.

Серед інструментальних методів дослідження основне значення надавалось УЗД, під час якого виявлялись портальна гіпертензія та асцит, особливою якою є поява на 5-10 день хвороби; у 2 (7,7%) хворих відмічалась реканалізація параумбілікальної вени.

Аналіз факторів (рис. 3), що привели до декомпенсації цирозу печінки, показує, що в 13 (50,0 %) хворих

Таблиця 1.

Результати обстеження хворих з декомпенсацією цирозу печінки

Клініко-анамнестичні дані:	Лабораторні дані:	Дані інструментальних методів дослідження:
Наявність, вираженість та тривалість астеновегетативного, диспептичного синдромів, іноді артралгій *	В гемограмі: лейкоцитоз з паличкоядерним зсувом, лімфоцитом, значне прискорення ШОЕ, тромбоцитопенія, нерідко анемія	УЗД ознаки: Гепатомегалія або гепатоспленомегалія, іноді печінка зменшується в розмірах, її паренхіма розмита, без чіткої структури, дифузно неоднорідна за рахунок ділянок різної ехогенності. Капсула печінки потовщена, бугриста. Наявність і вираженість портальної гіпертензії, асцит.
Епізоди появи жовтяниці раніше		
Наявність «шкірних» симптомів (телеангіктазії, пальмарна еритема, ксантоми та ксантелазми, свербіж та шкірні розчухування і т.д.)	В біохімічному дослідженні крові: гіпербілірубінемія, гіперферментемія (АсТ > АлТ), зниження рівня альбуміну та підвищення рівня глобулінових фракцій, значне підвищення тимолової проби, підвищення рівня ЛФ та ГГТП, гіпокаліємія і т.д.	
Лихоманка, її тривалість та вираженість		
Емоційна лабільність, порушення сну, зниження пам'яті як прояв енцефалопатії	В коагулограмі відмічається значне зниження протромбінового індексу та порушення інших показників коагулограми	
Анорексія, втрата маси тіла.		
“caputmedusa” помітне збільшення розмірів живота, за рахунок асцити, набряки		
Схильність до кровотеч (ШКК, носові кровотечі, гематоми та крововиливи), тривалість та вираженість		
Гепатолієнальний синдром, його вираженість		

*Більшість ранніх симптомів ЦП є неспецифічними.

декомпенсація цирозу печінки ймовірно пов'язана з прийомом медикаментів, у 8 (30,8%) хворих – із вживанням алкоголю; у 2 (7,7%) пацієнтів тригерним фактором декомпенсації ЦП були наркотики, а у ще 2 (7,7%) – мало місце поєднання алкоголю з препаратами, які містили ацетамінофен та НПЗП, що викликали тяжку декомпенсацію із летальним наслідком (рис. 3). Цікаво, що у 1(3,8%) хворого декомпенсація ЦП була викликана не тільки прийомом

медикаментів, а саме парацетамолу, а й приєднанням гепатиту А, який у даному випадку також виступає фактором декомпенсації ЦП.

Звертає на себе увагу той факт, що із 14 хворих, які вживали медикаменти, 9 (64,3%) приймали препарати, які містили ацетамінофен, 3 (21,4%) – НПЗП і 2 (14,3%) –антибіотики, а це чітко демонструє домінуючий токсичний вплив медикаментів.

Виявлені такі особливості перебігу захворювання у цій групі хворих:

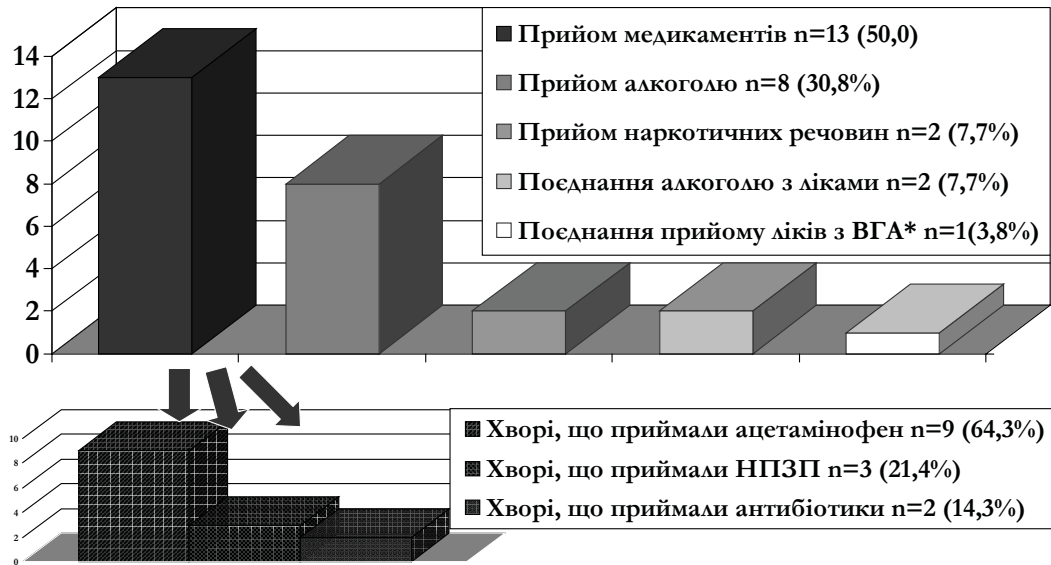


Рисунок 3. Аналіз факторів, що привели до декомпенсації ЦП

* ВГА в даному випадку також є фактором, який привів до декомпенсації ЦП.

з'ясувалось, що у всіх хворих ЦП відповідає класу В-С по Чайлд-П'ю (7-15 балів), що є характерним для субкомпенсованого та декомпенсованого ЦП.

Серед основних клінічних особливостей був розвиток жовтяниці без дожовтяничного періоду, наявність холестазу з вираженим шкірним свербіжем та слідами розчухів, а також підвищення температури тіла до субфебрильних і, навіть, до фебрильних значень, яке тривалий час зберігалось на тлі жовтяниці.

Враховуюче все вищезазначене, можна зробити наступні **висновки**:

1. Ендогенні фактори, основним з

яких виявились ліки, значно прискорюють декомпенсацію ЦП.

2. При призначенні медикаментозних препаратів треба обов'язково враховувати наявність хронічного захворювання печінки, особливо на догоспітальному етапі лікування.

3. Рецептурний продаж лікарських препаратів, хоча б найбільш гепатотоксичних, таких як парацетамол та НПЗП, дозволить уникнути неконтрольованого їх прийому, тим самим збереже здоров'я та навіть життя багатьом хворим.

4. Призначаючи медикаменти лікар повинен оцінити можливий ризик від їх вживання.

Література

1. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии: заболевания печени и билиарной системы. – 2005, с. 208-209.
2. РЯБОКОНЬ О.В. Хронічні вірусні гепатити В і С (етіологія, епідеміологія, патогенетичні особливості, клінічні прояви, діагностика, принципи лікування)/ Запоріжжя – 2011, 3 с.
3. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004, с. 491-502.
4. DeLeve LD, Karlowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1995; 24: – P. 787-810.
5. Larson A.M., Polson J., Fontana R.J., et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 1364-1372.
6. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver // *Semin. Liver Dis.* – 2002. – Vol. 22. – P. 145-155.
7. Marino G., Limmerman H.J. Management of drug-induced liver disease // *Cur. Gastr.Reports.* – 2007. – Vol. 3. – P. 38-48.
8. Белоусов Ю. Б., Ханина Н.Ю. Подходы к выбору дозы лекарственных препаратов у пациентов с циррозом печени // *Фарматека.* – 2006. – № 1 (116). – С. 76-84.
9. Калачнюк Т.Н. Этиология лекарственных поражений печени и оценка терапии // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2006. – Т. 16, № 1 (прил. 27).– С. 69.

УДК: 612.351.11:616.248]-019:57.081.4

**ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ТІОТРИАЗОЛІНУ В
ЕКСПЕРИМЕНТІ НА МОРСЬКИХ СВИНКАХ**

М.С. Регеда, Я.О. Погорецька, Р.Ю. Грицко, І.Г. Гайдучок.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: цитоліз печінки, печінкові аланінамінотрансфераза та аспаратамінотрансфераза, тиотриазолін.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО
ДЕЙСТВИЯ ТИОТРИАЗОЛИНА
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА МОРСКИХ СВИНКАХ.**

М.С. Регеда, Я.О. Погорецка, Р.Ю. Грицко, И.Г. Гайдучок.

Изучено гепатопротекторное действие тиотриазолина в опыте на морских свинках, подвергавшихся экспериментальному воспроизведению модели бронхиальной астмы. Животных иммунизировали нормальной лошадиной сывороткой крови с добавлением, в качестве адъюванта, инактивированной прогреванием вакцины БЦЖ, с последующим применением сывороточных ингаляций.

Под влиянием этих манипуляций у морских свинок отмечалось значительное повышение активности аминотрансфераз (АсАТ, АлАТ) в печеночной ткани. Применение тиотриазолина в течение 10-ти дней сопровождалось нормализацией активности АлАт и АсАТ печени, что рассматривается авторами как подтверждение гепатопротекторного действия тиотриазолина в эксперименте проявляющееся уменьшением цитолиза гепатоцитов

Ключевые слова: цитоліз печени, печеночные аланінамінотрансфераза и аспаратамінотрансфераза, тиотриазолін.

**INVESTIGATION INTO HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF
THIOTRIAZOLINE IN EXPERIMENT ON GUINEA PIGS**

M.S. Reheda, Ya.O. Pohoretska, R.Yu. Hrytsko, I.H. Hayduchok

Hepatoprotective effects of thiotriazoline in experiment on guinea pigs, exposed to experimental modeling of bronchial asthma, has been studied. The animals were immunized with normal horse blood serum with addition, as an adjunct, of BCG vaccine, inactivated by heating, with further administration of serum inhalations.

A considerable increase in activity of aminotransferases (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase) in hepatic tissue of guinea pigs has been noticed

as a result of these manipulations.

Administration of thiotriazoline for 10 days was followed by normalization of activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in the liver. It has been regarded by the authors as evidence of hepatoprotective activity of thiotriazoline, manifested by reduction of hepatocyte cytolysis in experiment.

Key words: liver cytolysis, liver alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, thiotriazoline.

Вступ. З літературних джерел відомо, що при різних формах алергічних реакцій може відбуватися порушення функцій багатьох органів та систем, найуразливішою є печінка [1].

Печінка – як головна “біохімічна лабораторія” організму людини приймає участь у процесах травлення, кровообігу, в обміні гормонів, вітамінів, мікроелементів тощо. Мабуть, немає такого процесу в організмі людини, в якому печінка не приймає участі, бо виконує близько 500 різноманітних метаболічних функцій [1, 2, 3, 4, 5].

Ферменти, що містяться в гепатоцитах, відіграють важливу роль у печінкових метаболічних процесах і тому рівень їх активності є важливим показником функціонального стану печінки. Саме тому для вивчення впливу експерименту по відтворенню бронхіальної астми ми визначали активність печінкових амінотрансфераз.

Для корекції змін у печінці тварин при моделюванні процесу бронхіальної астми (БА) ми обрали в якості високоефективного гепатопротектора тіотриазолін, оскільки на різних моделях патології печінки було показано, що препарат активує білково-синтетичні процеси та

інгібує запальні реакції і цитоліз гепатоцитів. В результаті лікування тіотриазоліном відзначається відновлення жовчосекреторної, холестеринсинтетичної і дезінтоксикаційної функцій печінки, а також стабілізація літогенних властивостей жовчі. Була встановлена достатньо висока ефективність тіотриазоліну при цирозах печінки і хронічних гепатитах різного генезу [6,7,8,9].

Насьогодні актуальним залишається питання, яке стосується змін активності амінотрансфераз в печінці у динаміці формування бронхіальної астми та впливу на них препарату тіотриазоліну.

Отож, **метою нашого дослідження** було вивчення впливу тіотриазоліну на активність печінкових амінотрансфераз у експерименті.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на 60 морських свинках масою 180-220 г. Тварини були розділені на п'ять груп. До першої групи увійшли інтактні тварини (12), до другої – четвертої груп тварини з різною тривалістю експерименту (18, 25, 32 доби). До п'ятої групи – 12 тварин з проявами бронхіальної астми, які впродовж 10 днів отримували лікування тіотриазоліном у дозі 50 мг/кг маси внутрішньом'язово.

Рисунок 2. Активність АлАТ і АсАТ у печінці морських свинок при експериментальній бронхіальній астмі до та після лікування тіотриазоліном

у печінці на 25,1%, на 25-у добу – на 46,1%. У найпізніший період експерименту, на 32-у добу, показано ще більше його зростання – на 61,9%.

Отже, в процесі експериментального формування бронхіальної астми відмічалось значне підвищення активності АлАТ і АсАТ, що свідчить про посилення печінкового цитолізу. Проте під впливом тіотриазоліну спостерігалось зниження активності амінотрансфераз: АлАТ – 30,4 %, АсАТ – 27,3 %, що вказує на гепатопротекторний вплив препарату в умовах розвитку сенсibiliзації в досліді на морських свинках (рис. 2).

Висновок. Проведені дослідження показали, що за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми відбувається пошкодження печінки, ймовірно імунними комплексами та токсичною дією гетерогенної сироватки, яке супроводжується зростанням активності печінкових амінотрансфераз.

Під впливом гепатопротектора тіотриазоліну негативний вплив процесу сенсibiliзації на стан печінки зменшувався, свідченням чого є тенденція до нормалізації показників активності печінкових АлАт і АсАТ.

Література

1. Рееда М.С. Алергічні захворювання легенів. Монографія. – Львів, 2009. – С. 43-47.
2. Скачко Б.Г. Гепатит. Профілактика. Лікування. Реабілітація.- Київ: “Медицина”, 2006. – С. 6-15.
3. Клінічне застосування тіотриазоліну / І.А. Мазур, М.А. Волошин, І.С. Чекман та інші // Здоров'я України. – 2005. - №19 (128). – С. 48-49.
4. Панчишин Ю.М., Радченко О.М., Макаренко Т.М. та ін. Основи діагностики та лікування гепатитів і цирозів печінки (лекції та власні дослідження) // Львів: ЛНМУ імені Данила Галицького, 2010. - 276 с.
5. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и жёлчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ./ Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – С. 23, 386-424.
6. Савченкова Л.В., Филатов Д.А., Белоусова И.П. Клиническая фармакология тиотриазолина (обзор литературы) // Український медичний альманах. – 2008. – Том 11, №3. – С. 212-217.
7. Визир А.Д., Визир В.А., Дунаев В.В., Мазур И.А. Тиотриазолин – создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине //Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Збірник наукових статей. Випуск 8. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2002. – С. 3-11.
8. Нейко Є.М., Шевчук І.М., Васильчук Б.І. та ін. Хронічний вірусний гепатит: нові тенденції та підходи до терапії // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Збірник наукових статей. Випуск 8. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2002. – С. 176-180.
9. Стародуб Є.М., Самогальська О.Є., Мельник І.І., Лазарчук Т.Б. Тиотриазолін в комплексній терапії цирозів печінки // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Збірник наукових статей. Випуск 8. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2002. – С. 206-210.
10. Бабич В.И. Модификация метода экспериментальной модели бронхиальной астмы у морских свинок // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. – Львов, 1979. – Т.3. – С. 159.
11. Bergmeyer H.U., Scheibe P., Wahlefeld A.W. Optimization of methods for aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase // Clin. Chem. – 1978/-24, № 1. – P. 58-73.
12. Балаян М.С., Михайлов М.І. Енциклопедичний словник- вірусні гепатити. Російсько-українське видання./ За ред. проф. Б.А. Герасуна. – Львів: ЛДМУ, 2000. – С. 319-320, 324-325.

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

УДК 616.97+616.5):615.244.035

ПРО ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ У ПРАКТИЦІ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА

С.О. Галникіна¹, О.Б. Герасун²

¹Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

²Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: дерматологічні хвороби, органи гепатобіліарної системи, гепатопротектори, гепатотоксичність.

О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОЛОГА

С.О. Галникина, А.Б. Герасун

В статье рассматриваются гепатологические аспекты дерматологических заболеваний.

Ключевые слова: дерматологические болезни, органы гепатобилиарной системы, гепатопротекторы, гепатотоксичность.

THE EXPEDIENCY OF HEPATOPROTECTORS USE IN APPLIED OF DERMATOVENEROLOGY PRACTICE.

S.O.Halnykina, O.B. Herasun

In the article the connection between dermatologic diseases and liver disorders is considered.

Key words: dermatologic diseases, organs of liver-bile system, hepatoprotectors, liver toxicity.

Результати численних наукових досліджень переконливо доводять, що патологія гепатобіліарної системи (ГБС) є провокуючим фактором у розвитку патології шкіри, до того ж порушення функціонального стану печінки підвищує ризик розвитку неадекватних реакцій організму на терапію, негативно впливає на якість та

результат лікування.

Печінка залучена у патогенез багатьох патологічних станів, оскільки її пошкодження зумовлює серйозні порушення метаболізму, імунної відповіді, детоксикації, протівірусного та антимікробного захисту [1].

Вище перераховані процеси відіграють важливу роль у патогенезі

таких захворювань шкіри як псоріатична хвороба, екзема, атопічний дерматит, кропив'янка, пізня шкірна порфірія, вітіліго, вогнищева алопеція та ін. Професор І.І. Потоцький завжди наголошував, що лікування хронічних дерматозів (особливо псоріазу, алергодерматозів, червоного плоского лишая) слід розпочинати з нормалізації функції печінки.

Термін «псоріатична хвороба» повніше відображає клінічні зміни, ніж поняття «псоріаз», оскільки патологія шкіри залишається лише «зовнішнім» проявом, незначною частиною хвороби, котра уражає організм: за цим приховано порушення функції низки систем організму.

Особливістю клінічного перебігу псоріатичної хвороби (ПХ) в сучасних умовах стала часта реєстрація ексудативної та позасезонної форм дерматозу, формування еритродермії, ураження опорно-рухового апарату.

У традиційній терапії ПХ використовуються засоби, ефект яких спрямований на дезінтоксикацію організму, зменшення неспецифічного запального процесу в шкірі, нормалізацію проліферативних змін. Системна терапія залежить від форми і стадії захворювання.

У багатьох дослідженнях імунного статусу серед хворих на ПХ виявлено порушення у клітинній ланці імунітету із переважними змінами у Т-клітинній системі. За допомогою гістологічного дослідження біоптатів шкіри з псоріатичних вогнищ з'ясовано, що основним клітинним компонентом дермальних

інфільтратів є Т-лімфоцити. Більша частина Т-лімфоцитів, що інфільтрують дерму, належать до субпопуляції Т-хелперних клітин. Ці спостереження дають змогу припускати, що дефіцит Т-лімфоцитів у периферійній крові, особливо хелперної популяції, пов'язаний із їх виходом із кров'яного русла у шкіру. Ряд авторів припускають, що псоріаз може бути Т-опосередкованим аутоімунним захворюванням, у патогенезі котрого основна роль належить НК і НК-Т клітинам. Останні спричиняють аутоімунне запалення і є джерелом цитокінів. Внаслідок цього утворюється *circulus vitiosus*, з втягненням у патологічний процес гепатоцитів. Крім цього, у вогнищах ураження констатують підвищення рівня загального і вільного холестерину, зниження його етерифікації, накопичення ліпопротеїдів низької щільності у клітинах епідермісу, крім рогових клітин, а також у дермі, навколо кровоносних судин. Значне накопичення ліпідів відбувається не лише у вогнищі ураження, але й у незмінній зовнішній шкірі. Порушення ліпідного обміну може бути одним із факторів, що негативно впливає на стан мікроциркуляції, провідну роль якої у патогенезі констатують багато авторів. Отже, корекція стану гепатобіліарної системи певною мірою дозволяє позитивно вплинути на патогенез ПХ і підвищити ефективність лікування за допомогою засобів, які нормалізують функцію печінки.

Втягнення печінки у патологічний процес характерно також для таких захворювань як атопічний

дерматит, екзема, вітіліго, піодермія, кропив'янка, гніздова і тотальна алопеція.

Усі ці хвороби мають спільні риси:

- до ланок патогенезу включені патологічні імунні реакції, зокрема, порушення гістосумісності та посилення апоптозу;

- характерні автоімунні механізми патогенезу зумовлюють пошкодження та роз'єднання кератиноцитів та гепатоцитів;

- для ефективного лікування рецидивів часто виникає потреба у корекції гормонального фону, а їх етіотропна терапія є гепатотоксичною;

- в більшості випадків необхідна санация хронічних вогнищ інфекції (із призначенням тривалих курсів антибактеріальної терапії);

- необхідно відновлення антитоксичної функції печінки;

- лікування повинно, зокрема, передбачати дієтичне харчування (виключення гострої, жирної їжі);

- у терапії значний клінічний ефект має застосування сорбентів та гепатопротекторів.

Ці особливості вказаних захворювань доводять необхідність включення у патогенетичну терапію препаратів, які б сприяли відновленню гепатоцитів та функції печінки.

Важливим є той факт, що для лікування хвороб шкіри доводиться призначати медикаменти з гепатотоксичною дією, зокрема, цитостатики, ретиноїди, стероїдні та антибактеріальні препарати, дія яких, окрім позитивного впливу, може спричиняти порушення процесів метаболізму [2,3].

Отже, хімічне пошкодження печінки можуть спричиняти природні речовини і ксенобіотики, включаючи лікарські препарати. Відомо, що печінка є мішенню для проявів токсичності ряду лікарських препаратів, оскільки саме в цьому органі відбувається метаболізм ксенобіотиків. Гепатоцити функціонують в умовах високих концентрацій реактивних і токсичних форм лікарських препаратів [4,5].

Процес знешкодження ксенобіотиків складається з двох фаз: 1) метаболізм, зумовлений введенням полярних груп за допомогою цитохрому Р450-гідроксилазної системи; 2) кон'югація молекул з водорозчинними лігандами. Обидва процеси призводять до елімінації чужорідних компонентів із внутрішнього середовища організму. Процеси кон'югації каталізують найчастіше УДФ-глюкуронілтрансфераза, глутатіон-S-трансфераза. Глюкуронізація вважається основним видом кон'югації при детоксикації речовин, а сульфатація, як правило, забезпечує зниження токсичності і прискорення кліренсу ксенобіотиків. Глутатіон-S-трансферазна реакція важлива для нестабільних електрофільних молекул. Мікросомальна глутатіон-S-трансфераза тісно зв'язана з цитохром Р450-системою, що служить для швидкої інактивації активних метаболітів, які утворюються при метаболізмі ксенобіотиків [6,7].

Метаболізм ліків відбувається не тільки в гепатоцитах, але також у синусоїдальних ендотеліальних клітинах, здатних до перетворення

Основні механізми пошкодження клітин

Локалізація та причина пошкодження	Патогенез пошкодження
1. Пошкодження плазматичної мембрани, і порушення цитоскелету	Ксенобіотики можуть чинити пряму та опосередковану дію на цитоскелет гепатоцитів. Це супроводжується порушеннями структури з утворенням розривів у мембрані і може призводити до загибелі клітини. Плазматична мембрана доступна для прямого пошкодження екстрацелюлярними детергентами або пороутворюючими білками (система комплементу, перфоринцитотоксичних лімфоцитів, альфа-токсин бактерій). Пошкодження ліпідного бішару мембран пов'язані зі змінами її в'язкості, як правило, корелюють з процесом активації перекисного окислення ліпідів і виснаженням запасів АТФ.
2. Дисфункція мітохондрій	Пошкодження механізмів окислювального фосфорилування в мітохондріальній мембрані веде до зменшення АТФ і загибелі клітин. Виснаження резервів АТФ є причиною клітинної загибелі при аноксії/гіпоксії, окислювальному стресі та дії токсичних ксенобіотиків. Різке підвищення проникності внутрішньої мембрани мітохондрій зазвичай поєднується з клітинним некрозом. Неспецифічне пошкодження внутрішньої мітохондріальної мембрани, частіше за все, викликається активацією перекисного окислення ліпідів або дією фосфоліпази.
3. Втрата внутріклітинного іонного гомеостазу	Порушення мітохондріальних функцій веде до загибелі клітин. Пошкодження клітини пов'язано зі збільшенням концентрації іонів натрію і кальцію та зменшенням іонів калію в цитозолі, що зумовлено посиленням проникності плазматичної мембрани клітини (зокрема, гепатоциту). Втрата іонів калію розглядається як рання ознака пошкодження клітин.
4. Активація ферментів деградації речовин	Активація ферментів деградації речовин (протеїнази, нуклеази, фосфоліпази та ін.) веде до пошкодження мембран, вивільнення арахідонової кислоти або фрагментації ДНК. Виснаженні резервів АТФ призводить до активації нелізосомальних протеїназ. В цих процесах можлива поява нових антигенів. Важливу роль у деградації фосфоліпідів приписують фосфоліпазі А2. Мітохондріальна фосфоліпазна активність відіграє провідну роль у розвитку некротичних змін в клітині.
5. Окислювальний стрес в результаті невідповідності прооксидантних і антиоксидантних ресурсів клітини.	Утворення вільних радикалів і реактивних метаболітів є важливим механізмом пошкодження клітин. Можна позначити наступні реактивні молекули, що відіграють роль в розвитку некротичного пошкодження клітин (зокрема, гепатоцитів): супероксидний радикал, гіпохлорит, хлораміни, синглетний кисень, пероксирадикали, гідроксильний радикал.

ксенобіотиків. Ряд ліків проявляє селективну токсичність по відношенню до цих клітин. Така селективність пов'язана зі слабшими захисними механізмами синусоїдальних ендотеліальних клітин до дії ксенобіотиків.

Найчастішими молекулярними механізмами пошкодження клітин печінки є імуноалергічна

гепатотоксичність; активація системи комплементу, що може призводити до гепатотоксичних автоімунних процесів та розвитку хвороби імунних комплексів; посилення фагоцитозу за рахунок активації клітин Купфера та нейтрофілів, хоч є імунозахисним фактором, може сприяти посиленню запалення та розвитку автоімунних

ушкоджень клітин печінки [8].

Сьогодні відомо 5 основних механізмів, які призводять до загибелі клітин (табл. 1).

Цитотоксичність ряду гуморальних чинників пов'язана з особливостями синусоїдальних ендотеліальних клітин. На відміну від інших видів ендотелію, синусоїдальний ендотелій фенестрований і не має базальної мембрани. При печінкових венозно-оклюзійних захворюваннях після трансплантації кісткового мозку і деяких інших станах (зокрема, дерматозах) пошкодження ендотеліальних клітин є початковим етапом Т-лімфоцитоопосередкованої імунної реакції. Звуження малих внутрішньопечінкових вен з розвитком мікротромбозів веде до порушення відтоку крові з наступною ішемією печінки та вторинним пошкодженням гепатоцитів. Деякі лікарські препарати (зокрема, дакарбазин) і хімічні компоненти багатьох рослин проявляють селективну токсичність по відношенню до синусоїдальних клітин, ініціюючи розвиток вено-оклюзійної патології печінки.

Апоптоз

Апоптоз або «запрограмована загибель клітин» є фізіологічним процесом клітинного оновлення. При апоптозі відбувається зморщення і конденсація хроматину й ендонуклеаза фрагментація ДНК без розвитку запальної реакції. Багато агентів здатні індукувати апоптоз. Апоптоз знаходять в процесі різних пошкоджень печінки, але його регуляція не з'ясована. На відміну від некрозу, він розвивається в окремих клітинах. У

механізмах апоптозу важливу роль відіграє рецепторна система CD95, яка здатна експресуватись на багатьох клітинах, включаючи гепатоцити. Вважають, що скріплення ліганда АРО-1/Fas з CD95 ініціює процес апоптозу. Т-лімфоцитарна і природна кілерна лімфоцитарна цитотоксичність також часто реалізується через ініціацію апоптоза. Іншим тригером патологічного апоптозу є фактор некрозу пухлин, оскільки він є загальним медіатором Т-лімфоцитарної й ендотоксичної цитотоксичності.

Основні принципи лікування дерматозів

Відповідно до сучасних принципів лікування захворювань шкіри, програма комплексної терапії включає два основні напрями: етіотропну та патогенетичну терапію. Етіотропна терапія в дерматології передбачає застосування цитостатиків, ретиноїдів, глюкокортикостероїдів, антибіотиків, побічною дією яких є значний гепатотоксичний ефект і запуск вторинної патологічної ланки розвитку дерматозу.

Другий напрям терапії передбачає фармакологічну корекцію універсальних, мультифакторних ланок патогенезу. При цьому потрібно відзначити, що спільність основних ланок патогенезу різних уражень шкіри та печінки дозволяє використовувати подібну патогенетичну терапію, незважаючи на поліетіологічність патологій.

Залежно від етіологічних чинників, особливостей патогенезу і клінічних проявів, для лікування захворювань шкіри за необхідності корекції

Таблиця 2.

Коротка характеристика основних гепатопротекторів [11]

Препарат	Склад	Механізм дії	Основні покази	Доза
Сілмарин (<i>Silimarinum</i>) <i>Legalon</i>	Екстракт плодів росторопши плямистої та окремі сполуки з неї. Подібні за складом препарати: сілбор, сілбонін, карсил, катерген, гепабене та інші	Антиоксидантна та мембрано-стабілізуюча активність, зменшення ПОД; вплив на синтез фосфоліпідів.	Хронічні ураження печінки (вірусне, токсичне), жирова хвороба печінки. Призначається для підтримуючої терапії.	В залежності від тяжкості хвороби – сілмарин – 140 або - 70, після їди, по 1 драже 2-3 рази на день.
Гепабене (<i>Hepabene</i>)	Сілмарин та алкалоїд фумарин у складі екстракту трави димянки лікарської	Див. сілмарин. За рахунок фумарину усуває спазм сфінктера Одді (холеспазмолітична дія).	Див. сілмарин. Мас переваги при наявності у хворих на ХГ дискнезії жовчовивідних шляхів.	По 1 капсулі 3 рази на день після їди.
Гепасол А (<i>Hepasol A</i>)	Аргінін, яблучна кислота, аспаргінат, вітамін групи В	Метаболізм азоту, дезамінування амінокислот з утворенням сечовини, регуляція окисно-відновних процесів. Препарат нормалізує співвідношення амінокислот та зменшує рівень аміаку у крові.	Підвищення рівня аміаку в крові (кома, кровотеча з вен стравоходу).	Внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 40 крапель/хвилину – 500 мл розчину (можливе повторне введення через 12 годин).
Кислота глюконова (<i>Acidamino-glucum</i>) Еспа-ліпон (<i>Espa-Lipon</i>) Берлітрон (<i>Berlithion</i>)	Кислота глюконова	Активізація циклу трикарбонових кислот; регуляція вуглеводного та ліпидного обміну. Ліпотронний ефект та вплив на вуглеводний обмін забезпечують гепатопротекторний ефект препарату.	Хронічні гепатити, особливо на тлі цукрового діабету; при ознаках полінейропатії; на тлі жирової хвороби печінки, алкольної інтоксикації.	В залежності від тяжкості хвороби: 300-600 мг/день – вів крапельно на 0,9% розчині натрію хлориду або в/вм 2-3 тижні; підтримуюча терапія по 300 мг 1-2 рази на день – 1-2 місяці.
Гептрал (<i>Heptral</i>) <i>Ademetioninum</i>	Адеметионін	Адеметионін як головний донор метильної групи приймає участь у більшості біологічних реакцій організму; забезпечує баланс азоту в організмі. Недостатність адеметионіну при холестазі сприяє шкідливу гепатозитів. Природний антиоксидант та антидепресант.	1. Холестази. 2. Депресивний синдром, зокрема, вислідок похпної дії інтерферонотерапії ХГ.	Інтенсивна терапія: 400-800 мг/добу в/вм або в/в до 2-х тижнів; підтримуюча терапія – по 800-1600 мг/кг досередили, у перервах між добо.
Урсол (<i>Ursodal</i>)	Урсоліксосіолева кислота Аналогічні за складом препарати: урсолфальк, урсолан, урсолзин	Гепатопротекторний ефект зумовлено заміщенням ліпофільних токсичних жовчних кислот гідрофільною шитопротекторною урсоліксосіолевою кислотою (зменшується концентрація жовчової, дезоксиколевої та інших жовчних кислот). Вбуловування УДХК у фосфоліпідний шар гепатоцитної мембрани впливає стабілізуючи та імуномодуючі, шляхом зменшення патологічної експресії антигенів HLA-1 та HLA-2.	1. Холестази різного походження (гепатогічні та каналеві) 2. Для підвищення ефективності інтерферонотерапії та загобання посиленню холестазу. 3. Жовчно-кам'яна хвороба викликана холестеринними конкрементами за відсутності запаленого каміння!	Хронічний гепатит, цироз печінки – 2 капсули на день; симптоматичне лікування біліарного широзу, для лізису холестеринових конкрементів-до 10 мг/добу (2-6 капсул).
Тіотриазолін (<i>Thiothiazolinum</i>)	Тіотриазолін	Крім властивостей гепатопротектора має властивості кардіопротектора прямої дії. Корегує дисбаланс у системі аденінових нуклеотидів, впливаючи на енергетичний обмін клітин; класичний антиоксидант з антишлему-чними, антиоксидантними, мембраностабілізуючими та імуномодуючими властивостями. Ефективно моделює цикл Кребса в умовах тканинної гіпоксії.	Хронічні гепатити будь-якої активності та цироз печінки, особливо на тлі серцевої недостатності та аригмії (гострий період інфаркту, міокардит, стенокардія напругги, кардіосклероз, порушення реполяризації міокарду та ін.).	Хронічний гепатит з вираженою активністю, інфаркт міокарду – по 2 мл 2,5% р-ну 3 рази на добу або одноразово в/в 4 мл 2,5%-р-ну (100 мл). Хронічний гепатит з мінімальною або помірною активністю – по 2 мл 1%-р-ну 3 рази на день
Ессенціале Н (<i>Essentiale N</i>)	Есенціальні фосфоліпідидигліцеридні ефіри холінофосфорної кислоти	Фосфоліпіді приймають участь у регенерації клітин, завдяки амфільним властивостям регулюють проникність клітинних мембран та позитивно впливають на процеси внутрішньоклітинного дихання, біоокислення, енергетичний обмін клітин тощо.	Головний показ: жирова дегенерація печінки різного походження, можливе використання при ІХС з проявами стеатозу.	В/в повільно 5-10 мл на добу, розводять власною кров'ю пацієнта, до 10 днів, на далі лікування продовжують препаратом Ессенціале форте Н по 2 капс. 2-3 рази на день під час їди. Підтримуюча доза- 1 капс. 3 рази, на тривалість 3-6 місяців.

функцій гепатобіліарної системи, використовують групи препаратів:

- 1) засоби, що впливають на процеси тканинного обміну (вітаміни, амінокислоти і гідролізати білків, пептиди, стероїдні і нестероїдні анаболіки, адаптогени);
- 2) засоби, що сприяють дезінтоксикації (сорбенти, антидоти);
- 3) жовчогінні засоби;
- 4) противірусні і антимікробні засоби;
- 5) імуномодулятори;
- 6) протизапальні препарати (стероїдні і нестероїдні – за необхідності, з обережністю);
- 7) інгібітори і індуктори мікросомальних систем, що здійснюють метаболізм ксенобіотиків;
- 8) антиоксиданти;
- 9) гепатопротектори (дані про гепатопротектори, які найчастіше використовують у клінічній практиці, подані у табл. 2) [9-11].

До табл. 2 не увійшли препарати, які часто використовують при тяжких ураженнях печінки, з асцитом та гіперамоніємією, бо це вже виходить за межі даної роботи.

Призначаючи гепатопротекторні препарати, слід виходити з особливостей їх впливу на гепатоцити та функцію печінки, тобто застосовувати препарати, призначені для корекції печінкових функцій або захисту від гепатотоксичності медикаментів, що використовуються у дерматології [12-15].

Участь гепатобіліарної системи у патогенезі деяких дерматологічних захворювань та інформація про цитотоксичність терапії цих захворювань наведено у табл. 3.

Загальновідомо, що при будь-яких порушеннях печінкових функцій, зокрема у пацієнтів із різноманітними дерматологічними захворюваннями, в першу чергу необхідно виключити хронічні гепатити В та С. У разі їх відсутності за допомогою

Таблиця 3

Ступінь втягнення органів ГБС у патогенез деяких дерматологічних захворювань та ступінь гепатотоксичності препаратів, що використовуються для їх корекції

Нозологічна форма	Ступінь втягнення гепатобіліарної системи в патогенез захворювання			Етіотропні препарати з гепатотоксичною дією	Ступінь пошкодження гепатоцитів етіотропними препаратами		
	помірний	середній	виражений		помірний	середній	виражений
Псоріатична хвороба			+	Цитостатики Кортикостероїди	+		+
Екзема	+			Кортикостероїди	+		
Вогнищева алопеція	+			Статеві гормони (у відповідних випадках)	+		
Атопічний дерматит		+		Кортикостероїди	+		
Пізня шкірна порфірія			+	Делагіл	+		
Хронічна кропив'янка		+		Антигістамінні препарати Кортикостероїди	+		

біохімічних тестів визначають наявність синдрому холестазу (мінімальний набір тестів включає визначення активності лужної фосфатази, вмісту кон'югованого білірубину, холестерину, бета-ліпопротеїдів, за потребою – інших компонентів жовчі). Треба пам'ятати, що гіперпродукція холестерину закономірно призводить до зниження секреторної функції гепатоцитів, а це є однією із причин метаболічних розладів. Оцінюють також синтез білків («протеїнограма») та інші показники синтетичної функції печінки (хоча б вміст сечовини у сироватці крові); мають важливе значення показники іонограми тощо.

Останнім часом майже ендемічного рівня набула частота жирової хвороби печінки, у тому числі неалкогольної. У значній частини хворих, які не мають цукрового діабету та інших станів, що призводять до жирової хвороби печінки, значний лікувальний ефект, часто більший, ніж медикаментозна терапія, дає зміна образу життя (подолання гіподинамії, зменшення калорійності харчування та ін.). Клінічна практика свідчить, що лікарі часто безпідставно нехтують ознаками жирової хвороби печінки.

У патогенезі численних дерматологічних захворювань, як і захворювань печінки, важливу роль

відіграють автоімунні процеси. Не можна забувати, що з автоімунними процесами пов'язана і кріоглобулінемія, яка досить часто зустрічається у хворих як із різними хворобами печінки, так і дерматологічними хворобами, особливо псоріатичною [16].

Лікування захворювань ГБС потребує обережного призначення медикаментозної терапії, оскільки значна частина препаратів, навіть гепатопротекторів, створюють додаткове навантаження на печінку. Сьогодні часто зловживають призначенням жовчогінних засобів, особливо рослинного походження (холеретики), які, впливаючи на секреторну функцію печінкової паренхіми, можуть створювати додаткове навантаження на орган, особливо за наявності холестазу, у таких випадках перевага надається холекінетикам [17-21].

Отже, сучасні досягнення дерматології та гепатології переконливо доводять, що різні захворювання ГБС часто відіграють суттєву роль у розвитку патології шкіри, а це є показанням для широкого застосування гепатопротекторів у лікуванні пацієнтів з хронічними дерматозами, а саме – з псоріатичною хворобою, екземами, вогнищевою алопецією, атопічним дерматитом, пізньою шкірною порфірією, хронічними кропив'янками.

Литература

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей // Пер. с англ. – М.: Геотар Медицина, 1999. – 859 с.
2. Батурина О. Н. Влияние гепатопротекторов на течение хронического поражения печени тетрахлорметаном: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 1995. – 20 с.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей, изд-е 2-е. - М.: "Универсум паблшинг", 1997. – С.421-423.
4. Бунятян Н.Д., Герасимова О.А., Сахарова Т.С., Яковлева Л.В. Природные антиоксиданты как гепатопротекторы // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1999. – Т. 62.- №2. – С. 64-67.
5. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Метаболизм липидов и функциональное состояние печени при интоксикации D- галактозамином у крыс // Патологическая физиология. – 1988. - № 3. – С. 52-55.
6. Венгеровский А.И., Головина Е.Л., Чучалин В.С., Саратиков А.С. Влияние энтеросорбентов на метаболические эффекты гепатопротектора лохеина при экспериментальном токсическом гепатите // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. - 2001. - № 4. – С. 40-43.
7. Симон В.А. Цитохром Р-450 и взаимодействие лекарственных веществ // Русский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002.- Т.12.- № 6. – С. 25-30.
8. Сипров А.В. Фармакологическая коррекция побочных эффектов некоторых противоопухолевых средств препаратами с антиоксидантным типом действия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2004. – 19 с.
9. Катикова О.Ю., Костин Я.В., Тишкин В.С. Гепатопротекторное действие препаратов растительного происхождения // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. - Т. 65.- № 1. – С. 41-43.
10. Ушкалова Е.А. Проблемы применения гепатопротекторов // Фарматека. – 2004. - № 4. – С. 45-55.
11. Вірусні гепатити у схемах, таблицях та малюнках. Герасун Б.А., Грицко Р.Ю., Ворожбит О.Б., Герасун О.Б. Посібник з проблеми вірусних гепатитів для лікарів-інтернів та слухачів ФПДО. – Львів.: Ліга-Прес, 2008.
12. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. // Болезни органов пищеварения. – 2001. – Т. 3.- № 1. - С.16-18.
13. Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. - №2. – <http://www.mtu-net.ru/rmvesti>.
14. Доркина Е.Г. Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений // Эксперим. и клин. фармакология.- 2004.- № 6.- с. 41-44.
15. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. - Тернополь: Збруч, 1995. – 272 с.
16. Резникова М.М. Лечение эритродермий // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т.6.- № 6. - <http://www.rmj.ru.net>.
17. Ивашкин В.Т., Иноземцев С.А., Кузьмичев В.Л. и др. Использование препарата "Урсосан" в лечении больных с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. – Т.14.- № 1. – С. 41-46.
18. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей, 14-е изд-е. - М.: Издательство Новая Волна, 2002. – Т.1. – С. 506-510.
19. Kidd P.M. Phosphatidylcholine: A Superior Protectant Against Liver Damage // Alternative Medicine Review. – 1996. - Vol. 1. - № 4. – P. 258-274
20. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver diseases: part 1. // Altern. Med. Rev. - 1998. – Vol. 3. – P. 410-421.
21. Оковитый С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов // Фарминдекс Практик, 2002. - Вып.3. - <http://pharmindex.ru/practic/3hepat.html>.

КОНФЕРЕНЦІЇ

НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С (Огляд міжнародного конгресу Європейської Асоціації з вивчення печінки. Берлін, 2011)

О.М. Зінчук, О.Б. Ворожбит

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Щорічний міжнародний конгрес Європейської Асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL), що відбувся 30 березня – 3 квітня 2011 року в Берліні, зібрав більш ніж 5000 учених і практикуючих лікарів, що працюють в галузі гепатології. Основну увагу під час конгресу цього року було присвячено новим препаратам для терапії хронічного гепатиту С – інгібіторам серинові протеази NS3/4A вірусу гепатиту С. На конференції були представлені у вигляді тез і доповідей результати клінічних досліджень III фази двох препаратів цього нового класу – боцепревіру і теллапревіру.

Обидва препарати досліджувалися в комбінації з пегільованими інтерферонами і рибавирином для лікування хронічного гепатиту С, спричиненого HCV 1 генотипу. Проводилася первинна терапія пацієнтів, які раніше не отримували лікування, а також повторна терапія хворих, що в минулому не відповіли на стандартну терапію пегінтерфероном α і рибавирином. Результати дослідження SPRINT 2 показують, що додавання боцепревіру до стандартної терапії збільшує частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) майже в 2 рази при первинній терапії (38% і 70% СВВ при

терапії пегінтерферон/рибавірин і пегінтерферон/рибавірин/боцепревір відповідно). Результати повторної терапії боцепревіром у дослідженні RESPOND 2 показали практично 3-кратне підвищення частоти СВВ (21% і 67% СВВ при терапії пегінтерферон/рибавірин і пегінтерферон/рибавірин/боцепревір відповідно). Лікування теллапревіром дозволяє отримати подібні результати порівняно зі стандартною терапією як при первинному лікуванні в дослідженні ADVANCE (46% і 79% СВВ при терапії пегінтерферон/рибавірин і пегінтерферон/рибавірин/теллапревір відповідно), так і при повторній терапії в дослідженні REALIZE (17% і 63% СВВ при терапії пегінтерферон/рибавірин і пегінтерферон/рибавірин/теллапревір відповідно).

Однак, інгібітори NS3/4A протеази активні тільки щодо HCV 1 генотипу. А тому інфекція HCV 3 генотипу буде основною проблемою в лікуванні хронічного гепатиту С впродовж декількох наступних років до появи інгібіторів протеази 2-го покоління або інгібіторів NS5 РНК-залежної РНК-полімерази, які активні відносно всіх генотипів HCV. У зв'язку з цим становить інтерес повідомлення Mauss S. про дослідження зв'язку між віком і частотою досягнення СВВ у пацієнтів із гепатитом С, спричиненим HCV 2 і 3

генотипів. У багатоцентровому дослідженні, що проводилося в Німеччині, пролікований 4061 пацієнт, з них 1327 хворих були інфіковані HCV 3 генотипу і 311 хворих – HCV 2 генотипу. Аналізом були охоплені 953 пацієнти із HCV 3 генотипу і 227 пацієнтів із HCV 2 генотипу, що були стратифіковані за віком – молодші 50 років і старші 50 років. Усі пацієнти одержували лікування пегінтерфероном α -2b 1,5 мкг/кг/тижд і рибавірином (800-1200 мг/добу) протягом у середньому 24 тижнів.

Частота СВВ у пацієнтів із хронічним гепатитом С, спричиненим HCV 3 генотипу, молодших 50 років, склала 79,8%, у той час як частота СВВ у пацієнтів старших 50 років склала тільки 60,2%. Менша частота досягнення СВВ в групі пацієнтів старшого віку зумовлена більшою частотою рецидивів (29%) порівняно з групою пацієнтів молодшого віку (10,8%), у той час як частота відсутності відповіді на терапію майже не відрізнялася в обох групах (10,8% і 9,5% відповідно). У пацієнтів із хронічним гепатитом С, спричиненим HCV 2 генотипу така закономірність не була виявлена. Частота СВВ у пацієнтів старших 50 років склала 78,3%, а в пацієнтів молодших 50 років – 86,8%. Частота рецидивів і відсутності відповіді на терапію в цій групі була нижчою, ніж у пацієнтів із хронічним гепатитом С, спричиненим HCV 3 генотипу.

Автори роблять висновок, що у пацієнтів із хронічним гепатитом, спричиненим HCV 3 генотипу старший вік впливає на частоту досягнення СВВ в основному з огляду на більшу частоту рецидивів, у той час як

залежність відсутності первинної відповіді на терапію від віку не була виявлена. Можливо, рецидив може бути попереджений більш тривалою терапією, що робить необхідним індивідуалізований підхід до лікування у пацієнтів із хронічним гепатитом С, спричиненим HCV 3 генотипу старшої вікової групи. У пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, спричиненим HCV 2 генотипу зв'язок частоти СВВ з віком не так помітний.

З огляду на той факт, що інгібітори протеаз не можуть використовуватися для монотерапії у зв'язку зі швидкою селекцією резистентних штамів HCV, пегильовані інтерферони і рибавірин залишаються основою терапії. Супресія кісткового мозку в результаті застосування пегильованих інтерферонів є частим небажаним явищем при лікуванні гепатиту С. Melia M. провів аналіз виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів у дослідженні IDEAL. Метою даного аналізу було визначення частоти і факторів ризику розвитку інфекційних ускладнень під час терапії пегінтерферонами і рибавірином. В аналізі були використані дані, отримані при лікуванні 3070 пацієнтів із хронічним гепатитом С, спричиненим HCV 1 генотипу в рамках дослідження IDEAL. У цьому дослідженні пацієнти протягом 48 тижнів одержували пегінтерферон α -2b 1,5 мкг/кг/тижд або 1,0 мкг/кг/тижд або пегінтерферон α -2a 180 мкг/тижд, в комбінації з рибавірином. Кількість лейкоцитів оцінювалася кожні 4-6 тижнів. Протоколом дослідження регламентувалося зниження дози при абсолютній кількості нейтрофілів $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$ і припинення терапії

при абсолютній кількості нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$. Використання колоніестимулюючого фактору (Г-КСФ) було заборонено. Дані про інфекційні ускладнення збиралися при кожному візиті. На тлі терапії у 1092 (36%) пацієнтів розвинулися ускладнення інфекційного характеру різного ступеня. Інфекційні ускладнення від середнього ступеня до важких, які були загрозливими для життя, розвинулися у 581 (19%) пацієнта. У цілому, середнє максимальне зниження кількості нейтрофілів і лімфоцитів під час терапії склало $2,5 \times 10^9/\text{л}$ і $1,3 \times 10^9/\text{л}$ при середніх мінімальних кількостях $1,2 \times 10^9/\text{л}$ і $0,9 \times 10^9/\text{л}$ відповідно у 3042 пацієнтів, для яких був доступний хоча б один аналіз кількості лейкоцитів під час терапії. У 648 (21%) пацієнтів спостерігалось хоча б одноразове зниження кількості нейтрофілів $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$, однак тільки в 242 (8%) пацієнтів відзначалось як зниження кількості нейтрофілів $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$, так і розвиток інфекційних ускладнень будь-якого ступеня під час лікування. У 12 пацієнтів спостерігався розвиток важких інфекційних ускладнень і нейтропенія 3-4 ступеня, однак тільки в 4 із них ці явища були пов'язані за часом (наявність нейтропенії $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$ у межах 60 днів до розвитку інфекції) і тільки 1 випадок був розцінений, як пов'язаний з лікуванням. При побудові багатокомпонентної логістичної регресійної моделі з використанням покрокового добору вихідних демографічних факторів, характеристик захворювання і мінімальних гематологічних параметрів під час терапії, було доведено, що тільки мінімальна кількість лімфоцитів і жіноча стать є предикторами розвитку

інфекційних ускладнень.

У дослідженні IDEAL, незважаючи на те, що нейтропенія була частим явищем, тільки лімфопенія і жіноча стать незалежно асоціювалися з розвитком інфекційних ускладнень.

Як терапія пегільованими інтерферонами і рибавірином, так і терапія інгібіторами протеаз базуються на врахуванні вихідного вірусного навантаження і його динаміки під час терапії. У зв'язку з цим важко переоцінити важливість характеристик методів аналізу RNA HCV і значення розходжень між методами для проведення індивідуалізованої терапії з використанням правил припинення терапії і визначення її тривалості при лікуванні хронічного гепатиту С. Weich V., з огляду на брак даних про значимість варіабельності окремих тест-систем і різниці між різними тест-системами, провів аналіз 398 пацієнтів із хронічним гепатитом С, спричиненим HCV 1 генотипу, які одержували терапію пегінтерфероном α -2b і рибавірином протягом 24–72 тижнів у рамках проспективного дослідження INDIV-2. Тривалість терапії визначалась індивідуально залежно від вихідного вірусного навантаження і вірусологічної відповіді під час терапії. Концентрація RNA HCV вимірялась проспективно в центральній лабораторії за допомогою Versant Qualitative & Quantitative Assay (bDNA з межею чутливості 615 МО/мл і TMA з межею чутливості 5-10 МО/мл), а також у 189 пацієнтів локально в різних дослідницьких центрах за допомогою Cobas TaqMan (CTM з межею чутливості 10 МО/мл).

Вимірювання вихідного вірусного навантаження проводилося двічі за

допомогою bDNA. При цьому у 15% пацієнтів були виявлені різні результати, що вплинуло на розподіл пацієнтів у групи з високим чи низьким вірусним навантаженням (стратифікація проводилася за рівнем вірусного навантаження 800000 МО/мл). Середнє вихідне вірусне навантаження, визначене методом СТМ було на 0,32 log₁₀ (≈ у 2 рази) вищим, ніж при визначенні методом bDNA, і, згідно даним отриманим за допомогою СТМ, 24% пацієнтів могли бути помилково віднесені до груп з високим чи низьким вірусним навантаженням. Мінімальні розходження спостерігалися відносно визначення необхідності припинення терапії на 12 тижні (зниження вірусного навантаження < 2 log₁₀) і на 24/30 тижнях (визначуваний рівень RNA HCV) при використанні методів bDNA/TMA і СТМ (0,9% і 2% відповідно). Однак при зміні методу аналізу вірусного навантаження між початком терапії і 12 тижнем до 4,5% пацієнтів одержали різні результати відносно зниження вірусного навантаження на 2 log₁₀. Стосовно досягнення невизначуваного рівня RNA HCV на 4, 6, 8, 12, 24 і 30 тижнях, то результати, отримані за допомогою ТМА і СТМ, відрізнялися на 2%, 3%, 8%, 10%, 6% і 3% відповідно.

Існуючі значні розходження між методами bDNA/TMA і СТМ щодо визначення вихідного вірусного навантаження (до 24%) і прийняття рішень щодо індивідуалізації терапії (до 10%) диктують необхідність створення референтних лабораторій, що дозволить контролювати точність визначення кількості RNA HCV у пацієнтів із хронічним гепатитом С. На жаль, на сьогоднішній день в Україні відсутня

єдина референтна лабораторія для перевірки точності кількісного визначення RNA HCV регіональними лабораторіями.

Відповідно до останніх даних стало відомим значення генотипу ІІ28В для виникнення спонтанного та спричиненого терапією кліренсу HCV, проте залишається невідомим пов'язаність поліморфізму ІІ28В із виникненням рецидиву хвороби після припинення лікування.

J. Wiegand дослідив, що присутність мінімальної залишкової віремії під час терапії пегінтерфероном α і рибавірином може пояснити виникнення рецидиву хронічного гепатиту С. Автор проаналізував частоту рецидивів залежно від мінімальної залишкової віремії і генотипу ІІ28В. Дослідження охоплювало 225 хворих на хронічний гепатит С з 1 генотипом HCV, раніше нелікованих. Терапія проводилася пегінтерфероном α-2b у дозі 1,5 мкг/кг/тиждень і рибавірином у дозі 800-1400 мг/добу протягом 48 тижнів. Рівень RNA HCV визначали за допомогою методів bDNA (чутливість 615 МО/мл) і ТМА (чутливість 5,3 МО/мл). Частота виникнення рецидивів впродовж спостереження після закінчення лікування оцінювалася проспективно відповідно до базового вірусного навантаження (більшого або меншого 800 000 МО/мл) і його зниження на 4, 8 і 12 тижнях терапії. Генотип ІІ28В за локусом rs 12979860 (CC, CT чи TT) був визначений за допомогою ПЛР у 140 пацієнтів. Наявність мінімальної залишкової віремії (негативний результат bDNA, позитивний результат ТМА) на 4, 8 і 12 тижнях терапії була асоційована з ризиком

виникнення рецидиву в 20,6%, 31,8% і 55,2% випадків відповідно, проте, частота рецидивів залежно від терміну появи першого негативного результату ТМА (4, 8 чи 12 тижень) складала 0%, 4,2% і 8,9% відповідно. Частота рецидивів не залежала від генотипу ІІ28В у пацієнтів, що відповіли на терапію і досягнули негативного результату ТМА.

У жодного пацієнта, серед тих, які досягнули негативного ТМА, до 4 тижня терапії не виник рецидив. У пацієнтів, які досягли негативного ТМА до 8 тижня, частота рецидивів складала 3,7%, 0% і 0% у носіїв генотипів ІІ28В СС, СТ і ТТ відповідно. Рецидив з'явився у 10,5%, 2,9% і 12,5% пацієнтів, носіїв генотипів ІІ28В СС, СТ і ТТ відповідно, які досягнули негативного ТМА до 12 тижня лікування. Частота рецидиву складала 37,5% у пацієнтів з високим вихідним вірусним навантаженням, що досягли негативного ТМА (вірусне навантаження < 5,3 МО/мл) до 12 тижня. Таким чином, прогностичним чинником ризику розвитку рецидиву при терапії пегінтерфероном α і рибавірином є динаміка вірусного навантаження під час терапії, а не генотип ІІ28В.

Схожі результати, які отримав V. Weich свідчать, що частота рецидивів після терапії пегінтерфероном і рибавірином хворих на хронічний гепатит С з 1 генотипом HCV корелює з вірусологічною відповіддю на 4 і 12 тижнях, але не з генотипом ІІ28В. Автор проаналізував дані дослідження INDIV-2, у якому приймали участь 398 хворих на хронічний вірусний гепатит С з 1 генотипом, які отримували терапію пегінтерфероном α -2b і рибавірином терміном від 24 до 72 тижнів.

Тривалість терапії визначалася індивідуально з врахуванням рівня базового вірусного навантаження та його динаміки під час терапії. Дослідження вірусного навантаження проводилося методами bDNA (межа чутливості 615 МО/мл) і ТМА (межа чутливості 5-10 МО/мл). Генотип ІІ28В визначили у 367 з 398 пацієнтів (92%).

Зниження вірусного навантаження на 0,5, 0,5-1, 1-2 і > 2 log₁₀ на 4 тижні було досягнуто в 8%, 13%, 28% і 48% пацієнтів відповідно. Цікавим є той факт, що 27% пацієнтів зі зниженням вірусного навантаження < 1 log₁₀ на 4 тижні лікування, досягли зниження \geq 2 log₁₀ на 12 тижні. Пацієнтам, що досягнули зниження вірусного навантаження нижче межі чутливості методу bDNA (< 615 МО/мл) на 4 тижні лікування, було потрібно в середньому 7 тижнів, щоб досягти цілком невизначуваного рівня RNA HCV, у той час, як пацієнтам з більш повільним зниженням рівня вірусного навантаження (уперше досягнули рівня вірусного навантаження < 615 МО/мл до 12 тижня) було потрібно в середньому 21 тижень, щоб досягти невизначуваного рівня RNA HCV методом ТМА. Було виявлено, що частота СВВ збільшується, а частота рецидивів зменшується тим більше, чим більше знижується вірусне навантаження на 4 тижні. Не було виявлено кореляції між ймовірністю рецидиву і генотипом ІІ28В. Зокрема, не була виявлена менша частота рецидивів у пацієнтів з генотипом СС. Таким чином, повільне зниження рівня вірусного навантаження протягом 4-12 тижнів є найінформативнішим предиктором виникнення рецидиву при стандартній терапії хворих

на хронічний гепатит С, при цьому генотип ІІ28В не має додаткового прогностичного значення.

Використовуючи дані того ж таки дослідження INDIV 2, V. Weich зробив повідомлення про характеристики пацієнта, незалежні від генотипу ІІ28В, які є предикторами досягнення відповіді на індивідуалізовану терапію хворих на хронічний гепатит С з 1 генотипом HCV. При однофакторному аналізі було виявлено наступні фактори, які асоційовані з досягненням СВВ: генотип ІІ28В ($p < 0,0001$), низька активність ГГТ ($p < 0,0001$), низький рівень феритину ($p < 0,0001$), легкий ступінь фіброзу ($p < 0,0001$), молодий вік ($p < 0,01$), високий рівень холестерину ($p < 0,05$), низька активність АСТ ($p < 0,05$), низький індекс НОМА ($p < 0,05$) і низький рівень інсуліну ($p < 0,05$). При багатофакторному логістичному регресійному аналізі лише активність ГГТ ($p < 0,01$), рівень холестерину ($p < 0,05$), рівень феритину ($p < 0,05$) та стадія фіброзу ($p < 0,05$) були визначені як предиктори, незалежні від генотипу ІІ28В. Таким чином, високий рівень холестерину, низька активність ГГТ, низький рівень феритину і легкий ступінь фіброзу є предикторами незалежними від генотипу ІІ28В при терапії хворих на хронічний гепатит С з 1 генотипом HCV пегінтерфероном α і рибавірином.

L. Нієго досліджував вплив поліморфізму гена ІІ28В на стійку вірусологічну відповідь при терапії пегінтерфероном α і рибавірином у дітей, хворих на хронічний гепатит С.

У дослідження було включено 61 дитину з хронічним гепатитом С. 48 (78,6%) пацієнтів були інфіковані HCV

1 генотипу, 9 – HCV 3 генотипу і 4 – HCV 4 генотипу. Середній вік пацієнтів склав 8 років. Вертикальний шлях інфікування встановлений в 49 (80%) пацієнтів. Усі пацієнти отримували терапію пегінтерфероном α -2b і рибавірином. Частота досягнення СВВ складала 38,7%. Усього в дослідженій групі було 20 (32,8%) пацієнтів, які відповідали на терапію і 41 пацієнт, що не відповідав на терапію.

Генотипи ІІ28В розподілилися серед пацієнтів наступним чином: СС – 14 (22,9%), СТ – 35 (57,3%), ТТ – 12 (19,6%). Генотип СС зустрічався частіше при парентеральному, ніж при вертикальному шляху передачі (55,5% і 18%, $p < 0,05$) у пацієнтів із HCV 1 генотипу. У цих пацієнтів рівень базового вірусного навантаження був вищим ($p < 0,0001$), а рівень активності АЛТ нижчим ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з не-СС генотипом. Стосовно досягнення відповіді на терапію, то спостерігався вірогідний зв'язок генотипу СС (порівняно з генотипом не СС; $p < 0,01$) з частотою розвитку СВВ. Не встановлено зв'язку між частотою розвитку СВВ та іншими клінічними параметрами.

У дітей, хворих на гепатит С, генотип ІІ28В пов'язаний з вищою частотою парентерального шляху передачі, вищим вихідним рівнем вірусного навантаження, нижчою активністю АЛТ і кращою відповіддю на терапію (ІІІ 5).

У багатьох випадках прийняття рішення про терапію гепатиту С ґрунтується на ступені фіброзу печінки. Важкий ступінь фіброзу, виявлений за допомогою біопсії печінки є негативним прогностичним фактором щодо досягнення стійкої вірусологічної

відповіді у хворих на хронічний вірусний гепатит С з 1 генотипом HCV. В той же час, біопсія є інвазивною та дорогою процедурою, пов'язаною з певними ризиками. Р. Ferenci використовував дані, отримані в міжнародному дослідженні PROPHECY для оцінки можливості застосування двох неінвазивних методів оцінки фіброзу, FIB-4 (вік пацієнта, активність АСТ і АЛТ і кількість тромбоцитів) і APRI (відношення активності АСТ до кількості тромбоцитів), для прогнозу ступеня фіброзу печінки і вірусологічної відповіді, як методів альтернативних до біопсії печінки. У дослідженні PROPHECY 1 спостерігалися хворі на хронічний гепатит С з 1 генотипом HCV, які отримували пегінтерферон α -2a і рибавірин, тоді як у дослідженнях PROPHECY 2 і 3 пацієнти отримували як пегінтерферон α -2a, так і пегінтерферон α -2b у комбінації з рибавірином. Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) і повна рання вірусологічна відповідь (ПРВВ) як і рівень RNA HCV < 15 МО/мл визначалися на 4 і 12 тижнях відповідно. У даному проміжному аналізі результатів, отриманих на 12 тижні терапії, оцінювалася частота досягнення ШВВ і ПРВВ, залежно від оцінки за шкалами FIB-4, APRI і METAVIR. Також, за цими шкалами оцінювали прогностичне значення досягнення вірусологічної відповіді у визначені контрольні терміни.

При проведенні аналізу даних, отриманих у 1609 пацієнтів, було встановлено, що старший вік, висока активність АЛТ і АСТ і зниження кількості

тромбоцитів асоційовані з вираженим фіброзом по METAVIR. Оцінка за FIB-4 вірогідно краще прогнозувала фіброз F4, ніж оцінка за APRI ($p < 0,05$). Та ж закономірність спостерігалася відносно прогнозування фіброзу F3-4 ($p < 0,01$) і фіброзу F1-4 ($p < 0,05$). Оцінка за всіма трьома шкалами була вірогідно асоційована з ймовірністю розвитку вірусологічної відповіді (METAVIR: $p < 2,48 \times 10^{-9}$, FIB-4: $p < 0,1 \times 10^{-16}$, APRI: $p < 6,3 \times 10^{-5}$), причому частота досягнення ШВВ і ПРВВ була нижчою, чим більш вираженою була ступінь фіброзу. Таким чином, оцінка за шкалою FIB-4 є важливим неінвазивним методом оцінки ступеня фіброзу печінки, що співпадає зі шкалою METAVIR, і яка є кращим предиктором ранньої вірусологічної відповіді, ніж METAVIR у хворих на хронічний гепатит С з 1 генотипом HCV. Ймовірно, це зумовлено тим фактом, що формула розрахунку FIB-4 включає вік, кількість тромбоцитів, активність АЛТ і АСТ, що самі по собі є можливими прогностичними факторами досягнення вірусологічної відповіді.

Багато інших доповідей, які пролунали під час 46 конгресу Європейської Асоціації з вивчення печінки, показали, що, незважаючи на прогрес у розробці і впровадженні нових лікарських засобів для лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С з 1 генотипом HCV, залишається ще ціла низка невирішених питань і можливостей для використання існуючих на даний момент діагностичних і терапевтичних ресурсів.