

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

№2

грудень 2008 рік

Львів, 2008

## НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)  
Ж.І. Возіанова (Київ)  
О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар)  
Р.Ю. Грицко (Львів)  
Б.С. Зіменковський (Львів)  
О.М. Зінчук (Львів)  
В.Ф. Марієвський (Київ)  
Г.А. Мартинюк (Рівне)  
Л.В. Мороз (Вінниця)  
А.І. Мостюк (Львів)  
Є.В. Нікітін (Одеса)  
Є.Я. Склярів (Львів)  
А.В. Чорновіл (зав. редакцією)

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

М.А. Андрейчин (Тернопіль)  
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)  
В.М. Козько (Харків)  
Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)  
Ю.І. Мазур (Львів)  
В.П. Малий (Харків)  
В.Ф. Марієвський (Київ)  
М.І. Михайлов (Москва, Росія)  
В.П. Мірошніченко (Запоріжжя)  
К.Л. Сервецький (Одеса)  
В.М. Фролов (Луганськ)  
Н.В. Харченко (Київ)  
В.В. Чоп'як (Львів)  
В.Д. Чорномиз (Київ)  
Й.В. Шахгільдян (Москва, Росія)  
Л.Ю. Шевченко (Львів)  
С.В. Федорченко (Київ)

Заснований у 2008 р.  
Виходить щоквартально.  
Підписний індекс 37421

**Свідоцтво про державну реєстрацію**  
Серія КВ № 13915-2888Р

### 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,  
вул. Пекарська, 54.  
м. Львів, 79010  
тел./факс: (032) 276-92-20  
e-mail: hepatology@org.lviv.ua

### Друк:

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

### Літературний редактор:

Любомира Юринець

### 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

Здано на складання 15.12.2008.  
Підписано до друку 04.02.2008.  
Папір офсетний. Друк офсетний.  
Наклад 500 прим..

ЗМІСТ

**Актуальна проблема:**

- Б.А. Герасун  
**Загальні принципи лікування хронічного гепатиту В** 4

**Огляди та лекції:**

- О.М. Гаврилюк  
**Регенерація печінки: провідні механізми та морфологічні прояви** 16  
Б.Б. Бодревич, Я.С. Денисюк  
**Сучасні погляди на синдром холестазу (етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви, принципи діагностики)** 24

**Оригінальні дослідження:**

- В.М. Фролов, Я.А. Соцька  
**Стан енергетичного метаболізму та оптимізація підходів до його корекції у хворих на хронічний вірусний гепатит С з низьким ступенем активності та супутнім хронічним некалькульозним холециститом** 40  
Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан  
**Вміст ІІ-8, стан антиоксидантної системи та їх зв'язок з процесами фіброзоутворення у хворих на хронічний гепатит С** 48  
И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, О.Н. Ершова, П.А. Хухлович, И.Н. Лыткина, Н.И. Шулакова, В.В. Романенко, В.В. Патлусова, Н.Д. Ооржак, Г.С. Коршунова, А.А. Ясинский, С.М. Клименко  
**Достижения и перспективы вакцинации против гепатита А в Российской Федерации** 54  
Г.М. Дубинська, Т.Д. Задорожна, В.А. Боднар, О.М. Ізюмська, О.М. Минак  
**Морфологічні зміни в печінці при мікст-інфекції: хронічний ГС та хронічна активна інфекція Епштейна-Барр** 59  
О.В. Рябоконт  
**Досвід застосування препарату урсолізін в патогенетичній терапії вірусних гепатитів** 65  
В.Д. Чорномиз, в.В. Скиба, а.В. Іванько  
**Застосування автоклітин для замісної терапії цирозу печінки** 69

**На допомогу практичному лікарю**

- Б. А. Герасун, О. Б. Ворожбит, Р. Ю. Грицко  
**Сучасні підходи до специфічної діагностики гепатиту В** 72  
Г.А. Мартынюк, И.С. Хорунжевская  
**Клинико-диагностические особенности семейного случая болезни Вильсона-Коновалова** 80

## АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

УДК 615.37:616.9

### ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В

Б.А. Герасун

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

*Ключові слова:* хронічний гепатит В, противірусна терапія, інтерферонотерапія, аналоги нуклеозидів.

### Общие принципы лечения хронического гепатита В

Б.А. Герасун

В статье детально рассматриваются современные принципы лечения хронического гепатита В.

*Ключевые слова:* хронический гепатит В, противовирусная терапия, интерферонотерапия, аналоги нуклеозидов.

### General principles of treatment of chronic hepatitis B

B.A. Gerasun

Modern principles of treatment of chronic hepatitis B are in detail considered in the article.

*Keywords:* chronic hepatitis B, antiviral therapy, interferonotherapy, analogue of nucleoside.

Лікування ХГВ повинно бути максимально індивідуалізоване з врахуванням особливостей реплікації та інтенсивності ураження печінки. До особливостей реплікації належать: її інтенсивність (вміст HBV DNA у сироватці крові), наявність або відсутність HBeAg та анти-HBe; бажано враховувати й генотип вірусу.

Інтенсивність ураження печінки (активність процесу) оцінюємо за клінічними проявами хвороби, ознаками

портальної гіпертензії та рівнем АлАТ у сироватці крові. Особливе значення у цьому відношенні мають морфологічні ознаки запальної інфільтрації трактів та білкової і жирової дистрофії гепатоцитів, що їх, зазвичай, об'єднують у індекс гістологічної активності. На основі морфологічних показників склерозування встановлюють стадію фіброзу.

Сьогодні пункційна біопсія печінки (ПБП) з гістологічним оціню-

ванням біоптату стала звичайним, майже рутинним, методом обстеження хворих на хронічні вірусні гепатити. Розроблення та впровадження нових моделей пункційних голок та ультразвуковий контроль за ходом біопсії роблять дослідження відносно безпечним та ефективним. Одночасно існують певні обмеження для пункційної біопсії. До них, зокрема, належать негативні зміни гематологічних показників (тромбоцитопенія, падіння протромбінового індексу та ін.). У таких випадках альтернативою ПБП є неінвазійні методи визначення ступеня фіброзу печінки шляхом дослідження специфічних сироваткових маркерів фіброзу. Однак, методи ці є ще недосконалі, нерідко дають суперечливі результати [1]. Ширше використовують *дискримінантні розрахункові шкали*, зокрема, шкалу Bonacini, яка враховує три параметри: кількість тромбоцитів, протромбіновий час у вигляді міжнародного нормалізованого співвідношення та коефіцієнт АлАТ/АсАТ [2]. Запропоновані й інші подібні підходи для оцінки ступеня фіброзу печінки [3].

Основна мета лікування ХГВ полягає у припиненні репродукції HBV і зменшенні активності запальних процесів у печінці. Саме це запобігає розвитку цирозу печінки та первинної гепатокарциноми (ПГК). Клінічна практика свідчить, що тривале послаблення реплікації HBV DNA супроводжується зменшенням ризику розвитку цирозу та ПГК, однак навіть, успішна противірусна тера-

пія не гарантує повного припинення процесів фіброгенезу. Лікування ХГВ обов'язково повинно передбачати противірусну (етіологічну) та антифібротичну терапію; останню доцільно призначати і після завершення противірусного лікування.

**Стратегія противірусної терапії.** Для лікування ХГВ найчастіше використовують препарати альфа-інтерферону, до впровадження у клінічну практику аналогів нуклеозидів (АН) це був єдиний більш-менш ефективний препарат у терапії вірусних гепатитів. Доцільність використання ІФН-альфа зумовлена тим, що у хворих на ХГВ спостерігається значний дефіцит його синтезу (на відміну від продукції ІФН-гамма).

З появою ампліфікаційних технологій стало відомо, що ефективність інтерферонотерапії є значно меншою, ніж це вважалось на підставі інверсії HBeAg на HBeAb, оскільки вірусна реплікація може тривати і після сероконверсії [4].

Перспективним новим напрямком противірусної терапії є використання аналогів нуклеозидів. Сьогодні лише ПегІФН та деякі АН відносять до препаратів з доведеною ефективністю лікування ХГВ.

Резистентність значної частини хворих на ХГВ до противірусної терапії стимулювала розроблення й інших методів. Переважно вони використовуються у комбінованій терапії при відсутності відповіді на попередню противірусну терапію (табл.1).

**Сучасні підходи до терапії ХГВ**

Методика (препарат)	Механізм дії	Очікувана ефективність, обмеження
I. Інтерферонотерапія	<i>Противірусний:</i> запуск синтезу ферментів та інгібіторів, блокуючих початок трансляції, руйнуючих молекули і-РНК та ін. <i>Імуномодулюючий:</i> посилення імунного апоптозу, експресії молекул комплексу HLA, кілерної активності та ін.	Ірадикація збудника 20-22% *. Обмежується розвитком цитопенічного синдрому, загостренням супутніх хвороб, аутоімунних процесів, розвитком депресивного синдрому тощо. Найефективнішими є пегільовані ІФНа.
II. Аналоги нуклеозидів	Конкурентне включення до вірусної ДНК – блокування синтезу "+" та/або "-" ланцюга ДНК; конкуренція із внутріклітинними нуклеозидтрифосфатами.	**Ламівудин: стійка вірусологічна відповідь до 30%. Використання обмежене розвитком YMDD- мутації. ***Телбівудин: дещо ефективніший, ніж Ламівудин, але має перехресну резистентність з Ламівудином.
III. Імунотерапія:		
1. Адаптаційне перенесення імунітету	Перенесення імунної пам'яті шляхом трансплантації кісткового мозку або введення лейкоцитів периферійної крові від донорів з anti-HVc та anti-HVb.	Випробовується для лікування хворих з імуносупресією, результати обнадійливі. Вивчення триває. Використання методу обмежується загрозою розвитку фульмінантного гепатиту.
2. Імуно-модулююча:		
а) цитокіни:		
- γ-ІФН	Сприяє експресії молекул HLA класу II, посилюючи презентацію антигенів; активно впливає на ФНП та лімфоцитотоксин.	Вивчення клінічного ефекту триває.
- ФНП-α	Сприяє проліферації Т- і В-лімфоцитів та експресії молекул комплексу HLA, активує продукцію ІЛ-1, ІЛ-6, посилює вплив γ-ІФН.	У стадії дослідження, самостійного значення не має. Використовується у комплексній терапії.
- ІЛ-2	Індукує проліферацію Т-клітин, стимулює синтез γ-ІФН, ФНП, ІЛ-1, ІЛ-6 ІЛ-8 та ін.	Використовується у комплексній терапії осіб, що не відповіли на лікування.
- ІЛ-12	Посилює генерацію НК-клітин та цитотоксичних Т-лімфоцитів, посилює продукцію γ-ІФН.	Використовується у комплексній терапії осіб, що не відповіли на лікування.

Методика (препарат)	Механізм дії	Очікувана ефективність, обмеження
б) пептиди, ідентичні пептидам тимуса людини:  – тимозин a1  – імунофан	Стимулює проліферацію стовбурових клітин, збільшує вміст НК-клітин та цитотоксичних лімфоцитів та ін. Сприяє збільшенню експресії молекул комплексу HLA I класу на інфікованих клітинах.  Стимулює продукцію інших пептидних гормонів та лімфокінів.	Вивчення триває, характеризується віддаленим ефектом, у комбінованій терапії запобігає мутаціям HBV.  Можливе використання у комбінованій протівірусній терапії.
3. Вакциноterapia (рекомбінантна anti-HBV вакцина, Т-клітинна вакцина, ДНК вакцини та ін.)	Посилює імунну відповідь, знижує реплікацію.	Використання разом з аналогами нуклеозидів може сприяти елімінації вірусу. Вивчення триває.

\* У разі терапії не пролонгованими ІФН;

\*\* Використання обмежується розвитком резистентності до препарату;

\*\*\* В Україні зареєстрований нещодавно.

*Інтерферонотерапія ХГВ.* Можливість використання ІФН-альфа обмежується значною кількістю протипоказів та широким спектром побічних негативних проявів, серед яких зменшення кількості гранулоцитів та тромбоцитів, посилення аутоімунних процесів, депресивний синдром. Частота ускладнень зростає із тривалістю терапії, а вона є довготривалою, бо видалення із організму закритої кільцевої HBV DNA можливе лише після загибелі гепатоцитів. До того ж, репродукція вірусу відбувається набагато швидше, ніж руйнування інфікованих клітин. Враховуючи, що у хворих на ХГВ більшість клітин є інфікованою, нема підстав для очікування швидкого ефекту. Саме тому ретельне обстеження пацієнтів для встановлення протипоказів і попередньої оцінки можливих ускладнень терапії є обов'язковою умовою індивідуаль-

ного відбору хворих для інтерферонотерапії. Враховуються й предиктори успішної терапії.

Більше шансів на успішне лікування мають молоді пацієнти (у віці до 40–45 років) із тривалістю хвороби від 1 до 5 років та помірною реплікацією HBV DNA ( $\leq 10^5$ – $10^7$  копій/мл) без клінічних та морфологічних ознак вираженого цирозу печінки.

Ефективність лікування зростає у хворих із підвищеною (хоча б протягом 3–5 тижнів) активністю АлАТ. Підвищення активності АлАТ у хворих на ХГВ вказує на феномен цитолізу, що є наслідком імунного апоптозу. Екзогенний інтерферон, посилюючи імунний апоптоз, сприяє кліренсу HBV.

Важливим предиктором ефективної терапії є наявність HBeAg у сироватці крові. Натомість, інверсія HBeAg (pre-Core/core мутація HBV), сприяючи толерантності до вірусу, підвищує

резистентність до інтерферонотерапії. Однією з ймовірних причин цього є те, що за відсутності антигена імуністимулюючий вплив інтерферонотерапії залишається нереалізованим. Отже, відсутність HBeAg у хворих з реплікативною формою ХГВ впливає не тільки на клінічний перебіг та наслідки, вона вимагає також особливого підходу до терапії.[5].

Основними показами для противірусної терапії є реплікація HBV певної інтенсивності та підвищена активність АлАТ. Клінічний досвід свідчить, що противірусна терапія хворих із низьким рівнем реплікації є неперспективною, до того ж розвиток цирозу печінки та ПГК у таких умовах мало ймовірний. Питання відносно рівня реплікації, що потребує противірусного втручання, розглядається у літературі суперечливо. Тим не менш, сьогодні найбільш прийнятним вважається алгоритм лікування, за яким показом для призначення противірусних препаратів є концентрація HBV DNA  $\geq 100\ 000$  копій/мл у хворих на HBeAg-позитивний ХГВ та  $\geq 20000$  копій/мл у пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, за умови підвищеної активності АлАТ у сироватці крові.

У хворих на ХГВ з підвищеною активністю АлАТ у печінці, зазвичай, спостерігаються запально-некротичні процеси. Однак, у певної частини пацієнтів із запально-некротичним ураженням гепатоцитів АлАТ знаходиться у межах норми або незначно підвищена. Найчастіше, за нашими даними, таке спостерігається у хворих на HBeAg-негативний ХГВ.

Зрозуміло, що найкращим ефек-

том лікування було б повне і стійке припинення реплікації, але це, на жаль, спостерігається лише в обмеженої кількості хворих. Тому метою лікування може бути наступне:

1. Зменшення вмісту HBV DNA у сироватці крові до низького або невидного рівня;

2. Запобігання прогресуванню печінкової недостатності та формуванню цирозу печінки, профілактика ПГК шляхом зменшення рівня реплікації хоча б до  $\leq 10^5$ -7 копій/мл у хворих на HBeAg-позитивний ХГВ та до  $\leq 10^3$  копій/мл у хворих із HBeAg-негативним ХГВ.

3. Підготовка жінок дітородного віку, хворих на ХГВ, із обтяженим акушерським анамнезом, до запланованої вагітності шляхом зменшення рівня реплікації (профілактика антенатальної передачі HBV).

Відповідно до поставлених завдань ефективність терапії оцінюють за низкою критеріїв (табл. 2).

*Дози та тривалість інтерферонотерапії* остаточно не встановлені, однозначного підходу до вирішення цього питання на сьогодні не існує. У разі використання непродлонгованих ІФН, звичайно, починають з режиму високих доз препарату: по 10 млн МО щоденно до нормалізації рівня АлАТ, у наступному можливе зменшення дози до 5 млн МО щоденно. За деякими авторами, можливий перехід на дозування по 3 млн. МО три рази на тиждень, але кращі результати від непродлонгованих ІФН отримують, якщо їх вводять щоденно. Продлонговані ІФН вводять один раз на тиждень, ефективність їх є значно вищою.



Таблиця 2.

**Оцінка ефективності протівірусної терапії хронічного гепатиту В**

Тип відповіді на лікування	Показники ефективності лікування	
	основні	додаткові
Біохімічний	Нормалізація активності АлАТ	Нормалізація активності АсАТ, ГГТ; поліпшення синтетичної функції печінки (збільшення синтезу холестерину, сечовини, сироваткових білків)
Вірусологічний	1. Інверсія HBeAg (у HBeAg-позитивних хворих), відсутність або зменшення вмісту HBV DNA до $<10^3$ копій/мл у хворих на HBeAg-негативний гепатит. Рання вірусологічна відповідь – негативний результат PCR безпосередньо після закінчення лікування. Стійка відповідь – негативний результат PCR через 6 – 12 місяців. 2. Повне одужання – інверсія HBsAg (поява anti-HBs).	
Гістологічний	Зменшення інтенсивності запально-некротичних процесів у печінці	Зменшення ступеня фіброзу печінки

Накопичений досвід лікування ХГВ "короткоживучим" ІФН показав невисоку ефективність: сероконверсія HBeAg коливається в середньому у межах 20–22%, інверсія HBsAg не перевищує 3%. Враховуючи високу вартість лікування, особливості побічних проявів та ускладнень супутніх хронічних захворювань, такий результат не може вважатися задовільним.

Ще нижчою є ефективність лікування HBeAg-негативного ХГВ [6,7]. Саме тому, більшість дослідників стали надавати перевагу у лікуванні ХГВ аналогам нуклеозидів, з яких най-

краще вивчений ламівудин. Однак, в останні роки з'явилися повідомлення, що терапія HBeAg-негативного ХГВ пегільованим інтерфероном протягом 24 тижнів є ефективнішою, ніж монотерапія ламівудином: у хворих частіше відбувається стійка нормалізація активності АлАТ [8]. У трьох багатоцентрових рандомізованих дослідженнях встановлено, що стійка нормалізація АлАТ при лікуванні HBeAg-негативного гепатиту пегільованим інтерфероном альфа-2а становила від 41% до 59%, а під впливом ламівудину – від 28% до 44%. Пригнічення репродукції HBV становило

відповідно 32–43% та 22–29% [9–11]. Важливо, що навіть при відсутності вірусологічної відповіді, у більшості пацієнтів, що приймали пегільований ІФН, спостерігалось зменшення або стабілізація фіброзу.

Сьогодні пегінтерферон визнається препаратом з доведеною ефективністю для лікування ХГВ, зокрема і НВеАg-негативного.

*Аналоги нуклеозидів у терапії ХГВ.* Першим препаратом з групи аналогів нуклеозидів, поширеним у клінічній практиці, став ламівудин – синтетичний аналог дезоксицитидину. У клітинах, уражених вірусом, перетворюється в ламівудину трифосфат, що вбудовується до ланцюга DNA, блокуючи синтез HBV DNA. Впровадженню препарату сприяло те, що протівірусною активністю він не поступається ІФН, натомість добре переноситься і зручний у використанні.

Ламівудин активно пригнічує реплікацію HBV, зокрема, штамів з мутацією сог-гена HBV, шляхом блокування ДНК-полімерази і вбудовуванням до ланцюга ДНК [12, 13]. Препарат є безпечним, що доведено використанням його дозою 300 мг/добу при лікуванні ВІЛ-інфекції, та може призначатися на тривалий термін. Однак тривалість терапії обмежена розвитком YMDD-мутації [14,15], що робить HBV нечутливим до препарату [16]. Найпоширенішою мутацією є заміна метіоніну на валін (M204V) або ізолейцин (M204I) в YMDD локусі гена полімерази HBV. Частота мутантних штамів, резистентних до ламівудину, збільшується з 14% у пер-

ший рік лікування до 66% в наступному [17]. На 41-му щорічному засіданні Європейської асоціації з вивчення печінки (Відень, 2006) наводились дані, згідно з якими 70% хворих на четвертий рік лікування стають нечутливими до ламівудину. Саме тому протягом терапії хронічного гепатиту ламівудином доцільно проводити моніторинг YMDD-мутації, для чого застосовується алельспецифічна полімеразна ланцюгова реакція.

Наводимо спостереження, що ілюструє це положення.

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

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

*Отже, у хворої після відносно нетривалого, але ззовні успішного лікування, виникла мутація та розвинулась резистентність до ламівудину. Однак терапія ламівудином, попри появу НВеАg, все ж позитивно вплинула на стан хворої, в неї припинилась*

мікрогематурія (протягом наступних чотирьох років – час спостереження).

При виявленні мутації рекомендується заміна ламівудину фамцикловіром або адефовіром [18,19].

До недоліків терапії ламівудином треба віднести і нестійкість вірусологічної відповіді: після закінчення ніби вдалого лікування часто виникають рецидиви. Так, за даними Lee та співав., у 40,5% хворих, що відповіли на терапію ламівудином, вже через три місяці після 12-місячної терапії виникали рецидиви, через шість місяців цей показник збільшувався до 57,4% [20].

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

*Хвора В., 26 років, HBsAg вперше виявлено у 1997 році. Маркерограма перед лікуванням: HBsAg+; HBeAg-; HBcAb+; HDVAb та HCVAb не виявлені. Встановлена реплікація HBV DNA (30000 копій/мл). Виходячи із особливостей маркерограми, можна вважати вірогідною pre-core/core мутацію HBV.*

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

*Після 6-місячної терапії ламівудином загальний стан покращився, активність АлАТ нормалізувалася. Лікування тривало 12 місяців. Безпо-*

*середньо після закінчення терапії HBV DNA не виявлено. Однак, вже через чотири місяці виник рецидив хвороби: з'явилась загальна слабкість, активність АлАТ 5,5 ммоль/год.л, виявлено HBV DNA (за відсутності HBeAg).*

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

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

Дані літератури щодо ефективності ламівудину при лікуванні ХГВ більшою мірою стосуються HBeAg-позитивного гепатиту. Ефективність терапії HBeAg-негативного ХГВ вивчена менше, до того ж аналіз утруднює урізноманітнення дизайну досліджень. Вищі показники ефективності наводять автори, що визначали HBV DNA відразу після закінчення лікування. У дослідженні, що охопило понад 180 пацієнтів з HBeAg-негативним гепатитом (48 тижнів лікування та 24 тижні спостереження), нормалізація АлАТ зареєстрована у 44% пацієнтів, а зменшення вмісту HBV DNA до рівня менше 20000 копій/мл зареєстро-

вано лише у 29% хворих [21]. Частота стійкої відповіді на лікування в більшості досліджень не перевищує 10–20% [22].

Через частий розвиток резистентності використання ламівудину до лікування сьогодні обмежено. Рідше виникає резистентність до телбівудину, зазвичай загострення під час лікування зумовлено мутацією M204I. Предиктором ефективності, у разі лікування телбівудином, є негативний результат PCR через 24 тижні. Ламівудин та телбівудин призводять до спільних мутацій, і тому до цих препаратів існує перехресна резистентність.

Серед інших препаратів цієї групи найперспективнішими є ентекавір та адефовір.

Ентекавір пероральний АН із антивірусною активністю проти дикого та YMDD-мутантного штамів HBV. Важливо, що після 136 тижнів лікування не встановлено жодного випадку розвитку резистентності до препарату (EASL, 2002). Ентекавір є безпечним, його противірусна активність вища ніж ламівудину (доза 5 мг на день, ламівудину – 100 мг). Хоча терапія ентекавіром швидше, ніж ламівудином, сприяє покращанню гістологічної картини та нормалізації АлАТ, через рік лікування істотної різниці у частоті сероконверсії HBeAg не встановлено (відповідно 21% і 18%) [23]. Вважається, що відсутність резистентності зумовлена стійким пригніченням реплікації на тлі високої внутрішньоклітинної концентрації препарату. Важливо, що ламівудин-резистентні штами зберігають чутли-

вість до ентекавіру.

Іншим ефективним препаратом з групи АН є адефовір, однак до нього виникає резистентність за рахунок мутацій F181V/T та N236T HBV зворотної транскриптази HBV. Одночасне призначення адефовіру та ламівудину запобігає розвитку мутацій і підвищує ефективність лікування. Під час 36-тижневого лікування 57 хворих на ламівудин резистентний ХГВ з трансплантованою печінкою у понад 80% пацієнтів не було виявлено HBV DNA [24].

На засіданні 41-го щорічного засідання Європейської асоціації з вивчення печінки у 2006 році препаратами вибору для лікування ХГВ визнано три препарати – адефовір, ентекавір та пегінтерферон альфа-2а – ефективні та безпечні при довготривалому лікуванні. За умови довготривалої терапії реальним стало попередження розвитку цирозу печінки та ПГК у хворих на ХГВ.

Порівняльна оцінка основних противірусних препаратів, що використовуються для лікування HBeAg-позитивного та HBeAg-негативного ХГВ, наведена у практичних рекомендаціях Американської асоціації з вивчення хвороб печінки [22]. За цими даними, у хворих, що лікувалися ПЕГ-ІФНа, спостерігався вищий відсоток сероконверсії HBeAg, порівняно з пацієнтами, що отримували стандартний інтерферон або аналоги нуклеозидів. Аналогічні результати отримані і при лікуванні HBeAg-негативного ХГВ.

*Можливості та доцільність комбінованої противірусної терапії. 3*

метою підвищення ефективності терапії випробовуються різні схеми та комбінації протівірусної терапії. Зокрема, послідовне призначення ламівудину та інтерферону; терапію ламівудином та фамцикловіром у поєднанні з інтерфероном альфа-2b та без нього; рибавіріну з інтерфероном альфа; комбінації різних АН та ін.

Обнадійливі результати одержані при випробуванні нового препарату *тімалфазину (задаксину)*, що є ідентичним пептиду тимуса людини. За попередніми даними, задаксин сприяє збільшенню частоти стійкої відповіді на лікування ПЕГ-ІФН.

Тривалість лікування ХГВ залишається невизначеною через відсутність надійних критеріїв одужання. Інверсія HBeAg та припинення реплікації HBV DNA, за даними PCR, аж ніяк не гарантують від можливого загострення хвороби. Тим паче, сумнівним є припинення лікування у разі нормалізації АлАТ і значного зменшення вірусного "навантаження". Ідеальним показником одужання здається припинення реплікації HBV DNA з одночасною інверсією HBsAg у anti-HBs. Однак і в цьому випадку для певної частини хворих можливе продовження реплікації, обмеженої гепатоцитами. Проте, такий наслідок лікування значною мірою зменшує загрозу цирозу печінки і первинної гепатокарциноми.

Достеменно встановленим можна вважати лише те, що із збільшенням тривалості лікування ймовірність стійкої вірусологічної відповіді зростає. На нашу думку, тривалість протівірусної терапії ХГВ, навіть

HBeAg-позитивного, повинна становити не менше 48 тижнів.

*ХГВ з нормальною або незначно підвищеною активністю АлАТ.* Практичний досвід свідчить, що лікування хворих з нормальною або незначно підвищеною активністю амінотрансфераз (менше двох "норм") є малоперспективним, особливо, якщо ознаки запального процесу в печінці відсутні або слабо виражені (за даними морфологічного дослідження). Більшість лікарів у таких випадках обмежуються спостереженням за хворим. Деякі автори пропонують як ефективний засіб посилення протівірусної терапії хворих на ХГВ з нормальним рівнем активності АлАТ. Для цього до початку протівірусної терапії на 3–4 тижні призначають преднізолон у дозі 30–40 мг/добу. Попередня терапія ГКСГ викликає загострення із подальшою "рикошетною" реакцією у вигляді цитолізу зі значним посиленням активності АлАТ [25, 26]. На нашу думку, доцільність цього заходу є вельми сумнівною, бо може призвести до тяжкого загострення компенсованого ХГВ, навіть у разі низькореплікативного процесу. Варто додати, що цей метод лікування свого часу був обґрунтований більшою частотою інверсії HBeAg, а це розглядалося як позитивний результат лікування. Тепер встановлено, що причиною сероконверсії у цих умовах є pre-core мутація, яка зумовлена посиленням імунного пресингу (відміна ГКСГ) на тлі зростання реплікації вірусу [27].

*Протівірусна терапія цирозу печінки.* У літературі є повідомлення,

згідно з якими протівірусна терапія помірними дозами альфа-ІФН сприяє зменшенню вірусного навантаження і подовженню тривалості життя хворих. Однак, побічна дія препарату ускладнює його використання. Тому таке лікування використовується обмежено, можливе лише у хворих при цирозі класу А за Чайлд-Пью. При важких формах цирозу воно вкрай небезпечно, тим паче, що в хворих переважно наявний цитопенічний синдром.

Сьогодні потреба в інтерферонотерапії хворих на цироз печінки відпала; доцільніше призначати АН з числа тих, що добре переносяться і відповідно мають значно менше про-

типоказань.

У спеціальних дослідженнях доцільність протівірусної терапії хворих на цироз печінки підтвердилась. Згідно даних літератури, у пацієнтів, що отримували лікування ламівудином, потреба у трансплантації печінки є значно меншою. У час очікування на трансплантацію печінки протівірусну терапію АН доцільно комбінувати із введенням стовбурових клітин.

Отже, сьогодні розроблені перспективні методи терапії ХГВ, що сприяють звільненню від вірусу і суттєво зменшують загрозу розвитку ПГК та цирозу печінки.

#### Література

1. Минушкин О.Н., Леонтьев С.И., Масловский Л.В. и др. Применение дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброобразования в печени у больных с хроническими гепатитами // Гепатология. – 2005. – №1. – С.16–23.
2. Bonacini V., Hadi G., Govindarajan et al. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection // Amer. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 99, № 4. – P. 1303–1304.
3. Yamada M., Yoshihide F., Issao N. et al. Serum Hyaluronan as a Marker of Liver Fibrosis in Hemophiliacs with Hepatitis C Virus Associated Chronic Liver Disease // Acta Haematol. – 1988. – Vol. 99. – P. 212–216.
4. Pichoud C., Berby F., Stuyver L. et al. Persistence of viral replication after anti-HBe seroconversion during antiviral therapy for chronic hepatitis B // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32, № 2. – P. 307–316.
5. Ивашкин В.Т., Маммаева С.Н., Буеверов А.О. и др. Механизмы иммунного "ускользания" при вирусных гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 5. – С. 7–13.
6. Ибрагимова И.И., Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е. и др. Эффективность ламивудина при HBeAg-негативном хроническом гепатите В // Клиническая медицина. – 2003. – № 3. – С. 49–52
7. Фадеенко Г.Д., Фролова-Романюк Э.Ю. Перспективы лечения хронического вирусного гепатита В // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 6. – С. 21–24.
8. Абдурахманов Д.Т. Лечение хронического гепатита В // Информационный бюллетень – Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. – 2004. – № 1. – С. 8–13.
9. van Bömmel F., Wünsche T., Mauss S. et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection // Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 1421–1425.
10. Piratvisuth T., Marcellin P., Lau G. et al. ALT flares and sustained ALT response in patients with

- HBeAg-negative chronic hepatitis B with peginterferon alfa-2a (40kD) (Pegasys®), peginterferon alfa-2a(40kD) plus lamivudine or lamivudine alone // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40. – P. 656–657.
11. Cooksley W.G., Piratvisuth T., Lee C.D. et al. Peginterferon alfa-2a (40kD): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B // *J. Viral. Hepat.* – 2003. – Vol. 10. – P. 298–305.
12. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic Hepatitis B // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 1225–1241.
13. Hadziyannis S.J., Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 617–624.
14. Serfaty L., Thabut D., Zoulim F., et al. Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: results of a pilot study // *Hepatology*. – 2001 – Vol. 34. – P. 573–577.
15. Zollner B., Schafer P., Feucht H.H. et al. Correlation of hepatitis B virus load with loss of e antigen and emerging drug-resistant variants during lamivudine therapy // *J. Med. Virol.* – 2001. – Vol. 65, № 4. – P. 659–663.
16. Горбаков В.В. Современные подходы к лечению вирусных заболеваний печени // *Тер. арх.* – 2000. – № 8. – С. 5–10.
17. Martin P. Прогресс и проблемы лечения HBV-инфекции. Цит. по Вермель А.Е. Обзор материалов 50-й ежегодной конференции Американской ассоциации по изучению болезней печени (5–9 ноября 1999 г., Даллас) // *Клин. мед.* – 2001. – № 1. – С. 64.
18. Kiyosawa K., Tanaka E. Strategy for lamivudine-resistant YMDD mutant-associated chronic hepatitis B // *J. Gastroenterol.* – 2001. – 36. – P. 139–41.
19. Chang T.T., Lai C.L., Liaw Y.F., et al. Incremental increases in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV patients treated with lamivudine for four years // *Antiviral. Ther.* – 2000. – Vol. 5. – P. 44.
20. Lee K.M., Cho S.W., Kim S.W. et al. Effect of virological response on post-treatment durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion // *J. Viral. Hepatol.* – 2002. – Vol. 9, № 3. – P. 208–212.
21. Marcellin P., Lau G.K., Bonino F. et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1206–1217.
22. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // *РЖГГК.* – №1–2008. – С. 4–25.
23. Chang T., Gich R., De Man R. et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B // *N. England J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P.1001-1010.
24. Pastore G., Santantonio T., Milella et al. Anti-HBe-positive chronic hepatic B with HBV DNA in the serum: response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon // *Hepatology*. – 1992. – Vol.14. – P. 221–225.
25. Абдурахманов Д.Т. Лечение хронического гепатита В // *Информ. бюллетень. Вирусные гепатиты.* – 2004. – № 1. – С. 8–13.
26. Krogsgaard K. Does corticosteroid pretreatment enhance the effect of alfa interferon treatment en chronic hepatitis B // *J. Hepatology*. – 1994. – Vol.20. – P. 159–162.
27. Аммосов А.Д. Гепатит В. – Кольцово: Институт средств медицинской диагностики ЗАО "Вектор-Бест" (НИИ СД), 2005. – 128 с.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

УДК: 616.36-003.93]-091

### РЕГЕНЕРАЦІЯ ПЕЧІНКИ: ПРОВІДНІ МЕХАНІЗМИ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ

О.М. Гаврилюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

*Ключові слова:* регенерація, проміжні гепатобіліарні клітини, дуктулярна реакція, епітеліально-мезенхімальні трансформації.

#### **Регенерация печени: основные механизмы и морфологические проявления**

Е.М. Гаврилюк

В статье приведены данные об основных источниках, механизмах, морфологических проявлениях и роли регенерации в патогенезе хронических заболеваний печени.

*Ключевые слова:* регенерация, промежуточные гепатобилиарные клетки, дуктулярная реакция, эпителиально-мезенхимальные трансформации.

#### **Liver regeneration: main mechanism and morphologic changes**

O. Gavrylyuk

The main sources, mechanisms, morphologic signs of liver regeneration and its role in the pathogenesis of chronic liver diseases are presented in the article.

*Key words:* regeneration, intermediate hepatobiliary cells, ductular reaction, epithelial-mesenchymal transition.

В основі розвитку хронічних захворювань печінки лежать механізми загоєння, які включають фіброгенез та регенерацію [1–3]. Обидва процеси на сьогодні є предметом інтенсивного дослідження у лабораторіях багатьох країн. У роботах українських дослідників достатньо висвітлені механізми та морфологічні особливості фіброзу [4, 5], що ж до регенерації, то узагальнюючих оглядів сучасних літературних джерел немає.

Метою даної роботи є аналіз та узагальнення основних результатів

досліджень механізмів і морфологічних проявів регенерації.

Основними джерелами збільшення популяції гепатоцитів є зрілі печінкові клітини, проміжні попередники гепатоцитів та холангіоцитів, розміщені у каналах Герінга, та стовбурові клітини кісткового мозку [6]. Зазвичай, реплікація зрілих гепатоцитів є найшвидшим та найчастішим варіантом регенерації. Розмноження проміжних клітин та їх диференціювання у гепатоцити відбувається, якщо проліферація зрілих клітин пригні-



чена або взагалі неможлива. Клітини кісткового мозку можуть бути джерелом гепатоцитів у трансплантованій печінці, але кількість печінкових клітин такого походження в більшості випадків невелика.

### **Проліферація зрілих гепатоцитів.**

Оскільки регенерація печінки після 70% гепатектомії потребує лише два кола реплікації, протягом тривалого часу вважалось, що проліферативний потенціал зрілих гепатоцитів є обмеженим. Останні дослідження свідчать, що печінкові клітини можуть ділитись багаторазово (до 70 разів і більше), і що принаймні частина з них є клоногенними, тобто може бути попередниками великої кількості дочірніх клітин [7]. Крім того, є дані про те, що диплоїдні, тетраплоїдні та октаплоїдні гепатоцити мають однакові можливості щодо розмноження [8]. Зазвичай, гепатоцити знаходяться в стані спокою (фаза  $G_0$ ), але після втрати паренхіми вони можуть повернутись у клітинний цикл. Подальша проліферативна активність може бути незначною або дуже вираженою, в залежності від умов в яких відбувається регенерація. Принаймні при повному цирозі визначається пониження рівня реплікації гепатоцитів, так зване "реплікативне старіння", можливо пов'язане з вкороченням теломерів [9, 10].

### **Регенерація за рахунок печінкових гепатобіліарних клітин (ПГБК).**

В ембріогенезі гепатоцити та клітини внутрішньопечінкових жовчних протоків мають спільного попередника – похідний ендодерми,

гепатобласт. Для цієї клітини характерним є експресія альбуміну та альфа-фетопротейну. На 14-ий (у мишей) або 15-ий (у щурів) день ембріонального розвитку гепатобласти, що розміщуються біля судинних просвітів, на місці майбутніх порталних трактів, експресують маркери як гепатоцитів (альбумін та альфа-фетопротейн), так і біліарного епітелію (цитокератини 7 та 19) [11]. Ці гепатобласти є попередниками примітивних внутрішньопечінкових жовчних протоків, структур, які з'єднують гепатоцити з більшими відділами біліарної системи. Примітивні внутрішньопечінкові протоки відповідають каналам Герінга та термінальним дуктулам печінки дорослих і можуть служити нішею внутрішньопечінкових стовбурових клітин.

Дані про клітини-попередники у печінці базуються на експериментальних дослідженнях проведених у гризунів. Виявлені клітини назвали овальними, що пов'язано з їх формою. Овальні клітини являють собою гетерогенну популяцію, частина якої представлена плюріпотентними клітинами, здатними диференціюватись в напрямку гепатоцитів, холангіоцитів та кишкового епітелію, а також бути попередниками гепатоцелюлярної та холангіоцелюлярної карциноми.

Проміжні гепатобіліарні клітини [12] є більшими, ніж 6 мкм у діаметрі (приблизний розмір клітин каналу Герінга в нормі – найменші холангіоцити), але меншими, ніж 40 мкм (розмір типового гепатоцита) і характеризуються ознаками, типовими

для гепатоцитів та холангіоцитів. До них відносяться (але не обмежуються ними) одночасна експресія біліарних антигенів (цитокератини 7, 19, OV-6) та антигенів гепатоцитів (HepPar1, альбумін, альфа-1-антитрипсин, біліарний глікопротеїн-1, який виявляється при забарвленні жовчних капілярів поліклональним СЕА та, іноді, альфа-фетопротеїн), інші маркери, такі як NCAM-1/CD56, наявність базальної мембрани, типової для холангіоцитів та каналікулярні мембрани, характерні для гепатоцитів [13, 14].

На основі електронно-мікроскопічного дослідження було описано різні варіанти клітин-попередників – від найменш диференційованих до клітин з чіткими ознаками холангіоцитів та гепатоцитів. Виділяють три варіанти ПГБК. Клітини I типу, найменш диференційовані, розміщуються біля синусоїдального полюсу гепатоцитів, містять пучки тонофіламентів та з'єднані із сусідніми клітинами юнкціональними комплексами. Клітини II типу, крім зазначених ознак, мають деякі риси біліарних клітин – латеральні інтердигітації, апікальні мікроворсинки, базальні піноцитозні вакуолі та добре розвинену базальну мембрану. Клітини III типу, розміщені безпосередньо біля гепатоцитів і мають деякі риси печінкових клітин, включаючи геміканалікули та розетки глікогену [15].

Термін активація ПГБК вживається для опису збільшення кількості таких клітин та їх диференціювання у напрямку гепатоцитів та/або біліарного епітелію [16, 17]. Диференціювання у холангіоцити призводить

до формування реактивних дуктул, в той час як диференціювання у гепатоцити відбувається шляхом утворення проміжних гепатоцитів. Реактивні дуктули являють собою анастомозуючі тяжі незрілих біліарних клітин з овальним ядром та невеликим обідком цитоплазми, які розміщуються на межі мезенхімальних (портальних, септальних) та паренхіматозних елементів. При імуногістохімічному дослідженні виявляються маркери ПГБК, а також NCAM (neural cell adhesion molecule). Ультраструктурно в таких клітинах виявляється невелика кількість коротких мікроворсинок, нечітка внутрішньоклітинна організація та відсутність полярності.

Необхідно звернути увагу на термінологічні нюанси, які стосуються описаних змін. Термін "дуктулярна реакція" був запропонований Popper et al. у 1957 році [18] і вважається більш доцільним, ніж "дуктулярна проліферація", оскільки реактивні зміни можуть мати різний генез. Виділяють щонайменше чотири патогенетичних механізми: проліферація передіснуючих дуктул, активація та проліферація ПГБК, диференціювання циркулюючих стовбурових клітин (імовірно з кісткового мозку) та біліарної метаплазії гепатоцитів [19]. "Дуктулярна реакція" означає, перш за все, дуктулярний фенотип, а не походження клітин з біліарного епітелію. Іноді вживаються ще два проблематичні терміни – "типова та атипова дуктулярна проліферація". Ці терміни вперше були запропоновані при спробі патогістологічного диференціювання поза- та внутрішньопе-

цинкового холестази. Типові дуктули містять чіткий просвіт, вистелені кубічними клітинами і утворюються в результаті проліферації передіснуючих протоків. Класично така реакція спостерігається при гострій обструкції поза печінкових протоків. Атипові протоки являють собою тонкі видовжені структури, які нерівномірно проникають у часточку, вистелені сплосченими клітинами не містять чіткого просвіту. Така реакція описана при регенерації після некрозу, неповній позапечінковій обструкції та ураженні жовчних протоків. Оскільки на сьогодні існують інші методи диференціювання поза- та внутрішньопечінкової обструкції, а термін "атиповий" асоціюється з передраковими процесами, більшість дослідників пропонує уникати вживання даних термінів.

Проміжні гепатоцити є полігональними клітинами, фенотип яких є проміжним між клітинами попередниками та гепатоцитами. Цитоплазма таких клітин характеризується імунореактивністю до маркерів ПГБК (за виключенням СК19), яка є найбільш вираженою біля плазматичної мембрани.

Описані різновиди клітин об'єднують терміном "популяція клітин попередників". Термін "дуктулярна реакція" вживається для опису проліферації передіснуючих дуктул, активації клітин-попередників та проміжних гепатоцитів.

Активация ПГБК описана при пошкодженні паренхіматозних елементів – гепатоцитів та холангіоцитів, яке відбувається при недостатній

регенерації зрілих клітин. Проведені дослідження дозволили виявити особливості цих процесів при субмасивному некрозі гепатоцитів, хронічному холестазі, хронічних вірусних гепатитах, алкогольних ураженнях та неалкогольному стеатогепатиті.

При субмасивному некрозі ПГБК з'являються по периферії зони некрозу [20]. З часом їх кількість зростає і вони проникають всередину часточок. Така послідовність дозволяє припустити поступове диференціювання ПГБК у проміжні гепатоцити (по аналогії з експериментальними моделями хімічного пошкодження, асоційованого з недостатньою реплікацією гепатоцитів).

При хронічному холестазі теж спостерігається активація ПГБК [21]. Але в цьому випадку переважають клітини з проміжним фенотипом між ПГБК та зрілими холангіоцитами, що дозволяє припустити домінуюче диференціювання в напрямку біліарного епітелію. Проміжні гепатоцити теж спостерігаються у вигляді невеликих груп або розеток у безпосередній близькості з проліферуючими дуктулами, але їх кількість менша, ніж при регенерації після масивного некрозу. Наявність проміжних гепатоцитів можна пояснити двома припущеннями [22, 23]. Згідно першого, ці клітини є результатом диференціювання ПГБК у гепатоцити, яке ініціюється пошкодженням печінкових клітин при холестазі. Крім того, існує думка, що такий же фенотип може спостерігатись при метаплазії гепатоцитів – пристосувального механізму, направленого на виживання в умовах

токсичного впливу жовчних кислот. Відомо, що у перипортальних гепатоцитах сформувався своєрідний захисний механізм, суть якого полягає у посиленому утворенні транспортних білків, які виводять солі жовчі у кров. Гепатоцити, які набувають ознак біліарного фенотипу, теж стають стійкішими по відношенню до токсичного впливу жовчі.

При хронічному вірусному гепатиті активація ПГБК спостерігається навіть при незначному ступені запальної реакції [24]. Цікаво, що ступінь активації корелює з ступенем вираженості запалення. Проміжні гепатоцити виявляються лише після того, як був досягнутий певний рівень запалення, що дозволяє припустити що диференціювання у гепатоцити спостерігається тільки після певного "порогового" рівня пошкодження.

При таких захворюваннях як гемохроматоз, алкогольна хвороба, неалкогольний стеатогепатит, активність ПГБК теж корелює із стадією захворювання.

Таким чином, активація ПГБК є універсальною реакцією і не залежить від етіологічного фактору. В експериментальних роботах було показано, що овальні клітини активуються за умови пригнічення регенеративних можливостей зрілих гепатоцитів при окисному стресі. У людини пригнічення реплікативної активності зрілих гепатоцитів, яке супроводжується активацією ПГБК, описано при алкогольному ураженні, неалкогольному стеатогепатиті та при вірусних гепатитах, особливо на стадії цирозу. Вважається, що "реплікативне старін-

ня" гепатоцитів є наслідком окисного стресу і супроводжується вкороченням теломерів.

### **Роль стовбурових клітин у регенерації печінки.**

Насьогодні значні зусилля дослідників направлені на вивчення стовбурових клітин. Згідно сучасних поглядів, стовбуровою вважається клітина, яка характеризується двома властивостями: здатністю до самовідтворення та асиметричною реплікацією (одна з дочірніх клітин лишається аналогічною материнській, а друга диференціюється у зрілу клітину даного органу). Дослідження гематопоетичних стовбурових клітин та мезенхімальних клітин кісткового мозку показали їх здатність започатковувати різні типи клітин (трансдиференціювання), а також диференціюватись у різних напрямках (пластичність диференціювання) [25]. Найбільш вражаючі результати були одержані при утворенні гепатоцитів з мультипотентної клітини попередника (еквівалент ембріональної стовбурової клітини, яка збереглась у тканинах дорослого організму) у культурі клітин. При цьому, формування гепатоцитів є наслідком диференціювання плюріпотентної незапрограмованої клітини, а не зміни програми диференціювання вже запрограмованої клітини, як це спостерігається при трансдиференціюванні.

Іншим підтвердженням утворення гепатоцитів із стовбурових клітин є експерименти, на мишах з дефіцитом гідролази фумарилацетоацетату. Після трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку тваринам

з ознаками пошкодження печінки відбувалось збільшення популяції печінкових клітин. Детальніші дослідження показали, що це є наслідком злиття стовбурової клітини та гепатоцитів, яке ініціює наступну проліферативну активність печінкових клітин. Дослідження проведені на людині показали, що стовбурові клітини кісткового мозку мають мінімальну здатність формувати гепатоцити в нормальній печінці та дуже низький рівень – у печінці з ознаками пошкодження. Основними механізмами при цьому є: диференціювання специфічних стовбурових клітин (ембріональні стовбурові клітини, клітини пупкового тяжа, фетальні печінкові клітини), диференціювання плюріпотентних стовбурових клітин кісткового мозку, трандиференціювання стовбурових або зрілих клітин та злиття стовбурових клітин і зрілих гепатоцитів.

#### **Епітеліально-мезенхімальні трансформації**

І, нарешті, ще один механізм, який на сьогодні активно досліджується – транс диференціювання в рамках різних зародкових листків (епітеліально-мезенхімальні транзиції) [26, 27]. Вже описані такі зміни в нирках та деяких інших органах, а в останній час з'явилися роботи, в яких досліджуються аналогічні процеси в печінці. Зокрема, були виявлені зміни, які свідчать про можливість трансформації дуктулярного епітелію у мезенхімальні клітини та участь останніх у процесах фіброгенезу.

Таким чином, визначні регенераторні властивості печінкової тканини

переважно є результатом реплікації зрілих гепатоцитів. Якщо проліферація печінкових клітин є недостатньою або пригніченою, активуються ПГБК. Наслідком їх реплікації та диференціювання буде утворення нових паренхіматозних клітин – гепатоцитів та холангіоцитів [28]. Стовбурові клітини можуть бути джерелом гепатоцитів лише зрідка і при цьому переважає механізм злиття, який ініціює наступну проліферацію печінкових клітин. Частота та роль процесів трансдиференціювання (зміна епітеліального фенотипу на мезенхімальний) потребує подальшого вивчення.

Отже, дослідження процесів регенерації печінки лишається актуальним питанням сьогодення. Сучасні методи дозволяють маркірувати окремі види клітин, виявляти їх активацію та оцінювати їх роль у окремих ланках патогенезу хронічних захворювань. Описано три основних типи клітин, які є джерелами регенерації печінки. Багато зроблено для підтвердження даних, одержаних в експерименті, – виявлення структурних аналогів "овальних клітин" та дослідження їх здатності до реплікації та диференціювання. Активно досліджуються стовбурові клітини та їх роль у процесах загоєння. Але лишається багато, до кінця невирішених, проблемних питань, зокрема таких як:

1. Фактори, від яких залежить переважання того, чи іншого механізму регенерації;
2. Роль регенеративної активності при різних нозологічних формах;
3. Механізми регенерації, їх регуляція та роль у прогресуванні ци-

- розу; та використання одержаних критеріїв у напівкількісних діагностичних шкалах та при морфометричному процесів регенерації; аналізі.
4. Патогістологічні еквіваленти процесів регенерації;
  5. Оцінка активності регенерації

Література:

1. Parsons C.J., Takashima M., Rippe R.A. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis // *J Gastroenterol Hepatol.* -2007. -V. 22,S. 1. -P. 79-84.
2. Wallace K. , Burt A.D., Wright M.C. Liver fibrosis // *Biochem J.* -2008. -V. 411,№1. -P. 1-18.
3. Fausto N. Liver regeneration // *J Hepatol.* -2000. -V. 32. -P. 19-31.
4. Фадеенко Г.Д. , Кравченко Н.А. , Ярмыш Н.В. Фактори прогрессирования фиброза печени // *Сучасна гастроентерологія.* -2007. -Т. 33,№1. - С. 74-79.
5. Нікітін Є.В. , Сервецький К.Л. , Усиченко К.М. та ін. Роль процесів внутрішньоклітинної взаємодії в механізмах хронізації вірусного гепатиту С // *Одеський медичний журнал.* - 2005. - Т. 89,№3. -С. 93-96.
6. Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells // *Hepatology.* - 2004. -V. 39,№6. -P. 1477-1487.
7. Overturf K. , al-Dhalimy M. , Ou CN Finegold M. et al. Serial transplantation reveals the stem-cell- like regenerative potential of adult mouse hepatocytes // *Am J Pathol.* -1997. -V. 151. - P. 1273-1280.
8. Weglarz T.C., Degen J.L., Sandgren E.P. Hepatocyte transplantation into diseased mouse liver. Kinetics of perencymal repopulation and identification of the proliferative capacity of tetraploid and ocaploid hepatocytes // *Am J Pathol.* -2000. -V. 157. - 1963-1974.
9. Rudolf K.L., Chang S., Millard M. et al. Inhibition of experimental liver cirrhosis in mice by telomerase gene delivery // *Science.* -2000. -V. 287. -P. 1253-1258.
10. Wiemann S.U., Satyanarayana A., Tsahuridu M. et al. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis // *FASEB J.* -2002. -V. 16. -P. 935-942.
11. Shioriji N., Lemire J.M., Fausto N. Cell lineages and oval cell progenitors in rat liver development // *Cancer Res.* -1991. - V. 51. -P. 2611-2620.
12. Roskams T.A., Theise N.D., Balabaud C. et al. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers // *Hepatology.* -2004. -V. 39. - P. 1739-1745.
13. Libbrecht L, Roskams T. Hepatic progenitor cells in human liver diseases // *Semin Cell Dev Biol.* - 2002. - V. 13, P. 389-396.
14. Tan J., Hytiroglou P., Wiczorek R. et al. Immunohistochemical evidence for hepatic progenitor cells in liver diseases // *Liver.* -2002. -V. 22. - P. 365-373.
15. Xiao J.C., Ruck P., Adam A. Small epithelial cells in human liver cirrhosis exhibit features of hepatic stem-like cells: immunohistochemical, electron microscopic and immunoelectron microscopic findings // *Histopathology.* -2003. -V. 42. -P. 141-149.
16. Falkowski O, An HJ, Ianus IA et al. Regeneration of hepatocyte 'buds' in cirrhosis from intrabiliary stem cells // *J Hepatol.* - 2003. -V. 39. - P. 357-364.
17. Rubin E.M., Martin A.A., Thung S.N., Gerber M.A. Morphometric and immunohistochemical characterization of human liver regeneration // *American Journal of Pathology.* - 1995. - V. 147, №2. -P. 397-404.
18. Popper H., Kent G., Stein R. Ductular reaction in the liver in hepatic injury *J Mt Sinai Hosp* // 1957. - V. 24. -P. 551-556.
19. Roskams T. Progenitor cell involvement in cirrhotic human liver diseases:from controversy to consensus // *J Hepatol.* -2003. -V. 39, P. 431-434.

20. Fujita M., Furukawa H., Hattori M. et al. Sequential observations of liver cell regeneration after massive necrosis in auxiliary partial orthotopic liver transplantation // *Mod Pathol.* -2000. - V. 13. - P. 152-157.
21. Roskams N., De Vos R., Van Eyken P. et al. Hepatic OV-6 expression in human liver disease and rat experiments: evidence for hepatic progenitor cells in man // *J Hepatol.* -1998. -V. 29. -P. 455-463.
22. Saxena R., Hytioglou P., Thung S.N., Theise N.D. Destruction of canals of Hering in primary biliary cirrhosis // *Human pathology.* - 2002. - V. 33,№10. -P. 983-988.
23. Takeishi T., Hirano K., Kobayashi T. et al. The role of kupffer cells in liver regeneration // *Arch. Histol. Cytol.* – 1999. - V. 62, №5. - P. 413-422.
24. Libbrecht L., Desmet V., Van Damme B. et al. Deep intralobular extension of human hepatic “progenitor cells” correlates with parenchymal inflammation in chronic viral hepatitis: can “progenitor cells” migrate? // *J Pathol* 2000,-V. 192. -P. 373-378.
25. Alison M.R., Vig P., Russo F. et al. Hepatic stem cells: from inside and outside the liver // *Cell Prolif.* - 2004. -V. 37. -P. 1-21.
26. Rygiel K.A. , Robertson H., Marshall H.I. et al. Epithelial-mesenchymal transition contributes to portal tract fibrogenesis during human chronic liver disease // *Laboratory investigation.* -2008. - V. 88, №2. - P. 112-123.
27. Zeisberg M., Yang C., Martino M. et al. Fibroblast derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition // *J Biol Chem.* -2007. -V. 282. - P. 23337-23347.
28. Zhang L., Theise N., Chua M., Reid L.M. The stem cell niche of human livers: symmetry between development and regeneration // *Hepatology.* -2008. -V. 48,№5. -P. 1598-1607.

**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗУ  
(етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви, принципи діагностики)**

Б.Б. Бодревич, Я.С. Денисюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

*Ключові слова:* холестаза, лужна фосфатаза, свербіж.

**Современные взгляды на синдром холестаза  
(этиология, патогенетические механизмы, клинические проявления,  
принципы диагностики)**

Б.Б. Бодревич, Я.С. Денисюк

Статья посвящена актуальному вопросу современной гепатологии – синдрому холестаза. Эта патология является важной проблемой современной медицины, поскольку часто на начальных этапах тяжело диагностируется, а на более поздних стадиях вызывает тяжёлые морфологические изменения печени и желчевыводящей системы. В публикации отражены современные представления об этиологии, механизмах патогенеза, клинических проявлениях и принципах диагностики заболеваний, сопровождающихся синдромом холестаза.

*Ключевые слова:* холестаза, щелочная фосфатаза, зуд.

**Modern looks on cholestasis syndrome  
(etiology, mechanisms of pathogenesis clinical manifestations and the principles  
of diagnosis)**

B.B. Bodrevych, Ya.S. Denysyuk

This article is devoted to the important issue of contemporary Hepatology – cholestasis syndrome. This pathology is an important issue in contemporary medicine, as it is often hardly diagnosed at early stages, and at later stages causes severe morphological changes in liver and bile-excreting system. The publication reflects contemporary understanding of the etiology, mechanisms of pathogenesis, clinical manifestations and the principles of diagnosis, which are accompanied by cholestasis syndrome.

*Keywords:* cholestasis, alkaline phosphatase, pruritus.



### **Визначення холестазу**

Холестаз – це порушене утворення (синтезу, секреції) жовчі, яке виникає внаслідок внутрішньо- та позапечінкових причин і проявляється зменшенням току жовчі, надходження її до дванадцятипалої кишки з наступним проривом компонентів жовчі у кров [1].

Холестаз функціонально проявляється зниженням току жовчі, печінкової екскреції води та складових жовчі, морфологічно – накопиченням жовчі у гепатоцитах та жовчовидільних шляхах (ЖВШ), клінічно – затримкою у крові сполук, які у нормі виводяться з жовчю [2].

### **Основні етапи утворення жовчі**

Жовчоутворення і жовчовиділення проходить в декілька етапів, основними з яких є **внутрішньопечінковий** та **позапечінковий**.

**Внутрішньопечінковий** етап у свою чергу складається з трьох основних етапів жовчоутворення і жовчовиділення:

- печінково-клітинний;
- каналікулярний;
- дуктулярний.

На першому – *печінково-клітинному* етапі жовчоутворення (в нормі) відбувається:

а) захоплення з крові компонентів жовчі (ЖК, білірубін, холестерин та ін.) на рівні базолатеральної мембрани гепатоциту;

б) метаболізм, а також синтез нових складових і їх транспорт в цитоплазмі гепатоцитів;

в) виділення їх через каналікулярну (біліарну) мембрану в жовчні каналікули.

У фізіологічних умовах транспорт ЖК з плазми крові у гепатоцит здійснюється завдяки наявності в складі базолатеральних мембран  $K^+/Na^+$ -АТФ-ази. Внутрішньоклітинний транспорт ЖК від базолатеральної до каналікулярної мембрани гепатоциту здійснюється цитозольними протеїнами за участю ендоплазматичного ретикулуму та комплексу Гольджі. Важливе значення має трансцитозольний везикулярний транспорт ЖК, білірубіну та ліпідвмісних субстанцій. Час проходження компонентів жовчі від базолатеральної до каналікулярної мембрани становить близько 10 хв.

*Каналікулярний етап.* Каналікулярна секреція солей ЖК є важливим етапом формування жовчі. Каналікулярна мембрана, крім лужної фосфатази (ЛФ),  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП) та інших ферментів, містить велику кількість АТФ-залежних транспортних білків, здатних переміщувати компоненти жовчі з цитоплазми в просвіт каналців проти градієнта концентрації. В результаті в каналці поступаютъ ЖК та їх солі, а також ряд інших осмотично активних речовин (глутатіон, гідрокарбонати), що беруть участь у формуванні двох фракцій жовчі – залежної та незалежної від жовчних кислот, які складають по 225 мл/добу кожна. Вода дифундує в каналікули за осмотичним градієнтом із синусоїдів через щільні міжклітинні з'єднання в середньому по 150 мл/добу. Протікання жовчі в каналікулах прямо пропорційно залежить від вмісту в них ЖК і забезпечується швидкою функцією мікрофіла-

ментів.

*Дуктулярний етап.* З каналікул жовч через проміжні каналці Герінга поступає в екстралобулярні жовчні протоки. Нормальний секреторний тиск жовчі складає 15-25 см вод.ст. Жовчні протоки у результаті з'єднання між собою утворюють інтралобулярні протоки, а потім і загальний жовчний протік. Епітелій протоків секретує гідрокарбонати і воду, і таким чином, формується кінцевий склад жовчі, яка поступає по позапечінковому жовчному протоку (холедоуху) в дванадцятипалу кишку (**позапечінковий етап**). На позапечінковому етапі формування і виділення жовчі відбувається також у жовчному міхурі та у тонкій кишці (міхуровий та інтестинальний етапи).

В нормі секреція жовчі визначається функцією ряду мембран транспортних систем гепатоцитів, а також функціональною активністю апарату секреції жовчі. Тому, патологічний процес, який порушує нормальне надходження жовчі в дванадцятипалу кишку, може локалізуватися на будь-якому відтинку біліарного тракту: від синусоїдальної мембрани гепатоциту до дуоденального сосочка [3, 4].

**Класифікація холестазу:**

Холестаз може бути класифікований як:

- внутрішньопечінковий, позапечінковий і змішаний;
- механічний і функціональний;
- гострий і хронічний.

Залежно від локалізації, виді-

ляють дві різновидності холестазу – внутрішньопечінковий і позапечінковий.

**Позапечінковий** холестаз (механічна жовтяниця) формується при механічній обструкції магістральних позапечінкових і головних внутрішньопечінкових проток.

**Внутрішньопечінковий** холестаз розвивається за відсутності обструкції магістральних жовчних проток. При внутрішньопечінковому холестазі спостерігається: сповільнення каналцевого току жовчі, печінкової екскреції води та органічних аніонів (білірубину, ЖК), накопичення жовчі в гепатоцитах і жовчовивідних шляхах, затримка компонентів жовчі в крові (ЖК, ліпідів, білірубину). Тривалий холестаз (впродовж місяців, років) може привести до незворотних процесів, передовсім у печінці (біліарний цироз) [1].

**Змішаний** холестаз виникає у разі пошкодження як внутрішньопечінкових так і позапечінкових жовчних ходів при первинному склерозуючому холангіті.

В таблиці 1 відображені типи холестазу, захворювання, що супроводжуються цим синдромом, а також основні патогенетичні, морфологічні, клінічні та прогностичні ознаки синдрому холестазу. Слід зауважити, що порушення та клінічні прояви холестазу різного походження однотипні, що на практиці іноді є причиною утруднення при діагностиці цього синдрому [5].

Таблиця №1.

Типи холестазу та їх патогенетичні, морфологічні та клінічні особливості

Тип холестазу	Основна хвороба, синдром, стан	Провідний патогенетичний механізм	Морфологічний тип холестазу	Наслідки	Вид порушення	Клінічні прояви
Печінковий	Вірусний гепатит, холестагична форма	Вірусне ушкодження жовчних ходів, порушення видільної функції гепатоцитів і регургітація	Гепатоканальцевий холестаз	При гострому гепатиті – одужання Одужання	1. Регургітація жовчі у кров (накопичення жовчних кислот, ураження жовчепровідних шляхів, холестаз); β-ліпорогелітів, недостатність, виразкова хвороба шлунка із кровотечами.	Свербіж, жовтяниця, темна сеча; можливі брадикардія, гіпотонія. Ймовірно, системне ураження: ниркова недостатність, виразкова хвороба шлунка із кровотечами.
	Медикаментозний холестаз (андрогени, естрогени, пероральні контрацептиви, аміназин, мерказоліл та ін.)	Порушення синтезу та виділення жовчі через пригнічення активності транспортних систем, ушкодження синусоїдальних мембран, підвищення проникності стінок жовчних каналців	Канальцевий холестаз	Одужання		
	Холестагична жовтяниця вагітних (прояв патології вагітності)	Недостатність гепатоцитарної експресії через високий вміст прогестерону та посилення синтезу холестерину (зменшення проникності мембран, згущення жовчі); регургітація	Внутрішньогепатодигітарний	Одужання		
Позапечінковий	Синдром Дабіна, Дабіна-Джонсона та Ротора	Спадкова недостатність гепатогітарної експресії (пов'язують з порушенням метаболізму адреналіну)	Внутрішньогепатодигітарний	Хронічний перебіг з ремісіями		
	Первинний біліарний цирроз	Хронічний деструктивний холангіт з проліферацією сполучної тканини автономного генезу	Внутрішньоканальцевий холестаз	Прогресування цирозу печінки		
	Обструкція позапечінкових жовчних ходів (холелітіаз, дисфункція сф. Одді, пухлини, стриктури, папіліт, гелімінтоз, тощо)	Порушення відтоку незміненої жовчі, розвиток гіпертензії біліарного тракту	Внутрішньоканальцевий холестаз	Вторинний біліарний цироз	2. Відсутність (або недостатність) жовчі у кишковопорожниннику.	Ахолічний кал, синдром маль-абсорбції, недостатність жиророзчинних вітамінів, остеодистрофія (жовчна).
Змішаний	Первинний склерозуючий холангіт	Порушення відтоку жовчі по печінкових та позапечінкових жовчних ходах	Внутрішньоканальцевий холестаз	Вторинний біліарний цироз	3. Надмірне накопичення жовчі у печінці.	Вторинне посилення печінкової недостатності: збільшення питомої ваги некон'югованого білірубіну, порушення синтезу факторів зсідання крові, гіпоальбумінемія; ознаки печінкової енцефалопатії та ін.

**Етіологія, фактори патогенезу та морфологічні особливості холестазу.**

Етіологічні фактори, які безпосередньо чи опосередковано викликають розвиток холестазу, численні та різноманітні. Найчастіші причини **позапечінкового** обструктивного холестазу наступні:

- камені загального жовчного протоку (холедохолітіаз);
- ураження підшлункової залози (пухлина або інший об'ємний процес в голівці: киста, псевдокиста, абсцес, гострий панкреатит);
- пухлини жовчних проток (в т.ч. ділянки біфуркації головних печінкових проток – tumor Klatzkin), метастатичні або холангіокарциноми;
- посттравматичні стриктури проток (післяопераційні);
- ураження дуоденального сосочка (стеноз, пухлина, папіліт, дисфункція сфінктера Одді);
- інфекції та паразитарні ураження проток (опісторхоз, аскаридоз, клонорхоз, ехінококоз).

Причини **внутрішньопечінково-го холестазу** більш численні і не завжди можуть бути однозначно очевидними. Будь-який патологічний процес в межах печінки (з ураженням гепатоцитів і/або жовчних каналців) може стати причиною розвитку холестазу. Гепатоцелюлярний холестаз розвивається при запальних і незапальних ураженнях печінки.

Наступні захворювання, які найчастіше супроводжуються внутрішньопечінковим холестазом, різноманітного ступеня:

- первинний біліарний цироз (ПБЦ);

- первинний склерозуючий холангіт (ПСХ);
- автоімунний гепатит і overlap-синдром;
- вірусний гепатит;
- неалкогольний стеатогепатит;
- алкогольний гепатит;
- внутрішньопечінковий холестаз вагітних;
- медикаментозний холестаз;
- гепатобіліарні ускладнення муковісцидозу;
- первинні хвороби накопичення, напр. хвороба Вільсона-Коновалова, дефіцит  $\alpha 1$ -антитрипсину і т.д.

Виділяють холестатичні варіанти гострого (частіше) і хронічного гепатиту різноманітної етіології: вірусного, алкогольного, медикаментозного, автоімунного гепатиту.

Серед вірусних гепатитів найчастіше синдром холестазу спостерігається при гепатиті В. Явища холестазу, як і цитолізу, є при всіх жовтяничних формах гепатиту В, проте ступінь їх вираженості може коливатись від мінімальної, клінічно непомітної, до провідної в симптоматиці хвороби. За проявами холестазу виділяють дві форми вірусного гепатиту В – *холестатичну* і з *холестатичним компонентом*.

**Холестатична** форма гепатиту В, на відміну від гепатиту з холестатичним компонентом, розвивається лише при дифузному процесі. Суттєвою особливістю холестатичної форми гепатиту В є незначний цитоліз. Зрозуміло, що при цитолізі порушується синтез холестерину, жовчних кислот, фосфоліпідів і, таким чином, знижується продукція жовчі. Власне

тому виражені холестази і цитоліз – процеси несумісні [6].

Морфологічно для холестатичної форми гепатиту В характерний розвиток холестази за змішаним типом із втягуванням в патологічний процес жовчних протоків. Внаслідок цього виникають холангіти, частіше обтураційні. За даними літератури, розвиток обтураючих холангітів, зв'язаний з гіперпродукцією жовчі в жовчних каналцях, трактується як адаптивний процес, обумовлений зниженням секреторної функції гепатоцитів. Обтурація холангіол створює додаткове затруднення відтоку жовчі, призводить до кальцієвого холестази і є характерною ознакою холестатичного гепатиту [6].

Інші (більш рідкісні причини) внутрішньопечінкового холестази:

- синдром жовчних проток, що зникають;
- синдром Аладжілля (атрезія або гіпоплазія жовчних проток);
- саркоїдоз;
- інфекційний холангіт;
- гістіоцитоз Х;
- муковісцидоз;
- хвороба "трансплантат проти хазяїна";
- ідіопатична дуктопенія дорослих;
- амілоїдоз;
- порушення кровообігу (застійна печінка, тромбоз печінкових вен).

**Патогенез холестази** визначається причинами, що його викликають. Проте загальні ключові пункти виникнення цього стану лежать на клітинному рівні. В пошкодженні гепатоцитів і жовчних капілярів основну роль відіграє ліпідна пероксидація,

яка призводить до синтезу лейкотрієнів (С4, D4, E4) і простагландину E2. Це викликає пошкодження транспортних систем мембран та епітелію жовчних проток.

В патогенезі внутрішньопечінкового холестази важливу роль відіграє порушення функцій плазматичних мембран гепатоцитів, склад і "плинність" яких впливає на активність ферментів і рецепторів. Мембранна "плинність" визначається співвідношенням фосфоліпідів до холестерину. Знижена мембранна "текучість" звичайно пов'язана з підвищенням вмісту холестерину, що спостерігається при медикаментозному холестазі.

Незалежно від етіологічної причини, при гепатоцелюлярному і каналікулярному холестазі переважно ушкоджуються транспортні системи мембран, тоді як для екстралобулярного холестази характерне пошкодження епітелію жовчних проток. З пошкодженням мембран і органел гепатоцитів пригнічується функція транспортних білків (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФ-аза), яка відповідає за перенос жовчних кислот через мембрану гепатоциту. Накопичення жовчних кислот в клітині внаслідок неможливості їх виведення в жовчні протоки посилює пошкодження гепатоцитів і замикає порочний круг патологічного процесу [8].

Деякі жовчні кислоти, які мають виражені поверхневоактивні властивості накопичуються при холестазі і викликають пошкодження клітин і посилення холестази. Токсичність жовчних кислот залежить від ступеня їх ліпофільності (і відповідно – ліпо-

фобності). До *гепатотоксичних* належать хенодесоксихолева (первинна жовчна кислота, що синтезується в печінці з холестерину), а також літохолева і дезоксихолева кислоти (вторинні кислоти, що утворюються в кишечнику з первинних під дією бактерій). Основною ланкою в розвитку некрозів гепатоцитів вважають пошкодження під впливом жовчних кислот мембран мітохондрій, що призводить до зменшення синтезу АТФ в клітині, збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, стимуляції кальцій-залежних гідролаз, які пошкоджують цитоскелет гепатоциту.

З впливом жовчних кислот пов'язують також апоптоз гепатоцитів – запрограмовану смерть клітини. При цьому збільшуються внутрішньоклітинна концентрація магнію з наступною активацією магній-залежних трипсиноподібних ядерних ендонуклеаз і дегідратацією ДНК, а також спостерігається аберантна (в нормі відсутня) експресія антигенів HLA II класу на епітеліальних клітинах жовчних проток, що може бути фактором розвитку аутоімунних реакцій проти гепатоцитів і жовчних проток.

Пошкодження гепатоцитів зменшується за рахунок переміщення каналцевих білків – переносників жовчних кислот в синусоїдальну мембрану, в результаті чого міняються полярність гепатоциту і направленість транспорту жовчних кислот в цитоплазмі [8].

При *морфологічному дослідженні* біоптатів печінки хворих із синдро-

мом холестазу виявляють наступні зміни:

- дилатація жовчних капілярів внаслідок стазу або втрати тонуусу периканалікулярних мікрофіламентів;
- втрата або згладження мікроворсинок на каналікулярній мембрані;
- формування жовчних тромбів в жовчних капілярах;
- пошкодження клітинної мембрани;
- формування вторинних жовчних капілярів;
- відкладення біліарних преципітатів в дуктулярному епітелії;
- проліферація дуктул в портальних трактах;
- перипортальна і мезенхімальна запальні реакції;
- розширення портальних трактів внаслідок розростання сполучної тканини, перидуктулярних склероз;
- периста дистрофія гепатоцитів.

Для холестазу характерно поступлення в кров, а відповідно, і в тканини, різних компонентів жовчі (переважно жовчних кислот) і їх дефіцит або відсутність в просвіті дванадцятипалої кишки та інших відділах кишечника. Надлишкова концентрація компонентів жовчі в печінці і тканинах організму викликає печінкові та системні патологічні процеси, які обумовлюють відповідні клінічні і/або лабораторні прояви хвороби [1, 3, 4].

#### **Значення лужної фосфатази для діагностики холестазу.**

Численні ферменти, передовсім ЛФ, ГГТП, лейцинамінопептидазу, 5-нуклеотидазу доволі регулярно знаходять у високих концентраціях у

крові пацієнтів із синдромом холестазу. На відміну від білірубину і жовчних кислот зростання концентрації ЛФ в сироватці крові не свідчить про розлади видільної функції печінки, а відображає синтез і вивільнення цього ензиму в кровообіг.

Явища холестазу асоціюються

з локальним підвищенням концентрації жовчі, що спричиняє "отруєння" середовища навколо гепатоциту. Ці явища призводять до посилення "плинності" плазматичної мембрани гепатоциту з наступним виходом депонованих у мембранах ферментів, передовсім ЛФ.



Рисунок 1. Стани і хвороби, що супроводжуються підвищенням рівня лужної фосфатази.

Слід пам'ятати, що підвищення рівня лужної фосфатази зустрічається не лише при синдромі холестазу, а також при деяких фізіологічних станах (вагітність, період росту), при різноманітних захворюваннях не лише гепатобіліарної системи, що свідчить про низьку специфічність цього показника (рис. 1).

Зростання рівня лужної фосфатази у жінок буває пов'язане з припли-

вом її плацентарної фракції, частіше виникає в III триместрі вагітності і, як правило, не перевищує межю норми більше ніж на 40%.

Тому, при ізольованій гіперфосфатаземії (при нормальному рівні ГГТП, лейцинамінопептидази, 5-нуклеотидази, білірубину) наявність синдрому холестазу повинна викликати сумнів.



Рисунок 2. Прояви синдрому холестазу.

Клінічні прояви холестазу доволі однотипні й не залежать від причини і механізмів розвитку процесу. В основі формування холестазу лежить надлишкове поступлення жовчі в кров, зменшення кількості або відсутність жовчі у кишечнику і вплив компонентів жовчі на печінкові клітини і каналці з наступним прогресуванням і посиленням пошкодження гепато- і холангіоцитів. Прояви холестазу доволі різноманітні. Може спостерігатися розвиток запального процесу в печінці, що призводить до фібро-

тичної дегенерації і розвитку цирозу печінки. Підвищується концентрація солей жовчних кислот та рівень білірубину крові. Шкірні прояви включають жовтяницю і шкірний свербіж. Спостерігаються численні прояви з боку кишечника. Дефіцит жовчних кислот порушує травлення, зменшує всмоктування жирних кислот і жиророзчинних нутрієнтів, в т.ч. вітамінів А, D, Е і К. На рис. 2 зсумовані різноманітні прояви холестазу.

Для клінічної практики може бути запропонована наступна класи-



фікація:

1. Гострий і хронічний холестаза.
2. Жовтяничний і нежовтяничний холестаза.
3. Внутрішньопечінковий і позапечінковий (механічний, обструктивний) холестаза.
4. Біохімічний холестаза при вогнищевих інфільтративних процесах печінки (напр., метастази), а також при дифузних ураженнях печінки, які супроводжуються застійними явищами обох часток [3].

**Основні симптоми холестазу.**

Свербіж – супроводжує холестаза будь-якого походження лише у 20-25% випадків і може виникати вже на ранніх етапах захворювання. Він належить до перших симптомів холестазу, який міг персистувати до появи свербежу цілком непомітно. Свербіж погано піддається медикаментозній корекції, може ставати нав'язливим, навіть нестерпним, іноді доводить пацієнтів до суїцидальних спроб. Характерно, що при ПБЦ печінки свербіж виникає практично в усіх випадках захворювання, тоді як при інших (ПСХ, хронічний гепатит, позапечінкова біліарна обструкція) – лише в меншій половині. Медикаментозний холестаза іноді супроводжується інтенсивним свербежем, частіше як прояв ускладнення застосування пероральних контрацептивів, анаболічних стероїдів, деяких антибіотиків.

Холестатичний свербіж часто розпочинається на підшвах і кистях рук, а пізніше генералізується. При цьому пік розчісування припадає на нічний час, що значно погіршує спосіб життя пацієнтів.

Механізми холестатичного свербежу дотепер остаточно не встановлені. Традиційно свербіж шкіри пов'язують з затримкою жовчних кислот в шкірі і подразненням нервових закінчень дерми, епідермісу. На користь цього погляду свідчать: 1) поява свербежу при експериментальному внутрішньошкірному введенні ЖК людині і 2) швидке його зникнення після усунення біліарної обструкції, значне полегшення після застосування препаратів, що знижують у крові рівень ендогенних холатів (іонообмінних смол, УДХК, ін.). Поряд з цим дана теорія має ряд протиріч. Так, не вдається виявити прямої кореляції між вираженням свербежу і рівнем ЖК крові. Нерідко зменшення або зникнення шкірного свербежу спостерігається в термінальній стадії печінкової недостатності навіть при значно підвищеній концентрації ЖК. Крім цього, часто свербіж відсутній у хворих на холестаза при високому рівні ЖК.

Впродовж останніх років у розвитку холестатичного свербежу визнають провідну роль центральних механізмів – підвищення чутливості опіюїдних рецепторів ЦНС і активації сенсорних зон у корі головного мозку. Припускають, що ендогенні опіюїдні пептиди можуть викликати свербіж, впливаючи на центральні нейротрансмітерні механізми. Завдяки цьому відкриттю стало можливим зменшувати свербіж на тривалий час призначенням антагоністів опіюїдних рецепторів (наллоксону). В термінальну стадію печінково-клітинної недостатності свербіж зменшується аж до

повного зникнення, хоча концентрація ЖК у крові залишається підвищеною.

Скоріш за все, у формуванні свербіжів при холестази мають значення обидва механізми – центральний і периферичний.

**Сліди розчісування на шкірі.** Свербіж супроводжується розчісуванням шкіри, що залишає на шкірі пацієнта характерні сліди.

**Жовтяниця** із зеленуватим відтінком шкіри і ділянками депігментації є характерним клінічним проявом холестази, проте не обов'язковим симптомом.

**Ксантоми і ксантелазми.** Маркерами хронічного холестази є ксантоми (плоскі або припідняті, м'які жовтого кольору утвори, переважно, навколо очей, також у долонних складках, під молочними залозами, на шиї, грудях або спині), які відображають затримку ліпідів в організмі. Туберозні ксантоми (у вигляді горбків) виявляють на розгинальних поверхнях у ділянці великих суглобів, сідниць, у місцях, які зазнають тиску, в рубцях. Можуть бути ураженими оболонки сухожилів, кістки, периферичні нерви. Локальне скупчення ксантомних клітин виявляють у печінці. Утворенню ксантом передують гіперхолестеринемія понад 450 мг/дл впродовж 3 міс. і більше. Ксантоми можуть зазнавати зворотного розвитку при зниженні рівня холестерину (усунення холестази, печінково-клітинної недостатності). Після трансплантації печінки вони зникають приблизно через 1-2 роки.

**Дефіцит жовчі в кишечнику** супроводжується стеатореєю, синдромом

малъабсорбції, дефіцитом жиророзчинних вітамінів, порушенням мінералізації кісткової тканини, яка проявляється остеопенією і остеопорозом, схудненням. Вираження стеатореї, як правило, відповідає ступеню жовтяниці. Колір стільця є надійним індикатором обструкції жовчних шляхів (повної, інтермітуючої, в стадії завершення). Гіповітаміноз А супроводжується порушенням зору ("курчача сліпота"). Дефіцит вітаміну D є однією з ланок печінкової остеодистрофії (при хронічному холестази). Ураження кісток (остеопороз, рідше остеомаляція) може проявлятися важким больовим синдромом у грудному або поперековому відділах хребта, спонтанними переломами при мінімальних травмах, особливо ребер, компресійними переломами тіл хребців. Патологія кісткової тканини посилюється порушенням всмоктування кальцію, який зв'язується з жирами в кишечнику з утворенням кальцієвих миль. Дефіцит вітаміну E спричиняє розвиток церебральної атаксії, дегенеративних змін сітківки, нейропатії, міопатії, переважно у дітей. У дорослих пацієнтів рівень вітаміну E завжди знижений при рівні білірубіну сироватки понад 100 мкмоль/л, проте, специфічні неврологічні симптоми не розвиваються. При дефіциті вітаміну K поєднуються коагуляційні розлади з геморагічним синдромом.

**Порушення роботи нирок.** При холестази знижується фільтраційна здатність нирок, що призводить до зниження виведення ендотоксинів. Нормальна робота нирок порушується внаслідок відкладення імунних

комплексів IgG в клубочках. Нирки можуть раптово збільшуватися в розмірах, в органі визначаються відкладення білірубину.

Загрозливими ускладненнями холестазу є гостра і хронічна ниркова недостатність, гострі виразки й ерозії травного каналу, кровотечі, високий ризик розвитку ендотоксемії і септичних розладів.

При формуванні біліарного цирозу печінки виявляються ознаки портальної гіпертензії та печінково-клітинної недостатності. *Особливості біліарного цирозу* наступні: великі розміри печінки, зелений колір і гладка або дрібнозерниста її поверхня при лапароскопії, чітко відмежовані вузлики на поверхні печінки. Клінічні ознаки портальної гіпертензії – впертий метеоризм, асцит, спленомегалія. Про печінково-клітинну недостатність можна судити по наявності у пацієнта втрати маси тіла, атрофії м'язів, гіпоальбумінемії [1, 9].

#### **Лабораторна діагностика холестатичного синдрому:**

1. Першим і найважливішим показником холестазу є підвищення концентрації жовчних кислот в сироватці крові (в нормі 1-6 ммоль/л) іноді навіть понад 300 ммоль/л. Цей показник важливий для ранньої діагностики холестатичних захворювань і визначає їхній подальший прогноз. При порушенні відтоку жовчі та одночасному продовженні її секреції гепатоцитами відбувається, так званий, прорив її в кров – холяемія.

2. Підвищення активності екскреторних ферментів – маркерів холестазу:

- ЛФ.
- ЛАП.
- ГГТП.

Найбільше практичне значення набуло визначення ЛФ – основного маркеру холестазу. При внутрішньо-печінковому холестазі активність лужної фосфатази зростає у 2-3 рази, при обтураційних жовтяницях – в 10 разів та вище.

Слід пам'ятати, що холестатичний синдром не завжди може супроводжуватися підвищенням активності ЛФ, і часто вона залишається незмінною, наприклад у похилому віці. Іншими причинами незмінної активності ЛФ при холестазі може бути вроджена гіпофосфатемія, дефіцит магнію, цинку, необхідних для активації ферменту, а також – перніційозна анемія, гіпотиреоз, кахексія, лікування антикоагулянтами.

У зв'язку з цим, окрім застосування ЛФ, як основного діагностичного маркера, рекомендується визначати активність ЛАП і ГГТ. На жаль, доводиться констатувати, що в нашій країні ці показники практично не використовуються в щоденній практиці.

ГГТП – доступний, специфічний і постійний маркер холестазу. Поряд з цим, при високому рівні ЛФ і нормальному рівні ГГТП слід передбачити наявність позапечінкових причин підвищення ЛФ, або вроджених дефектів метаболізму ЖК.

3. *Кон'югована гіпербілірубінемія* може бути ознакою холестазу тільки у тому випадку, якщо одночасно спостерігається підвищення рівня білірубину й ЛФ. Таке поєднання свідчить про важке ураження гепатоцитів або

жовчних проток. В той же час, нормальний рівень білірубину не виключає холестазу.

Холестаз часто супроводжується жовтяницею, хоча вона не є його обов'язковим симптомом. Жовтяниця, як правило, виражена при тривалому і важкому холестазі (особливо – обструктивному), і виникає внаслідок закидання білірубину з каналікул у судинне русло або обумовлена двостороннім транспортом білірубину через синусоїдальну мембрану. Іншою причиною жовтяниці може бути метаболічна дисфункція гепатоцитів. Як правило, жовтяниця при холестазі має тенденцію до більш повільного згасання, ніж зниження концентрації жовчних кислот у сироватці крові.

4. Концентрація ліпідів сироватки крові відображає тривалість і важкість захворювання. Для холестатичних хвороб характерна:

- дисліпопротеїнемія,
- підвищення рівня холестерину і фосфоліпідів,
- незначне підвищення рівня нейтральних жирів.

Дисліпопротеїнемія, яка спостерігається у хворих на холестаз, обумовлена:

- підвищенням концентрації ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), які містять ліпопротеїн X (ЛП-X);

ЛП-X – незалежний маркер холестазу, простий і зручний у застосуванні; ЛП-X – багатий на фосфоліпіди (60%) і холестерин (25%). Він утворюється при взаємодії жовчі з елементами крові, інгібує захоплення хіломікронів мембранами гепатоцитів і сприяє синтезу холестерину шля-

хом активації ГМГ-КоА-редуктази. Розпад ЛП-X здійснюється в ретикулоендотеліальній системі.

- зниженням концентрації ліпідів високої щільності (ЛВЩ);
- гіперхолестеринемією.

Слід зауважити, що при важких паренхіматозних ураженнях печінки, і особливо при розвитку цирозу, вміст холестерину крові звичайно знижується. Низький рівень холестерину при холестатичних ураженнях печінки є несприятливою прогностичною ознакою.

Рівень сироваткових трансаміназ при внутрішньопечінковому холестазі залишається нормальним або його підвищення не перевищує нормальні показники в 2-2,5 разів.

Поряд з цим, лабораторна діагностика холестазу включає визначення лабораторних маркерів захворювань, які є причиною даного синдрому [1, 3, 4].

#### **Клінічна діагностика:**

При обстеженні хворого на холестаз необхідно диференціювати внутрішньо- і позапечінковий холестаз. Розпочинати таке розмежування необхідно на основі старанного збору анамнезу і об'єктивного обстеження. Обов'язковим є виключення "хірургічного" позапечінкового холестазу, який може перебігати під маскою "терапевтичного" внутрішньопечінкового. Проте, слід пам'ятати, що результати клінічних і біохімічних досліджень при внутрішньо- і позапечінковому холестазі можуть не відрізнятися.

На користь механічної обструкції з розвитком жовчної гіпертензії можуть свідчити біль у животі, на-

явність жовчного міхура, що пальпується. Лихоманка та озноби можуть бути симптомами холангіту у хворих з каменями в протоках, чи із стриктурами жовчовивідних шляхів. Щільність та горбистість печінки при пальпації свідчить про первинне або метастатичне пухлинне ураження печінки. Для диференційної діагностики провідне значення має визначення діаметра загальної жовчної протоки (холедоха) при УЗД, нормальний розмір якої, як правило, дозволяє виключити хірургічний холестаз.

**Синдром "жовчних проток, що зникають".**

У терапевтичній практиці найчастіше викликають синдром холестазу захворювання, які приводять до заростання жовчних проток (так званий синдром "жовчних проток, що зникають"). До синдрому "жовчних проток, що зникають" належать:

- первинний біліарний цироз;
- первинний склерозуючий холангіт;
- автоімунний холангіт;
- хвороба "трансплантат проти хазяїна";
- холангіт при цитомегаловірусній інфекції;
- холангіт при імунodefіцитних станах;
- рецидивний бактеріальний холангіт при інфікуванні кист внутрішньопечінкових проток (хвороба Каролі);
- атрезія або гіпоплазія жовчних проток у дітей;
- муковісцидоз.

Велике значення для діагностики холестазу має *морфологічне дослідження* тканини печінки, яку отримали при проведенні черезшкірної пункційної біопсії печінки. При холестазі виявляють: білірубіностаз в гепатоцитах, купферівських клітинах, каналцях, а також різноманітні неспецифічні зміни – розширення, фіброз портальних трактів, проліферацію проток внаслідок мітогенної дії жовчних кислот, балонну дегенерацію гепатоцитів, лімфогістіоцитарну інфільтрацію, некрози гепатоцитів. При розривах міждолькових жовчних проток виявляють скупчення жовчі. Всі вказані зміни мають неспецифічний характер і не залежать від етіології холестазу.

Поряд з цим, деякі захворювання печінки, що супроводжуються холестазом, мають характерні особливості:

- висхідний бактеріальний холангіт – скупчення поліморфно-ядерних лейкоцитів в жовчних протоках та синусоїдах;
- холангіт при первинному біліарному цирозі – гранульоми, тісно пов'язані із стінкою жовчних проток;
- первинний склерозуючий холангіт – виражений склероз стінок навколо проток із стисненням просвіту проток аж до повного зникнення (облітеруючий склероз).

При тривалому холестазі формується біліарний цироз (за структурою – дрібноузловий). Хоча специфічні для первинного біліарного цирозу

печінки і первинного склерозуючого холангіту ознаки при біопсії печінки виявляються не часто (10-30% випадків), що обумовлено нерівномірністю ураження проток, тим не менш, біопсія печінки необхідна для підтвердження діагнозу, встановлення

стадії ураження (наявності цирозу). Для діагностики первинного склерозуючого холангіту з переважним ураженням дрібних внутрішньопечінкових проток (яке неможливо виявити при холангіографії) біопсія печінки є методом вибору [3, 10].

Таблиця 2.

**Опорні пункти в діагностиці захворювань, які супроводжуються внутрішньопечінковим холестазом**

Гепатоцелюлярний холестаз	
Вірусний гепатит	Ризик парентерального інфікування в анамнезі; епіданамнез; продромальний період (при гострому гепатиті); маркери вірусів гепатиту (В, С, G, Епштейна-Барр, цитомегаловірусу), біопсія печінки
Алкогольний гепатит	Зловживання алкоголем; "алкогольний орнамент", великі розміри печінки; біопсія печінки
Медикаментозний холестаз	Зв'язок холестазу з вживанням ліків (впродовж 6 тижнів); поліпшення після відміни ліків (не завжди); біопсія печінки
Доброякісний рецидивний холестаз	Дебют у ранньому віці, рецидиви холестазу; міжрецидивні періоди, відсутність змін при холангіографії і біопсії печінки в міжрецидивний період, спадковий анамнез
Спадкові метаболічні порушення	Дебют у ранньому віці, спадковий анамнез, нормальний рівень ГГТ, атипові жовчні кислоти в сечі
Протоковий холестаз	
Атрезія	Ранній початок, спадковий анамнез, біопсія печінки
Первинний біліарний цироз	Жіноча стать, свербіж у дебюті захворювання, гепатомегалія, антимитохондріальні антитіла; Ig M; біопсія печінки
Первинний склерозуючий холангіт	Поєднання з неспецифічним виразковим колітом, холангіографія (ЕРХГ), біопсія печінки



Рисунок 3. Діагностичний алгоритм при холестазі.

**Інструментальна діагностика.**

Алгоритм діагностичного обстеження передбачає виконання, в першу чергу, *ультразвукового дослідження*, яке дозволяє виявити характерну ознаку механічної блокади жовчних шляхів – надстенотичне розширення жовчних проток.

При виявленні розширення проток показано проведення холангіографії. Процедурою вибору є ендоскопічна ретроградна холангіографія (ЕРХГ). При ЕРХГ можливе проведення ендоскопічної сфінктеротомії (в т.ч. для видалення конкрементів). При підозрі на ураження проток (ка-

мені або склерозуючий холангіт) ЕРХГ є методом вибору в діагностичному пошуку. При підозрі на внутрішньо-печінковий холестаза встановити діагноз допоможе біопсія печінки.

При відсутності ультразвукових уражень розширення жовчних проток подальше обстеження визначається клінічними даними.

Локалізувати рівень ураження (внутрішньо- чи позапечінковий) допомагає також комп'ютерна томографія, холесцинтиграфія з імідодіоцтовою кислотою, міченою технецієм (НІДА).

**Література**

1. Шипулин В.П., Губская Е.Ю. Современные подходы к лечению заболеваний гепатобилиарной системы с применением препарата "Урсохол". – Методические рекомендации. – К. – 2005. – 34с.
2. Шерлок Ш., Джули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ./ Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар. Медицина, 1999. – 864 с.
3. Бабак О.Я. Синдром холестаза (причины, механизмы розвитку, клінічні прояви та принципи лікування) // Діагностика та лікування. – 2003. – № 2. – С. 27–32.
4. Бабак О.Я. Синдром холестаза: что нужно знать каждому врачу // Український терапевтичний журнал. – 2005. – №3. – С. 4–21.
5. Вірусні гепатити у схемах, таблицях та малюнках. Посібник з проблеми вірусних гепатитів для лікарів-інтернів та слухачів ФПДО / Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, О.Б. Ворожбит, О.Б. Герасун. – Львів.: Ліга-Прес. 2008. – 102 с.
6. Вірусний гепатит В / Б.А. Герасун. – ЛДМІ, 1993. – 178 с.
7. Kohlroser J., Mathai J., Reichheld J. et al. Hepatotoxicity due to troglitazone: report of two cases and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95, N 1. – P. 272–276.
8. Bouchard G., Yousef I., Barriault C. et al. Role of glutathione and oxidative stress in phalloidin-induced cholestasis // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32, N 4. – P. 550–560.
9. Вибрані питання внутрішніх хвороб (під ред. В.І. Вдовиченка), Львів – 2007, – 207 с.
10. Подымова С.Д. Фармакотерапия: современные представления о патогенезе и терапии внутрпеченочного холестаза // Фармакол. вестник. – 2001. – № 36 (235). – С. 26–29.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.36-002:576.343-57.05.12

**СТАН ЕНЕРГЕТИЧНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО ЙОГО КОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С З НИЗЬКИМ СТУПЕНЕМ АКТИВНОСТІ ТА СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ**

В.М. Фролов, Я.А. Соцька

Луганський державний медичний університет. Відділ екологічної генетики та імунології Українського наукового центру медичної генетики АМН України

*Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, хронічний некалькульозний холецистит, енергетичний метаболізм, реамберин, поліфіт-П.*

**Состояние энергетического метаболизма и оптимизация подходов к его коррекции у больных хроническим вирусным гепатитом С низкой активности и сопутствующим некалькулезным холециститом**

В.М. Фролов, Я.А. Соцкая

Установлены выраженные нарушения энергетического метаболизма у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) с низкой степенью активности и сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ). Увеличение концентрации "средних молекул" (СМ) в крови обследованных свидетельствует о наличии синдрома "метаболической интоксикации". Включение комбинации фитопрепарата полифита-П и детоксицирующего и метаболически активного средства реамберина в лечебный комплекс у больных ХВГС с ХНХ способствует нормализации показателей энергетического метаболизма и достижению стойкой клинической ремиссии. Это дает основания для рекомендаций по включению полифита-П и реамберина в программу лечения и медицинской реабилитации больных ХВГС, сочетанным с ХНХ.

*Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, хронический некалькулезный холецистит, энергетический метаболізм, реамберин, полифіт-П.*

**The condition of a energetic metabolismoptimisation of its corrections at the patients of a chronic virus hepatitis C with a low degree of activity, combine with a chronic uncalculosis cholecystitis**

V. M. Frolov, Ya.A. Sotskaya

The expressed disturbances of a energetic metabolism at the patients of a chronic virus hepatitis C (CVHC) with a low degree of activity, combine with a chronic uncalculosis cholecystitis (CUC), and also decrease of concentration of "middle molecules" (MM) in blood, that testifies of presence syndrome "metabolic intoxication".



Including of a combination of a phytopreparation polyphit-P and reamberin – preparation with detoxication and metabolic activity in complex of treatment with at patients with CVHC, combine with CUC, promotes normalisation of energetic metabolism and achievement of proof clinical remission of disease. It gives the bases for references on including polifit-P and reamberine to the program of treatment and medical rehabilitation of patients with CVHC, combine with CUC.

*Keywords:* chronic virus hepatitis C, chronic uncalculosis cholecystitis, energetic metabolism, reamberin, polyphit-P.

**Вступ.** В останні десятиріччя в Україні та інших країнах СНД відмічається суттєве підвищення захворюваності на хронічну патологію печінки та жовчовивідних шляхів, зокрема, хронічний гепатит С (ХГС) та хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [1,2]. Патологія жовчного міхура, зазвичай у вигляді ХНХ, є у більшості хворих на ХГС (95%) [3]. Встановлено, що хвороби печінки та жовчовивідних шляхів є взаємообтяжуючими [4,5], а це робить доцільним вивчення патогенезу такої коморбідної патології гепатобіліарної системи.

Відомо, що "золотим стандартом" лікування ХГС вважають тривале введення великих доз генноінженерних рекомбінантних інтерферонів впродовж 6–12 місяців і навіть довше [6,7]. Та монотерапія інтерферонами ефективна лише в 35–40% випадків ХГС, вірусологічна відповідь на лікування часто є нестійкою, що зумовлено низьким рівнем ендogenous інтерферону [8].

На нашу думку, використання високих доз та тривалих курсів інтерферонотерапії нефізіологічно і патогенетично не обґрунтовано, при цьому ігнорується роль імунної сис-

теми, також той особливий стан дезорганізації біохімічних процесів, що приводить до "метаболічної інтоксикації" [9]. Саме активізація захисних сил організму хворого разом із ліквідацією "метаболічної інтоксикації" дозволяє підвищити ефективність лікування [10]. В патогенетичному плані важливим є відновлення метаболічного гомеостазу, зокрема, стану енергетичного метаболізму [11], та нормалізація показників імунного і метаболічного гомеостазу.

За нашими даними, для лікування хворих з патологією гепатобіліарної системи ефективним є використання фітозасобів та детоксикуючих препаратів, дія яких спрямована на ліквідацію синдрому "метаболічної інтоксикації" та покращення стану енергетичного метаболізму, зокрема, фітосорбенту поліфіту-П (печінкового) та інфузійного полійонного препарату реамбірину.

Поліфіт-П – біологічно активний препарат для профілактики та лікування хвороб печінки. Дієвими речовинами є високодисперсний аморфний кремнезем та лікарські рослини: корінь барбарису звичайного, корінь кульбаби лікарської, бруньки

тополі чорної, насіння розторопші плямистої, корінь солодки голої та корінь цикорію звичайного [12]. Лікарські рослини, які входять до цієї фітокомпозиції, препарати з вираженими гепатопротекторними, антиоксидантними та протизапальними властивостями [13], позитивно впливають на стан жовчі [14]. Реамберин – препарат з дезинтоксикаційною, антигіпоксичною, антиоксидантною та мембраностабілізуючою дією [15,16].

**Метою роботи** було вивчення динаміки показників енергетичного метаболізму у хворих на ХГС з хронічним некалькульозним холециститом під впливом комбінованого лікування з використанням метаболічно активного препарату реамберину та фітозасобу поліфіту-П.

**Матеріали та методи дослідження.**

Були сформовані дві рандомізовані групи хворих на ХГС з низьким ступенем активності – основна (68 пацієнтів) і зіставлення (66 хворих), які в період загострення запального процесу в ГБС знаходилися на лікуванні у гастроентерологічному відділенні.

ХГС діагностували за загальноприйнятими критеріями із обов'язковим визначенням генотипу вірусу та інтенсивності реплікації HCV RNA. До обох груп включали хворих з помірним загостренням запального процесу у ЖМ та з низькою активністю ХГС (активність АлАТ не вища за 1,4 ммоль/л год, інтенсивність реплікації до 300 тис/мл копій RNA HCV). У хворих переважав перший генотип HCV (67,9%); генотип 3 виявлено в 17,9% та генотип 2 вірусу лише

в 7,5% пацієнтів. За даними УЗД у всіх обстежених хворих встановлено потовщення стінки ЖМ, часто відмічалась двоконтурність оболонки (ознака набряку), товщина стінки переважно в межах 3-5 мм, в окремих хворих – 6-8 мм. Деформація ЖМ та наявність в його порожнині детриту встановлено практично у всіх хворих.

У всіх хворих вивчали стан енергетичного метаболізму та вираженість синдрому "метаболічної інтоксикації", виходячи з концентрації "середніх молекул" у сироватці крові [17]. Енергетичний метаболізм оцінювали за рівнем макроергетичних сполук у гемолізаті відмитой суспензії еритроцитів методом тонкошарової хроматографії [18], при цьому визначали вміст АТФ, АДГ і АМФ з обчисленням енергетичного заряду еритроциту як співвідношення  $АТФ/(АДГ+АМФ)$  [19]. Визначали загальну активність ключового ферменту анаеробного гліколізу лактатдегідрогенази (ЛДГ) – КФ.1.1.1.27 [20] та її ізоферментний спектр (ЛДГ<sub>1-5</sub>) методом електрофорезу в агарозному гелі [21] за допомогою приладу ПЕФ-3. Обчислювали рівень анодних фракцій ізоферментів ЛДГ<sub>1+2</sub>, проміжної (ЛДГ<sub>3</sub>) та катодних "анаеробних" фракцій (ЛДГ<sub>4+5</sub>) [22]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica) при цьому враховували основні принципи статистичних методів у клінічних випробуваннях [23].

В обох групах хворих проводили підтримуюче лікування віфероном та індуктором синтезу ендogenous інтерферону – циклофероном. Циклоферон призначали в період загострення ХГС у вигляді 12,5% розчину по 2 мл 1 раз на день внутрішньом'язово 5 днів поспіль, у подальшому через день – ще 10 ін'єкцій препарату, після чого переходили на таблетовану форму препарату (по 1 табл. 2 рази на тиждень). Віферон призначали у вигляді ректальних свічок по 1 млн. МО 2 рази на день протягом 20 – 25 днів, потім по 1 млн. МО 1 раз на день до виписки із стаціонару, в подальшому, в період диспансерного нагляду, – по 1 млн. МО 2 рази на тиждень, протягом 2-3 місяців.

З метою корекції синдрому метаболічної інтоксикації хворим основної групи додатково призначали поліфіт-П та реамберин. Поліфіт-П призначався у вигляді 1-2% суспензії усередину по 150–200 мл 3-4 рази на добу за одну-дві години до/або після їди, повторними курсами по 10-12 днів. Хворі отримували 2 та-

ких курси. Реамберин вводили внутрішньовенно крапельно по 400 мл в день протягом 7-10 днів.

**Результати та їх аналіз.**

При проведенні біохімічного обстеження хворих на ХГС низької активності, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом, встановлено, що в більшості пацієнтів до початку лікування були істотні зміни показників енергетичного метаболізму, особливо аденілової системи. У першу чергу це стосується зменшення вмісту АТФ у крові, в той час як рівень інших макроергічних сполук (АДФ та АМФ) підвищувався, тобто формувалася дисбаланс аденінових нуклеотидів (табл.1).

До початку лікування вміст АТФ в гемолізаті венозної крові хворих основної групи та групи зіставлення був у 1,89–1,86 разів нижчий за норму (P<0,001); рівень АДФ помірно підвищений: в основній групі в 1,2 рази, у групі зіставлення – в 1,23 рази (P<0,01). Щодо наступного аденіну-нуклеотиду – АМФ, відмічено істотне

Таблиця 1.

**Показники аденілової системи у хворих на ХГС з низьким ступенем активності та супутнім ХНХ, до початку лікування (M±m)**

Показники	Норма	Обстежені хворі		P
		основна група (n=68)	група зіставлення (n=66)	
АТФ (ммоль/л)	650±7	346±7,6***	349±7,8***	>0,1
АДФ (ммоль/л)	232±5	278±6,2**	286±5,9**	>0,1
АМФ (ммоль/л)	53±3	102±5,5***	95±5,2***	>0,05
ЕЗЕ	2,28±0,05	0,91±0,06***	0,92±0,06***	>0,1

Примітка: у таблицях 1–4 вірогідність відмінностей щодо норми:

\* – P<0,05,

\*\* – P<0,01 і

\*\*\* – P<0,001; P – вірогідність відмінностей між показниками основної групи та

групи зіставлення.

збільшення його рівня. Причини підвищення рівня АМФ в крові хворих на ХГС з низьким ступенем активності та ХНХ до початку лікування ймовірно пов'язані як з розпадом макроергічних сполук вищого енергетичного рівня (АТФ і АДФ), так і з

компенсаторним біосинтезом АМФ з аденіну [24]. Принаймні, це свідчить про значні розлади енергетичного метаболізму, що потребують його корекції. Інтегральний показник ЕЗЕ до початку лікування був істотно знижений в усіх хворих (в основній групі в

Таблиця 2.

**Активність ЛДГ та її ізоферментний спектр у хворих на ХГС з низьким ступенем активності та супутнім ХНХ до початку лікування (M±m)**

Показники	Норма	Обстежені хворі		P
		основна група (n=68)	група зіставлення (n=66)	
ЛДГ <sub>заг.</sub> , мкмоль/л×сек	2,02±0,05	2,49±0,08*	2,52±0,07*	>0,1
ЛДГ <sub>1+2</sub> , % мкмоль/л×сек	77,4±2,8	60,5±2,2*	59,5±1,9*	>0,1
	1,56±0,06	1,51±0,05	1,49±0,04	>0,1
ЛДГ <sub>3</sub> , % мкмоль/л×сек	16,5±1,1	23,7±1,6	24,2±2,2	>0,1
	0,33±0,02	0,59±0,04**	0,61±0,06**	>0,1
ЛДГ <sub>4+5</sub> , % мкмоль/л×сек	6,1±0,1	15,8±0,15***	16,2±0,13***	>0,1
	0,12±0,002	0,39±0,003***	0,41±0,003***	>0,1

середньому в 2,5 рази, у групі зіставлення – в 2,48 рази; P<0,001), що вказувало на недостатню енергозабезпеченість тканин організму.

Встановлено також, що до початку лікування загальна активність ЛДГ була підвищеною в середньому в 1,2 рази стосовно норми (в основній групі – 2,49±0,16, у групі зіставлення – 2,52±0,14 мкмоль/л\*сек., при нормі 2,1±0,11 мкмоль/л\*сек.; P<0,05). Це підвищення супроводжувалося певними змінами її ізоферментного спектру, здебільше зниженням концентрації "аеробних" фракцій – ЛДГ1+2 при зростанні вмісту "анаеробних", так званих "печінкових" фракцій, – ЛДГ4+5 (табл. 2).

Активність ЛДГ<sub>заг</sub> в цей період була підвищеною в обох групах хво-

рих у середньому в 1,23–1,25 рази (P<0,05). Відносна кількість ізоферментів ЛДГ<sub>4+5</sub> була збільшеною в 2,6 (P<0,001), абсолютний вміст "печінкових" ізоферментів ЛДГ<sub>4+5</sub> до початку лікування був підвищений у 3,25–3,42 рази (в основній групі та групі зіставлення не було вірогідних розбіжностей між показниками енергетичного метаболізму; P>0,1).

Отже, у хворих на ХГС з низьким ступенем активності та ХНХ спостерігаються порушення енергетичного метаболізму, які характеризуються зниженням рівня АТФ у крові, при компенсаторному підвищенні вмісту АДФ, АМФ та збільшенні концентрації ЛДГ<sub>4+5</sub> і загальної активності ЛДГ, що свідчить про "переключення" енергетичного метаболізму на менш ефек-

тивний шлях .

До початку лікування у сироватці крові обстежених хворих спостерігалося суттєве підвищення концентрації СМ (у 4,9–4,7 рази відносно норми), що вказує на значну "метаболічну інтоксикацію" [25].

Після завершення лікування із застосуванням комбінації поліфіту-П та реамберину у хворих основної групи спостерігалася чітка тенденція до поліпшення енергетичного метаболізму, насамперед зростання рівня АТФ у крові на тлі зменшення вмісту АМФ та АДФ, внаслідок чого значення інтегрального коефіцієнта ЕЗЕ підвищувалися. Це вказує на відновлення енергозабезпеченості клітин (табл. 3).

З таблиці 3 видно, що у групі зіставлення позитивна динаміка показників аденілової системи є значно слабшою. Так, концентрація АТФ під впливом загальноприйнятого лікування, хоч і зростає до  $549 \pm 7,5$  мкмоль/л, залишалася у 1,2 меншою за "норму" ( $P < 0,01$ ) та в 1,17 рази нижчою від відповідного показника у хворих основної групи ( $P < 0,01$ ); натомість рівень АДФ та АМФ у крові пацієнтів з групи зіставлення залишався суттєво підвищеним. Відповідно інтегральний ін-

декс ЕЗЕ після завершення лікування у переважної більшості хворих з групи зіставлення залишався суттєво зниженим (у 1,46 рази відносно норми та в 1,35 рази стосовно відповідного показника основної групи;  $P < 0,01$ ). Отже, у пацієнтів з групи зіставлення попри лікування зберігалися негативні зміни у енергозабезпеченні організму.

У хворих основної групи встановлена також позитивна динаміка активності ЛДГ та її ізоферментного спектра, ці показники майже повністю нормалізувалися (табл. 4).

Отже, отримані дані свідчать про позитивний вплив застосованої комбінації поліфіту-П та реамберину на стан енергетичного метаболізму.

Відносно концентрації СМ у сироватці крові, то у хворих основної групи вона знижувалася до верхньої межі норми ( $0,56 \pm 0,02$  г/л). У групі зіставлення цей показник досягав  $1,26 \pm 0,03$  г/л, що вище норми в 2,42 рази ( $P < 0,01$ ). Таким чином, у хворих групи зіставлення зберігалися лабораторні ознаки "метаболічної інтоксикації".

У хворих основної групи протягом перших двох тижнів лікування зникла більшість клінічних симп-

Таблиця 3.  
Показники аденілової системи у хворих на ХВГС з низьким ступенем активності та супутнім ХНХ після завершення лікування ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Обстежені хворі		P
		основна група (n=68)	група зіставлення (n=66)	
АТФ (ммоль/л)	$650 \pm 7$	$641 \pm 8,2$	$549 \pm 7,5^{**}$	$< 0,01$
АДФ (ммоль/л)	$232 \pm 5$	$247 \pm 5,4$	$265 \pm 6,8^*$	$< 0,05$
АМФ (мкмоль/л)	$53 \pm 3$	$59 \pm 3,5$	$87 \pm 4,7^{**}$	$< 0,01$
ЕЗЕ	$2,28 \pm 0,05$	$2,1 \pm 0,06$	$1,56 \pm 0,06^{**}$	$< 0,01$

**Активність ЛДГ та її ізоферментний спектр при ХВГС з низьким ступенем активності та супутнім ХНХ, після завершення лікування (M±m)**

Показники	Норма	Обстежені хворі		P
		основна група (n=68)	група зіставлення (n=66)	
ЛДГ <sub>заг.</sub> , мкмоль/л×сек	2,02±0,05	2,06±0,07	2,29±0,08*	<0,05
ЛДГ <sub>1+2</sub> , % мкмоль/л×сек	77,4±2,8	76,6±2,4	66,9±1,8*	<0,05
	1,56±0,06	1,58±0,07	1,53±0,04	>0,1
ЛДГ <sub>3</sub> , % мкмоль/л×сек	16,5±1,1	16,9±1,2	20,3±1,3*	<0,05
	0,33±0,02	0,35±0,03	0,46±0,08*	<0,05
ЛДГ <sub>4+5</sub> , % мкмоль/л×сек	6,1±0,1	6,5±0,14	12,8±0,3***	<0,001
	0,12±0,002	0,39±0,003***	0,41±0,003***	>0,1

томів загострення хвороби, тоді як у групі зіставлення таке спостерігалося в середньому на 6–10 днів пізніше.

Показово, що у всіх хворих основної групи досягнута повноцінна клінічна ремісія патології ГБС. Результати диспансерного нагляду підтверджують позитивний вплив запропонованої комбінації препаратів у вигляді поліфіту-П та реамберину як на стан енергетичного метаболізму, так і безпосередньо на клінічні прояви хвороби. Виходячи з отриманих даних можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення комбінації поліфіту-П та реамберину до комплексу лікування і медичної реабілітації хворих на низькореплікативний ХГС із супутнім некалькульозним холециститом.

**Висновки.**

1. У хворих на ХГС з низьким ступенем активності та супутнім некалькульозним холециститом виникають порушення енергетичного метаболізму, які лабораторно проявляються

зниженням рівня АТФ у крові (на тлі компенсаторного зростання вмісту АДФ та АМФ), підвищенням загальної активності ЛДГ та суми катодних "печінкових" фракцій ЛДГ4+5. В обстежених хворих спостерігається підвищення концентрації середніх молекул у сироватці крові в середньому в 4,7-4,9 рази відносно норми, що вказує на виражену "метаболічну інтоксикацію".

2. Встановлено позитивний вплив комбінації поліфіту-П та реамберину на клінічний перебіг хвороб ГБС, що проявлялося прискоренням зворотного розвитку клінічної симптоматики та нормалізацією біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки.

3. Включення комбінації фітозасобу поліфіту-П та реамберину до комплексу лікування хворих з низькою активністю ХГС з супутнім некалькульозним холециститом позитивно впливає на показники енергетичного метаболізму та сприяє швидшому зменшенню проявів "метаболічної інтоксикації".

Література

1. Голубчіков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – №2. – С. 53 – 85.
2. Москаленко В.Ф., Харченко Н.В., Голубчіков М.В. Заболевания гепатобилиарной системы (распространенность, нерешенные проблемы) // 36. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2000. – Вип. 9., Кн. 4. – С. 5 – 10.
3. Харченко Н.В., Порохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні гепатити. – Київ: Фенікс, 2002. – 296 с.
4. Залевский В.И., Арделян В.Н., Фотина А.В. Синдром сочетанных поражений органов пищеварения у работников промышленного предприятия // Другий Український тиждень гастроентерологів: Тези доповідей. – Дніпропетровськ, 1997. – С. 59 – 60.
5. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. – 2000. – №1. – С. 56 – 58.
6. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 423 с.
7. Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. HCV-инфекция (острая и хроническая) клинико-патогенетическая и терапевтические аспекты. – Киев, 2005. – 292 с.
8. Змызгова А.В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов: Пособие для врачей. – 2-е изд. – М.: МИА, 2004. – 168 с.
9. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов // Лабораторная диагностика. – 2006. – №1 (35). – С. 3 – 13.
10. Фролов В.М., Хомутянська Н.І., Соцька Я.А. Иммунокоррекция и иммунореабилитация как основа терапии больных хроническим вирусным гепатитом С // Імунологія та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 23 – 28.
11. Фролов В.М., Романюк Б.П., Петруня А.М. Иммунные и метаболические нарушения при патологии печени и их коррекция. – Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1994. – Т. 1. – 194 с.
12. Вплив поліфіту–П на клініко–біохімічні показники у хворих на хронічний алкогольний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом /В.М. Фролов, Т.П. Гарник, К.А. Шаповалов та інші. // Фітотерапія. – 2006. – № 2. – С. 15–20.
13. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика. – М.: МИА, 2000. – 976 с.
14. Турищев С.Н. Фитотерапия гепатитов: подходы и ресурс // Хвороби печінки в практиці клініциста: Матеріали науково–практичної конференції з міжнародною участю. – Харків, 2007. – С. 290 – 291.
15. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина. – СПб.–2005. – 44 с.
16. Реамберин – новый органопротектор при критических состояниях: Методические рекомендации / Под ред. Е.Н. Клигуненко. – Днепропетровск, 2004. – 22 с.
17. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. и др. Способ определения "средних молекул" // Лабораторное дело. – 1991. – №10. – С. 13–18.
18. Захарова Н.Б., Рубин В.И. Тонкослойная хроматография адениловых нуклеотидов эритроцитов на пластинках Силуфол // Лабораторное дело. – 1980. – № 12. – С. 735–738.
19. Рубин В.И., Захарова Н.Б., Целик Н.И. Обмен адениловых нуклеотидов и методы его исследования: Методическое пособие для врачей–лаборантов. – 2-е изд. – Саратов, 1992. – 32 с.
20. Комаров Ф.И. Биохимические исследования в клинике. – М.: Медпресс–информ, 2003. – 168 с.
21. Герман Н.Г., Гудумак В.С., Мадан Н.И. Электрофоретическое разделение изоферментов лактатдегидрогеназы в геле агарозы // Лабораторное дело. – 1982. – № 9. – С. 33 – 35.
22. Гааль З., Медьеші Г., Верецкеі Л. Электрофорез в разделении биологических макромолекул: Пер. с англ. – М.: Мир, 1982. – 448 с.
23. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – Киев: МОРИОН, 2002. – 160 с.
24. Мушкамбаров Н.Н. Метаболизм: структурно–химический и термодинамический анализ. В 3-х томах. – Т. 2. Обмен углеводов и энергетический метаболизм. – 2-е изд. – М.: Химия, 1998. – С. 345 – 652.
25. Громашевская Л.Л. "Средние молекулы" как один из показателей "метаболической интоксикации" в организме // Лабораторная диагностика. – 1997. – №1. – С. 11 – 16.

**ВМІСТ ІЛ-8, СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК  
З ПРОЦЕСАМИ ФІБРОЗОУТВОРЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ  
ГЕПАТИТ С**

Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан

Одеський державний медичний університет

*Ключові слова:* хронічний гепатит С, інтерлейкін-8, антиоксидантна система, фіброзоутворення.

**Содержание ІЛ-8, состояние антиоксидантной системы  
и их связь с процессами фиброобразования у больных хроническим  
гепатитом С**

Е.В. Никитин, Т.В. Чабан

Обследовано 90 больных хроническим гепатитом С различной степени активности. В сыворотке крови больных изучали содержание ІЛ-8, концентрацию малонового диальдегида и восстановленного глутатиона, рассчитывали индекс декомпенсации антиоксидантной системы (АОС). Степень развития фиброза в печени оценивали по индексу фиброзу по дискриминантной счетной шкале. Установлена связь между состоянием системы ПОЛ/АОС, количеством ІЛ-8 и активностью фиброобразования у больных ХГС.

*Ключевые слова:* хронический гепатит С, интерлейкин-8, антиоксидантная система, фиброобразование.

**Content of ІL-8, state of antioxidant and their connection with fibrosis's  
processes in the patients with chronic hepatitis C**

E.V. Nikitin, T.V. Chaban

90 patients with chronic hepatitis C (CHC) with different hepatitis activity were examined. Content of ІL-8, malonic dialdehyde and reduced glutathion were investigated in patients' serum. AOS decompensation index was calculated. Fibrosis's index of discriminant account scale was used to diagnose stage of fibrosis in liver. Connection between state of LP/AOS, content of ІL-8 and fibrosis activity in patients with CHC is find

*Keywords:* chronic hepatitis C, interleukin-8, antioxidant system, fibrosis.



**Вступ.** Важливу роль у фізіології людини відіграють хемокіни. Спочатку ці речовини вважалися лише регуляторами захисних реакцій. Проте, сьогодні доведена участь хемокінів у ембріогенезі та функціонуванні нервової системи. Хемокіни необхідні для "протягування" лейкоцитів до місця проникнення інфекції з метою інактивації та видалення з організму патогенів. Одним з найяскравіших представників хемокінів є ІІ-8. Цей цитокін впливає на ширший спектр клітин, порівняно з іншими членами цієї родини. ІІ-8 здатний активувати клітини у вогнищі запалення, посилювати адгезію та дегрануляцію нейтрофілів, активувати викид супероксидних радикалів [1– 5].

Індукція синтезу ІІ-8 клітинами запального вогнища може здійснюватися в трьох основних напрямках:

1. Безпосередня активація синтезу компонентами клітин, стінок бактерій та вірусами.

2. Стимуляція синтезу іншими біологічно активними речовинами, які з'являються у вогнищах запалення.

3. Стимуляція синтезу при внутрішньосудинному зсіданні крові.

Така багатофакторна система активації синтезу свідчить про важливу функціональну роль ІІ-8 у регуляції запалення.

Серед ендогенних негативних регуляторів синтезу ІІ-8 варто виділити стероїдні гормони, ІFN- $\alpha$ , ІFN- $\gamma$ , ІІ-4 та ІІ-10 [1–10].

Підвищення вмісту ІІ-8 у біологічних рідинах описано при різних захворюваннях, що супроводжуються нейтропенією та/або нейтрофільною інфільтрацією вогнища запалення. Так, встановлено підвищення концентрації ІІ-8 у хворих на псоріаз, при ревматоїдному артриті та виразковому коліті. Останніми роками активно обговорюється роль хемокінів, у т.ч. ІІ-8, в патогенезі СНІДу.

Концентрація ІІ-8 у сироватці крові підвищена у хворих на сепсис. Проте, є дані про те, що високий вміст ІІ-8 при сепсисі корелює із сприятливим перебігом захворювання. Локальна продукція ІІ-8 в уражених клубочках нирок – свідомство його участі в патогенезі гломерулонефриту. У разі бронхіальної астми макрофаги продукують ІІ-8 у 4–8 разів більше. Це може бути діагностичною ознакою даної патології [1, 2, 8, 10, 11, 12].

Проте, при хронічному гепатиті С (ХГС) ІІ-8 присвячено недостатньо уваги; не встановлено зв'язку між вмістом цитокину, активністю перебігу реакцій вільнорадикального окислення та функціональною спроможністю глутатіонової протиперекисної системи й активністю фіброзоутворення. Саме дисбаланс ПОЛ/АОС відіграє важливу роль у виникненні структурних та функціональних порушень, що відбуваються не лише в гепатоцитах, але і в імунокомпетентних клітинах.

**Метою роботи** було вивчення особливостей продукції ІІ-8 у хворих на ХГС з різним ступенем актив-

ності запального процесу в печінці.

**Матеріали і методи.** Під нашим спостереженням знаходилося 90 хворих на ХГС молодого та середнього віку та 30 здорових людей. З метою встановлення діагнозу та оцінки ступеня важкості ХГС використовували загальноприйняті клінічні, біохімічні та вірусологічні методи обстеження. У всіх хворих в сироватці крові визначали концентрацію загального білірубину та його фракцій, активність амінотрансфераз, показники тимолової проби, наявність RNA HCV, anti-HCV, anti-HCV IgM, anti-NS3, anti-NS4, anti-NS5.

Розмір та стан печінки і селезінки контролювали за допомогою ультразвукового обстеження органів черевної порожнини, розраховували селезінковий індекс.

Відповідно до класифікації хронічних гепатитів (Міжнародний конгрес гастроентерологів, Лос-Анджелес, 1994) хворі були поділені на три групи (по 30 чоловік у кожній): I група – хворі на ХГС з мінімальною активністю гепатиту, II група – хворі на ХГС із слабо вираженою активністю гепатиту, III група – хворі на ХГС з помірно вираженою активністю гепатиту. Групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю інфекційного процесу.

Кількісне вивчення ІІ-8 в сироватці крові хворих проводили за допомогою методу проточної лазерної цитометрії із застосуванням параманітних часток. Дослідження здійснювали на проточному лазерному

цитофлюорометрі FACS Calibur™ System (виробник Becton Dickinson), користуючись тест-системами виробника.

У сироватці крові визначали концентрацію кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) за методом І.Д. Стальної та Т.Г. Гаришвілі та вміст відновленого глутатіону (G-SH) – за Ф.Є. Путиліною.

Визначення стадії фіброзу та цирозу печінки проводили неінвазивним методом, для чого використовували дискримінантну лічильну шкалу (ДЛШ), запропоновану М. Bonacini (1997 р.). Діапазон оцінки складав 0–11 балів. Результати індексу фіброзу за ДЛШ оцінювали наступним чином: 0–3 бали – слабкий фіброз; 4–6 – помірний фіброз; 7 і більше – цироз печінки.

Отримані результати обробляли на персональному комп'ютері PC Pentium III 500 за допомогою програми Statistica+ for Windows.

#### **Результати досліджень та їх обговорення.**

В результаті проведених досліджень встановлено, що у всіх хворих на ХГС мало місце підвищення вмісту ІІ-8 (табл. 1). Так, у хворих I групи (нормальна активність АлАТ) кількість ІІ-8 зростала в 1,6 разів, у хворих II групи (активація АлАТ до 3 норм) – в 2,1 рази. У III групі хворих (активація АлАТ досягала 3-10 норм) зафіксовано збільшення вмісту ІІ-8 в 3,9 разів, порівняно з показником 3 у здорових обстежених ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1.

**Показники вмісту ІЛ-8, МДА та G-SH у сироватці крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту (M±m)**

Група спостереження	Показники	ІЛ-8, пг/мл	МДА, нмоль/л сироватки	G-SH, мг/мл сироватки
I – хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=30)		109,92 ± 5,51*	359,14 ± 10,24*	94,08 ± 6,83*
II – хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=30)		144,24 ± 9,73*	404,31 ± 7,82*	88,25 ± 7,44*
III – хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=30)		264,83 ± 10,29*	428,47 ± 12,64*	70,29 ± 5,75*
Здорові обстежені (n=30)		67,56 ± 2,84	254,82 ± 6,72	127,53 ± 7,28

Примітка. \* – вірогідна різниця в порівнянні з показниками здорових обстежених (p<0,05).

Отже, збільшення вмісту ІЛ-8 відбувалося поступово, разом із зростанням активності патологічного процесу в печінці.

Тобто, підвищення синтезу ІЛ-8 перебігає разом з підвищенням активності АЛАТ.

У сироватці крові хворих на ХГС встановлено підвищення концентрації кінцевого продукту ПОЛ – МДА (табл. 1). Встановлена односпрямованість динаміки кількості ІЛ-8 та МДА. Так, найвищий вміст МДА зафіксовано у хворих III групи з помірно вираженою активністю гепатиту (підвищення концентрації МДА в 1,7 разів, порівняно з фізіологічними результатами), найменші – у хворих I групи з мінімальною активністю гепатиту (збільшення кількості МДА в 1,4 рази в порівнянні з фізіологічними результатами).

Статистичний аналіз встановив прямий кореляційний зв'язок між кількістю ІЛ-8 та концентрацією МДА (r= 0,863).

Аналіз отриманих даних показав недостатність реакцій системи антиоксидантного захисту у відповідь на посилення процесів ПОЛ у хворих на ХГС (табл. 1). Так, концентрація G-SH знижувалася в сироватці крові хворих I групи в 1,4 разів, II групи – в 1,5 разів та III групи спостереження – в 1,8 разів, в порівнянні з аналогічними показниками у здорових обстежених (p<0,05).

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією МДА та G-SH у сироватці крові хворих на ХГС (r= -0,963). Також відмічено зворотний кореляційний зв'язок між ІЛ-8 та G-SH (r= -0,963).

В результаті проведених досліджень ми розробили індекс, що дозволяє оцінити ступінь декомпенсації в АОС. Для цього розраховується співвідношення концентрації G-SH та вмісту МДА у сироватці крові. Якщо показник G-SH/МДА перевищує 0,2, стан АОС вважається компенсованим, значення в межах 0,19-0,16 трактується

ся як стан субкомпенсації АОС; індекс 0,15 і нижче вказує на стан декомпенсації АОС.

Як видно з таблиці 2, зростання активності гепатиту супроводжувалося збільшенням кількості хворих, у яких встановлено стан декомпенсації АОС. Якщо в I та II групах спостереження переважали хворі з ознаками компенсації та субкомпенсації АОС, то в III групі у значній кількості хворих (у 19 з 30) показник G-SH/МДА був нижче значення 0,15 і свідчив на користь розвитку значних негативних змін у глутатионовій протиперекисній системі, яка стає неспроможною протистояти ушкоджуючій дії надлишкових продуктів пероксидації, що призводить

до подальшого прогресування хронічного гепатиту, прискорення процесів фіброзоутворення та розвитку цирозу в печінковій тканині. Встановлений зворотний кореляційний зв'язок між ІЛ-8 та індексом декомпенсації АОС ( $r = -1,003$ ). Отже, поглиблення недостатності в системі антиоксидантного захисту, руйнування клітинних біомембран та порушення основних функцій гепатоцитів супроводжується зростанням кількості ІЛ-8. Тобто, вміст ІЛ-8 може відображати негативні зміни, що відбуваються в печінкових клітинах.

Паралельно із зростанням функціональної недостатності в АОС відбувалося посилення процесів фіброзування в печінковій тканині (табл. 2).

Таблиця 2

### Розподіл хворих на ХГС в залежності від індексів декомпенсації АОС та фіброзу за ДЛШ

Група спостереження	Індекс декомпенсації АОС			Індекс фіброзу за ДЛШ		
	> 0,2	0,19–0,16	< 0,15	0–3	4–6	7 і більше
I – хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=30)	6	22	2	17	12	1
II – хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=30)	3	23	4	16	13	1
III – хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=30)	2	9	19	12	15	2

Так, при мінімальній активності гепатиту ознаки помірного фіброзу встановлено у 12 хворих, цирозу печінки – в 1 хворого. У цій групі спостереження відмічали незначне підвищення вмісту ІЛ-8 та МДА і зниження концентрації G-SH. У 22 хворих функціональний стан АОС розцінено як субкомпенсація, у 2 – як компенсація.

II група представлена хворими на ХГС із слабо вираженою активністю гепатиту. Дані ДЛШ трактувалися як слабкий фіброз у 16 обстежених, як помірний фіброз – у 13 обстежених, як цироз печінки – в 1 представника цієї групи. Зміни показників ІЛ-8, МДА та G-SH були суттєвішими. Шляхом розрахунку G-SH/МДА у 3 хворих встановлений стан компенсації, у 23 –

стан субкомпенсації та у 4 – стан декомпенсації АОС.

Дані ДЛШ в III групі спостереження розцінювали як слабкий фіброз у 12 хворих, як помірний – у 15 хворих; у 2 пацієнтів встановлено ознаки цирозу печінки. Такі результати супроводжувалися наступними змінами індексу декомпенсації АОС: у 2 хворих встановлено стан компенсації, у 9 – субкомпенсації, у 19 – декомпенсації системи глутатіону.

Клінічно описані порушення проявлялися ознаками інтоксикації, диспепсичного, астено-вегетативного синдрому різного ступеня вираженості. Об'єктивно у хворих виявля-

ли збільшення розмірів печінки або печінки і селезінки. Кількість таких хворих збільшувалась у міру зростання активності гепатиту, інтенсифікації процесів ПОЛ, прогресування недостатності в АОС та підвищення продукції хемокіну – ІЛ-8.

#### **Висновки.**

1. У хворих на ХГС спостерігається підвищення кількості ІЛ-8, ступінь якого залежить від активності патологічного процесу в печінці.

2. За результатами вмісту ІЛ-8 можна судити про функціональний стан системи глутатіону та активність процесів фіброзоутворення в печінці у хворих на ХГС.

#### **Література**

1. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 9–14.
2. Якобисяк М. Імунологія / Переклад з польської за редакцією проф. В.В. Чоп'як. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 672 с.
3. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2001. – 223 с.
4. Красникова Т.Л., Арефьева Т.И., Кухтина Н.Б. Хемокины, рецепторы хемокинов и атерогенез // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123, № 5. – С. 506–514.
5. Zlotnik A., Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity // Immunity. – 2000. – Vol. 12. – P. 121–127.
6. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–33.
7. Kenneth J.S., Nicholas W.L., Lisa C. Cytokines and the liver // J. Hepatology. – Vol. 27. – P. 1120–1132.
8. Masumoto T., Ohkuda K., Yamamoto K. et al. Serum IL-8 levels and localization of IL-8 in liver from patients with chronic viral hepatitis // Hepatogastroenterol. – 1998. – Vol. 45. – P. 1630–1634.
9. Baggolini M., Dewald B., Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines: CXC and CC chemokines // Adv. Immunol. – 1994. – Vol. 55. – P. 97–179.
10. Yoshie O. et al. Chemokines in immunity // Adv. in immunol. – 2001. – Vol. 78. – P. 57–110.
11. Lane B.R., Lore K., Bock P.J. et al. Interleukin-8 stimulates human immunodeficiency virus type 1 replication and is a potential target for antiretroviral therapy // J. Virol. – 2001. – Vol. 75. – P. 5812–5822.

**ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА А В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

И.В. Шахгильдян<sup>1</sup>, М.И. Михайлов<sup>2</sup>, О.Н. Ершова<sup>1</sup>, П.А. Хухлович<sup>1</sup>,  
И.Н. Лыткина<sup>3</sup>, Н.И. Шулакова<sup>3</sup>, В.В. Романенко<sup>4</sup>, В.В. Патлусова<sup>4</sup>, Н.Д. Ооржак<sup>5</sup>,  
Г.С. Коршунова<sup>6</sup>, А.А. Ясинский<sup>6</sup>, С.М. Клименко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН Москва, РФ;

<sup>2</sup>НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов им.М.П. Чумакова РАМН, Москва, РФ;

<sup>3</sup>Управление Роспотребнадзора по Москве, РФ;

<sup>4</sup>ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области, Екатеринбург, РФ;

<sup>5</sup>Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями  
Республики Тыва, Кызыл, РФ;

<sup>6</sup>ФГУЗ Федеральный центр гигиены и эпидемиологии, Москва, РФ.

*Ключевые слова:* гепатит А, вакцина, профилактика.

**Досягнення і перспективи вакцинації проти гепатиту А  
в Російській Федерації**

Й.В. Шахгильдян, М.І. Михайлов, О.Н. Єршова, П.А. Хухлович, В.А. Хасанова,  
І.Н. Литкіна, Н.І. Шулакова, В.В. Романенко, В.В. Патлусова, Н.Д. Ооржак,  
Г.С. Коршунова, А.А. Ясинський, С.М. Клименко

У статті наведені актуальні дані стосовно досягнень та перспектив вакцинації проти гепатиту А в Російській Федерації.

*Ключові слова:* гепатит А, вакцина, профілактика.

**Achievements and prospects of vaccination against hepatitis A  
in Russian Federation**

J.V. Shahgil`dyan, M.I. Mihajlov, O.N. Yershova, P.A. Huhlovich, V.A. Hasanova, I.N.  
Lytkina, N.I. Shulakova, V.V. Romanenko, V.V. Paltusova, N.D. Oorzhak,  
G.S. Korshunova, A.A. Yasyns`kyj, S.M. Klimenko

In current article actual datas about achievements and prospects of vaccination against hepatitis A in Russian Federation have been introduced.

*Keywords:* hepatitis A, vaccine, prevention.

Гепатит А (ГА) в Российской Федерации до настоящего времени сохраняет важное социально-экономическое значение, остается распространенным инфекционным заболеванием, занимая в этиологической структуре острых вирусных гепатитов доминирующее положение (66,9% в 2005 г., 55,2% – 2006 г.). В последние годы в РФ имело место отчетливое снижение показателей заболеваемости ГА (79,5% в 2001 г., 30,1 – 2005 г., 15,6 – 2006 г., 10,2 – 2007 г.). Это связано с характерными для гепатита А циклическими колебаниями уровня заболеваемости, а также с действием ряда социальных факторов (снижение рождаемости, уменьшение числа детей, посещающих детские дошкольные учреждения и др.).

Актуальность проблемы ГА в последние годы (когда по мнению P. Van Damme имеет место "новая схватка с этой старой болезнью") определяет появление большой когорты взрослого населения, не имеющей в крови антител к вирусу ГА (ВГА); активное вовлечение в эпидемический процесс лиц 15-29 лет; рост числа случаев ГА на фоне хронических гепатитов В и С; частые заболевания путешественников в страны с низким санитарно-коммунальным благоустройством; наличие периодически возникающих вспышек инфекции (чаще водных). В связи с этим, широкое применение вакцин против ГА в сочетании с реализацией обширного комплекса санитарно-гигиенических мероприятий открывает новые горизонты в борьбе с этой инфекцией.

Разработка вакцин против гепатита А (ГА) — большое достижение меди-

цинской науки. В РФ зарегистрировано и нашли применение 4 вакцинных препарата, среди них отечественная вакцина "Геп-А-ин-ВАК", разработанная под руководством М.С. Балаяна, используется с 1997 г.

Вакцины содержат инактивированный формальдегидом вирус гепатита А, размноженный в результате длительного пассирования в культуре ткани. Рекомендовано двукратное введение этих вакцин с интервалом 6-18 месяцев, однако некоторые производители допускают удлинение этого интервала. Российским национальным календарем профилактических прививок 2001 года предусмотрено проведение вакцинации против ГА по эпидпоказаниям.

В настоящее время в РФ накоплено немало сведений о большой эффективности применения вакцин против ГА как для профилактики, так и купирования вспышек инфекции [1]. В 2001-2002 гг. в двух городах Свердловской области (г. Нижняя Тува и г. Каменск-Уральский) с высоким уровнем заболеваемости ГА была проведена плановая иммунизация против этой инфекции 6-летних детей детской дозой вакцины Хаврикс (в этой возрастной группе, как показало изучение иммуноструктуры, число лиц с наличием антител к HBV было одним из наиболее низких). В результате иммунизации заболеваемость значительно снизилась, среди привитых на протяжении последующих трех лет, заболеваний гепатитом А не было [2].

В настоящее время детей 6-7 лет вакцинируют против ГА на всех административных территориях Сверд-

ловской области. Одновременно прививают серонегативных лиц из числа медиков, работников водопроводных и канализационных сетей, торговли, детских дошкольных учреждений, общественного питания. Следует отметить, что у 96,7% лиц, составляющих эти профессиональные группы риска и однократно привитых вакциной Хаврикс, были выявлены через месяц после их иммунизации анти-ВГА в защитной концентрации. Не случайно, показатели заболеваемости ГА в Свердловской области уменьшились с 76,2% в 1998 г. до 5,6 в 2007 г. Иммунизация против ГА детей в дошкольных учреждениях и школах в г. Череповце в апреле 2002 г. предотвратила сезонный подъем заболеваемости в городе.

Большое значение имеет удачный опыт широкого применения в нашей стране вакцин против ГА для предупреждения вспышек этой инфекции при возникновении чрезвычайных ситуаций (наводнений, аварий на водопроводных сетях и др.). Именно своевременное широкое проведение такой профилактической работы позволило предотвратить появление случаев гепатита А среди жителей одного из районов Екатеринбурга, где в результате аварии на водопроводных сетях возникла вспышка дизентерии Флекснера. Массовые заболевания ГА после крупного наводнения в Краснодарском крае летом 2002 г. удалось избежать иммунизацией 19312 детей (75% от общего числа детей проживающих в населенных пунктах, где отсутствовал подвоз питьевой воды гарантированного качества). Ни одного случая ГА среди привитых зарегистри-

ровано не было (О.К. Александрова и соавт., 2004 г.).

Сохранение в крови однократно иммунизированных вакциной Хаврикс специфических антител в протективной концентрации в течение 5 лет позволило увеличить интервал между первым и повторным ее введением до 60 месяцев.

В последние годы в РФ накоплен немалый опыт успешного купирования вспышек гепатита А широким использованием вакцин против этой инфекции [1]. Быстрое появление специфических антител в ответ на однократное введение вакцины (уже через 12 дней большинство привитых имеют anti-HBs в защитной концентрации) предотвращает развитие болезни у тех, кто был привит в первые дни после заражения. По нашим данным, иммунизация против ГА в 56 московских школах и 10 детских дошкольных учреждениях после появления первого желтушного случая гепатита А позволила предотвратить там дальнейшее распространение инфекции. Через 1,5 мес. после однократного введения детской дозы вакцины Хаврикс у 93,5% привитых были выявлены специфические антитела в защитной концентрации (в т.ч. у 47,2% в концентрации выше 1000 МЕ/мл). Ни один из привитых школьников не заболел ГА [1]. По данным, приведенным в работе С.А. Пелешока [3], быстро была ликвидирована вспышка ГА среди военнослужащих российского миротворческого контингента в Косове после иммунизации вакциной Хаврикс (96% его состава). У привитых случаев ГА на протяжении 6-18 мес. (срок службы



в Косово) отмечено не было. Через 14 дней после вакцинации у 95,1% были выявлены анти-ВГА в защитной концентрации, а через 28 дней – у 98,8%. Эффективным было широкое применение вакцин против ГА во время водной вспышки этой инфекции осенью 2005 года в Нижнем Новгороде, где было привито более 97000 чел. [4]. Все вакцины, применявшиеся для купирования вспышек гепатита А, были слабо реактогенны, поствакцинальных осложнений зарегистрировано не было.

Отдельного рассмотрения заслуживают частые случаи наслоения ГА на предшествующий хронический гепатит В или С (ХГВ или ХГС), что значительно усложняет течение этой инфекции, а также ее исходы. В некоторых регионах в отдельные годы комбинация ХГВ с ГА достигала 11,6% (Москва, 2004 г.), а ХГС с ГА — 16,3% (С.-Петербург, конец 90-х годов прошлого века), но чаще, однако, эти показатели были меньшими (1,8-3,0-4,8%) [5].

Вакцинация больных хроническими вирусными гепатитами В и С против гепатита А приобретает все большее распространение. Результаты применения вакцины Хаврикс у таких больных, обобщенные в работе F. Andre et al. (2002), свидетельствуют, что иммунизация переносилась без серьезных побочных реакций, а активность АлАТ у вакцинированных почти не повышалась. Хотя пациенты с хроническими заболеваниями печени "продемонстрировали более низкую и медленную ответную реакцию на вакцинацию против ГА, чем здоровые

лица", двукратная иммунизация позволила у 94,3% больных хроническим гепатитом С и у 97,7% больных хроническим гепатитом В добиться появления анти-ВГА в защитной концентрации. У здоровых лиц эти антитела, в ответ на введение вакцины против ГА, были выявлены в 98,2% случаев, но концентрация их была выше.

Полученные данные позволили начать вакцинацию против гепатита А у больных с хроническими формами гепатитов В и С в Москве, в городском гепатологическом центре. Важно, чтобы имеющийся опыт вакцинации против ГВ больных хроническим гепатитом С и против гепатита А больных ХГВ и ХГС, нашел широкое применение. Полезно при этом использовать комбинированную вакцину против гепатитов А и В (например, вакцину "Твинрикс", зарегистрированную в Российской Федерации в 2006 году).

В настоящее время вполне оправдано обсуждение и решение вопроса о поэтапном введении в РФ плановой вакцинации против ГА, как это было предложено М.С. Балаяном в 1999 г., считавшего, что постепенно следует прийти к иммунизации всех детей против этой инфекции, начиная со второго года жизни. Дальнейшего изучения заслуживает иммуногенность вакцины против ГА с включением иммуномодулятора полиоксидония.

Недостатки в состоянии санитарно-коммунального благоустройства, исправление которых требует значительного времени и больших средств, свидетельствует о важной роли вакцинации в борьбе с ГА в РФ. Необходимо, наряду с реализацией комплек-

са мер по существенному улучшению санитарно-гигиенических условий проживания населения страны, расширить масштабы специфической профилактики гепатита А, прежде всего среди контингентов, предусмотренных Национальным календарем профилактических прививок 2001 года. Иммунизацию против ГА 337286 чел. в 2005 г. и 376962 в 2006 г. нельзя признать достаточной. Конечно, можно согласиться с А.А. Барановым, что это "лучше чем было, но хуже, чем надо".

### **Литература**

1. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ФГОУ "ВУНМЦ Росздрава", 2007. С. – 352 с.
2. Юровских А.И. Эпидемиологические особенности и вакцинопрофилактика гепатита А в крупном промышленном регионе // Автореф. дисс. канд. мед. наук, Москва, 2003.– С. 26.
3. Пелешок С.А. Эффективность однократной иммунизации против гепатита А военнослужащих, участвующих в миротворческой операции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.– 2004.– № 5 (18). – С. 21-24.
4. Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В., Петров Е.Ю. и др. Водная вспышка гепатита А в Нижнем Новгороде // Эпидемиология и инфекционные болезни.– 2007.– № 3.– С. 4–9.
5. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор под редакцией А.Б. Жебруна, 5 выпуск.– С.-Петербург, 2005.– С. 158.

УДК 616.36-053.2.004-002:572.7

**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПЕЧІНЦІ ПРИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЇ:  
ХРОНІЧНИЙ ГС ТА ХРОНІЧНА АКТИВНА ІНФЕКЦІЯ ЕПШТЕЙНА-БАРР**

Г.М. Дубинська<sup>1</sup>, Т.Д. Задорожна<sup>2</sup>, В.А. Боднар<sup>1</sup>, О.М. Ізюмська<sup>1</sup>, О.М. Минак<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Українська медична стоматологічна академія, м.Полтава;

<sup>2</sup>Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, м. Київ

*Ключові слова:* мікст- гепатит, хронічний гепатит С, Епштейна-Барр інфекція.

**Морфологические изменения в печени при микст-инфекции:  
хронический ГС и хроническая активная инфекция Эпштейна-Барр**  
Г.М. Дубинская, Т.Д. Задорожная, В.А. Боднар, О.М. Изюмская, О.М. Минак

Представлены результаты изучения 17 биоптатов печени от больных хроническим гепатитом С, у шести из них была коинфекция HCV–EBV. Гистологические изменения у больных с коинфекцией были значительно более выраженными и проявлялись воспалительной инфильтрацией в перипортальных, паренхимальных и портальных областях, лимфоидной реакцией в портальной области и неравномерной регенерацией гепатоцитов.

*Ключевые слова:* микст-гепатит, хронический гепатит С, Эпштейна-Барр инфекция.

**Morphological changes in the liver in patients with dual infection – chronic hepatitis C and chronic active Epstein-Barr virus infection**

H.M. Dubyns'ka, T.D. Zadorozhnyay, V.A. Bodnar, O.M. Izums'ka, O.M. Mynak

Little information is available in the international scientific or medical literature about hepatitis C virus (HCV) and Epstein-Barr virus (EBV) interaction. To delineate the morphologic features in the liver we studied biopsy specimens from 17 patients with chronic hepatitis C (six of them were HCV- EBV- coinfectd). The histological features of the HCV- EBV- coinfectd patients showed significantly more severe inflammatory cell infiltration in the periportal, parenchymal, and portal areas, lymphoid reaction in the portal area and irregular regeneration of hepatocytes

*Keywords:* mixt-hepatitis, chronic hepatitis C, Epstein-Barr virus infection.

**Актуальність проблеми.** Зростання поширеності гепатотропних вірусів і, відповідно, збільшення рівня захворюваності на хронічні вірусні гепатити у всьому світі спонукає до поглибленого вивчення механізмів хронізації та прогресивного перебігу захворювання з метою розробки нових ефективних засобів лікування та профілактики.

За даними літератури, хронічні гепатити, зумовлені мікст-інфекцією, діагностуються майже у 15% хворих з хронічними дифузними ураженнями печінки. Етіологічним чинником мікст-форм хронічних вірусних гепатитів переважно є вірус гепатиту С (ВГС) [1]. У науковій літературі з'явилися повідомлення про виявлення вірусу Епштейна-Барр (ЕБВ) у гепатобіоптатах 37% хворих з гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК), асоційованою з ВГС [2]. Висловлюється думка, що саме ЕБВ сприяє розвитку ГЦК у хворих з хронічним гепатитом С (ХГС) [2,3]. Сьогодні обговорюється можливість посилення реплікації ВГС ядерним антигеном 1 вірусу Епштейна-Барр (ЕВНА1) [4]. Безумовно, у разі мікст-інфекції ХГС, поєднаному з хронічною активною Епштейна-Барр вірусною (ХАЕБВ-інфекція), патогенез ушкодження печінки має свої особливості, що потребують вивчення.

**Мета дослідження:** дослідити морфологічні зміни в печінці у хворих на ХГС, поєднаний з ХАЕБВ-інфекцією.

**Матеріал та методи дослідження.** Для реалізації поставленої мети обстежили 17 хворих на ХГС 1 в гено-

типу, з яких у 11 осіб ХГС діагностований як моноінфекція (І група), а у 6 – ХГС поєднаний з ХАЕБВ-інфекцією (ІІ група). Вік обстежених від 25 до 56 років (чоловіків – 13, жінок – 4). Тривалість хвороби – від 1 до 10 років.

ХГС та ХАЕБВ-інфекцію діагностували на підставі комплексу анамнестичних, клінічних, біохімічних, серологічних, молекулярно-біологічних показників [5], з обов'язковим виключенням інфікування іншими гепатотропними вірусами. Групи зіставлення були рівноцінні по статі, віку та тривалості захворювання.

Усім хворим зроблена пункційна біопсія печінки. Для гістологічного дослідження біоптати обробляли за загальноприйнятими методиками із забарвленням гематоксилін-еозином та пікрофуксином за методом Ван-Гізона [6]. РНК ВГС та ДНК ЕБВ у тканині печінки визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Морфологічні дослідження проводили за протоколом, в якому враховували всі параметри змін гепатоцитів, визначали індекс гістологічної активності (ІГА) та гістологічний індекс склерозу (ІС) [7]. Результати оцінювали у балах: 0 – змін не виявлено, 1 бал – у полі зору 30% змінених гепатоцитів, 2 бали – до 50%, 3 бали – більше 50%. Стан зірчастих клітин, а також проліферацію дуктул оцінювали аналогічно.

Зміни простору Діссе характеризували такими показниками: наявність розширеного простору без накопичення аморфного пластинчатого матриксу – 0 балів, накопичення

аморфного пластинчатого матриксу – 1 бал, накопичення без періодичності (4-12 нм) – 2 бали, наявність тонких колагенових фібрил (14-30 нм) – 3 бали, поява фібрил без чіткої періодичності – 4 бали, наявність зрілих колагенових фібрил (90-150 нм) – 5-6 балів та поява колагенових фібрил з чіткою періодичністю – 7 балів.

Запальну інфільтрацію портальних трактів визначали за шестибальною системою: 0 – інфільтрація відсутня, 1 бал – інфільтрація менша 1/3 портальних трактів, 2 – більша 1/3 портальних трактів, 3 – виражена інфільтрація всього портального тракту, 4-5 – наявність лімфоїдного фолікула у портальних трактах або всередині часток.

ІГА оцінювали за системою METAVIR з урахуванням наявності східчастих, лобулярних некрозів. Оцінювали ступінь склерозу за METAVIR (1996): 0 – фіброз відсутній; 1 бал – розширення портальних трактів без септ; 2 – розширення портальних трактів з поодинокими септами; 3 – численні септи без цирозу; 4 – цироз. За V. Desmet (1994): 0 балів – склероз відсутній; 1 бал – портальний і перипортальний склероз (оцінюється як слабкий); 2 – портальні септи (помірний склероз); 3 – портоцентральні септи (важкий склероз); 4 – монолобулярний, мультилобулярний, змішаний мономультилобулярний цироз.

Зміни у печінці, представлені у балах, мали дискретний характер розподілу. Тому для оцінки результатів дослідження застосовували непараметричні методи аналізу – критерій Манна-Уїтні [8]. Відмінності вважали

вірогідними при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та обговорення.** Для морфологічної верифікації гепатиту використовували загальноприйняті критерії: наявність ушкоджень гепатоцитів, жирової та гідропічної дистрофії, ацидофільних тілець Каунсільмена, гетерогенності гепатоцитів, активацію синусоїдальних клітин, показники ІГА та ГІС.

Встановлено, що у переважній більшості пацієнтів I групи (63,6%) некротичні зміни у печінці характеризувалися східчастим некрозом різної глибини деструкції; у частини з утворенням апоптичних тілець Каунсільмена. Такі зміни, зазвичай, описують як апонекротичні [9].

Поодинокі тільця Каунсільмена (1 бал) були у всіх хворих на ХГС. Крупно- та дрібнокрапельна вогнищева жирова дистрофія гепатоцитів (її вважають наслідком прямої цитопатичної дії ВГС [1], в основі розвитку якої лежить дезорганізація ферментативних процесів у цитоплазмі гепатоцитів з порушенням синтезу апопротеїну [10]), в обстежених I-ої групи характеризувалася мінімальною (18,2%) або помірною (9,1%) вираженістю.

Гідропічна дистрофія, яку розглядають як вогнищевий колікваційний некроз, що виникає внаслідок порушення водно-електролітного обміну [6], виявлялася у 90,9% хворих I-ої групи, у цитоплазмі гепатоцитів були дрібні вакуолі. У більшості встановлена гетерогенність гепатоцитів: двоядерність (72,7%), збільшення розмірів ядра та розширення ядерної мембрани (81,8%).

Зірчасті клітини печінки (Іто, ліпоцити, перисинусоїдальні) є основними фіброгенними. Їх активація та проліферація – провідний механізм фіброгенезу, який триває безперервно і викликає прогресуючі зміни клітин та деградацію нормального позаклітинного матриксу з накопиченням фібрилярного або рубцевого матеріалу у просторі Діссе. Ці процеси різного ступеня інтенсивності були у 90,9% хворих I-ої групи.

Типова для ХГС лімфоцитарна інфільтрація була у всіх обстежених з I-ої групи. У 54,5% хворих вона мала слабкий ступінь з ІГА в 1 бал, у 27,2% – помірний (ІГА – 2 бали) та у 18,2% – виражений з утворенням лімфоїдних скупчень за типом фолікулів (ІГА – 3-4 бали).

Склеротичні зміни були у всіх хворих на ХГС. Так, у 54,5% обстежених з I-ої групи спостерігався слабкий склероз порталних трактів, у 45,5% – помірний з формуванням портопортальних септ. У 63,6% хворих мала місце капіляризація синусоїдів, ущільнення або склероз дуктул та стінок центральної вени.

Отже, ХГС-моноінфекція має такі патогномонічні морфологічні критерії: апонекротичні та структурні зміни гепатоцитів, жирова та гідропічна дистрофія, лімфоцитарна інфільтрація різної локалізації з утворенням скупчень за типом лімфоїдних фолікулів, активація та проліферація синусоїдальних клітин; проліферація, склероз та деструкція дуктул.

Морфологічні зміни у печінці хворих з мікст-патологією (II-а група) також мали чіткі ознаки ХГС. Так, схід-

часті некрози гепатоцитів виявлені у 66,7% хворих, тільця Каунсільмена у великій кількості (2–3 бали) мала третина хворих (33,3%), що свідчить про інтенсивніші, порівняно з I-ою групою, апонекротичні зміни. У всіх хворих II групи, аналогічно першій, були дистрофічні зміни гепатоцитів, які також характеризувалися жировою (1 бал – 100%) та гідропічною дистрофією (1 бал – 33,3%, 2-3 бали – 66,7%). У всіх гепатобіоптатах хворих (100%) з мікст-інфекцією виявлялася гетерогенність гепатоцитів – двоядерність та збільшення ядра, що вважається компенсаторно-регенеративною ознакою [6]. Проте, сьогодні висловлюється думка про роль ЕБВ у посиленні проліферації, стимуляції бластогенезу та трансформації клітин, отриманих від ВГС-позитивних пацієнтів [3].

Внутрішньочасточкова запальна інфільтрація, яку вважають характерною для ХГС [1], наявна у всіх хворих II-ої групи (100%). ІГА в 1 та 2 бали мали по 33,3% хворих, ще у третини запальна інфільтрація розцінена як виражена, з утворенням лімфоїдних скупчень за типом фолікулів (ІГА 3–4 бали). Наслідки активного внутрішньочасточкового запалення у вигляді невеликих ділянок зрілої фіброзної тканини з залишковою інфільтрацією є у всіх обстежених II групи. Лімфоїдно-макрофагальні накопичення поєднувалися в них з активацією і проліферацією синусоїдальних клітин та лімфоцитозом у просвіті синусоїдів (у 33,3% хворих оцінені в 2–3 бали).

Склеротичні зміни різного ступеня інтенсивності властиві всім хворим II-ої групи. Так, мінімальні, помірні та

важкі склеротичні зміни у гепатобіоптатах осіб з мікст-патологією діагностували з однаковою частотою – 33,3%. Характерне формування порто-портальних та порто-центральных септ, перихолангіальний склероз, виражена проліферація дуктул та капіляризація синусоїди (виявлені у 66,7% хворих).

Отже, отримані дані свідчать що морфологічні зміни в печінці хворих

з мікст-інфекцією типові для ХГС, але за ступенем вираженості окремих проявів – запальна інфільтрація, апонекротичні зміни, гетерогенність гепатоцитів – вони відрізняються від моноінфекції. Порівняльний аналіз морфологічних змін у гепатобіоптатах від хворих на ХГС та мікст-інфекцію (ХГС+ХАЕБВ) підтвердив цей висновок (табл.1).

Таблиця 1.

**Показники бальної оцінки основних морфологічних змін у хворих на ХГС та ХГС+ХАЕБВ-інфекції ( $x \pm \sigma$ )**

Параметр	ХГС	ХГС+ХАЕБВ	p
Некрози гепатоцитів	0,5 ±0,5	1,0 ±0,0	<0,05
Гепатоцити двоядерні	0,5 ±0,5	1,6 ± 0,4	<0,05
Гепатоцити зі збільшеним ядром	0,6 ±0,4	1,0 ±0,8	>0,05
Дистрофія жирова	0,5 ±0,5	0,3 ±0,4	>0,05
Дистрофія гідропічна	1,5 ±0,9	1,3 ±0,4	>0,05
Тільця Каунсільмена	1,0 ±0	1,3 ±0,4	>0,05
Активация синусоїдних клітин	1,0 ±0,5	1,3 ±0,4	>0,05
Проліферація синусоїдних клітин	1,0 ±0,5	1,3 ±0,4	>0,05
Проліферація дуктул	1,0 ±0,5	1,3 ±0,4	>0,05
Зміни простору Діссе	1,3±0,7	1,6 ±0,4	>0,05
ПА	1,0 ±0	2,6 ±1,2	<0,05
ПІС	1,6 ± 0,4	2,0 ±0,8	>0,05

Як видно з табл. 1, вираженість порталних та інтралобулярних некрозів, інтенсивність структурних змін гепатоцитів та лімфоцитарної інфільтрації у хворих на ХГС і ХГС+ХАЕБВ вірогідно відрізняються.

ХГС, поєднаний з ХАЕБВ-інфекцією, характеризується інтенсивнішими апонекротичними та запальними змінами, гетерогенністю гепатоцитів, що обумовлює необхідність подальшого вивчення патогенезу цієї патології.

Література

1. Филимонов П.Н., Гаврилова Н.И., Ольховикова Е.А. и др. Сравнительная морфология хронического сочетанного вирусного гепатита В+С и моногепатитов В и С у детей // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 2. – С. 54–61.
2. Wei Li, Bao-An Wu, Yong-Ming Zen et al. Epstein-Barr virus in hepatocellular carcinogenesis // World J Gastroenterol. – 2004. –10 (23). P. 3409–3413.
3. Ji Lin Cheng, Bao Ling Liu, Yi Zhang et al. Hepatitis C virus in human B lymphocytes transformed by Epstein-Barr virus in vitro by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction // World J Gastroenterol.– 2001.– 7(3).–370 – 375.
4. Sugawara Y, Makuuchi M, Kato N, Shimotohno K, Takada K. Enhancement of hepatitis C virus replication by Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen 1// EMBO J. – 1999. – Vol.18, №. 20. – P. 5755–5760.
5. Возіанова Ж.І. Інфекційні та паразитарні хвороби: В 3 т. – К.: Здоров'я, 2001.
6. Логвинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. – М.: Медицина, 1985. – С. 240
7. Лукьянова Е.Н., Задорожная Т.Д. Сравнительная морфологическая характеристика биоптатов печени у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С // Журн. Доктор. – 2002. – № 3. – С. 75–78.
8. Справочник по прикладной статистике: В 2 т. /Под ред. Э. Ллойда, У. Ледермана. – М.: Финансы и статистика, 1989.
9. Лук'янова О.М., Березенко В.С., Задорожна Т.Д. Морфологічні, ультраструктурні та імуногістохімічні особливості апонекрозу і апоптозу в гепатоцитах при хронічних вірусних гепатитах у дітей // Перинатологія і педіатрія. – 2006. – № 2 (26). – С. 59–63
10. Лук'янова О.М., Задорожна Т.Д., Денисова М.Ф. Клініко-морфологічні особливості склерогенезу печінки у дітей, хворих на хронічні гепатити // Журн. АМН України. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 72–81.



УДК 616.36-002.12:578.891]-085.244

**ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ УРСОЛІЗИН В  
ПАТОГЕНЕТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ**

О.В. Рябоконт

Запорізький державний медичний університет

*Ключові слова:* урсолізин, вірусні гепатити, патогенетична терапія.

**Опыт применения препарата урсолизин в патогенетической терапии  
вирусных гепатитов**

О.В. Рябоконт

В статье представлены результаты применения препарата урсолизин в патогенетической терапии вирусных гепатитов.

*Ключевые слова:* урсолизин, вирусные гепатиты, патогенетическая терапия.

**Experience of application of ursolizin in pathogenic therapy of viral hepatitis**

O.V. Ryabokon'

The results of application of ursolizin in pathogenic therapy of viral hepatitis are presented in the article.

*Keywords:* ursolizin, viral hepatitis, pathogenic therapy.

**Вступ.** Вірусні гепатити є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини, що пов'язано з їх поширеністю та частою хронізацією з подальшим розвитком цирозу печінки [1]. Одним із напрямків лікування вірусних гепатитів, що дозволяє впливати на основні ланки патогенезу цих захворювань, є застосування гепатопротекторів. Особливу увагу лікарів привертає урсодезоксихолева кислота (УДХК), широкий спектр застосування якої базується на багатогранності її дії.

УДХК – це нетоксична жовчна кислота, яка утворюється ендогенним шляхом. Синтезується в печінці з 7-кетолітохолевої кислоти – продукту бактеріального окислювання хенодеоксихолевої кислоти. УДХК більш полярна й гідрофільна, ніж інші жовчні кислоти. Ця властивість препарату виключає утворення токсичних, для клітин печінки, міцел. Доведено, що у разі призначення УДХК у дозі 10-15 мг/кг/добу вміст токсичних жовчних кислот знижується, і УДХК стає основним

компонентом жовчі [2].

Широкий спектр показів для застосування УДХК ґрунтується на її гепатопротективних, літолітичних, гіпохолестеринових, антихолестатичних, антиапоптотичних, антифібротичних, антиоксидантних властивостях [3–7]. До того ж, УДХК діє як імуномодулятор: знижує синтез імунокомпетентного IgM, експресію антигенів і комплексу гістосумісності на гепатоцитах і холангіоцитах, сприяє послабленню імунопатологічних реакцій.

У 2008 році на фармацевтичному ринку України з'явився препарат УДХК – урсолізін (виробник Magis Farmaceutici S.p.A., Італія, субстанція фірми Erregierre S.p.A., Італія), випускається в капсулах по 150 мг або 300 мг УДХК (реєстраційне посвідчення № UA/8078/01/01 та № UA/8078/01/02). Для лікування хронічних гепатитів, гострих вірусних гепатитів, які супроводжуються синдромом холестази, звичайна доза препарату становить 10 мг/кг маси тіла щоденно. У цих випадках тривалість лікування може бути необмеженою і визначається індивідуально.

**Матеріал дослідження.** Вивчено ефективність урсолізіну в лікуванні 15 хворих на гострі вірусні гепатити з вираженим холестатичним компонентом (4 хворих на гепатит А і 11 хворих на гострий гепатит В) та 18 хворих на хронічні вірусні гепатити (16 хворих на хронічний гепатит С і 2 пацієнти з хронічним гепатитом В).

**Результати дослідження.** Згідно нашого досвіду, у хворих на гострі вірусні гепатити з вираженим холестатичним компонентом призначення урсолізіну сприяло позитивному клініко-біохімічному ефекту лікування. У пацієнтів, до комплексного лікування яких увійшов препарат урсолізін, в середньому на  $5,1 \pm 1,1$  днів швидше припинялось свербіння шкіри ( $P < 0,05$ ), через 14 днів лікування вміст білірубіну в сироватці хворих був значно нижчим, ніж у пацієнтів не лікованих препаратом УДХК.

На зменшення інтенсивності внутрішньопечінкового холестази вказувало суттєве зниження активності лужної фосфатази у сироватці крові вже через 2 тижні лікування урсолізином, а наприкінці четвертого тижня лікування у більшості пацієнтів (86,7%) цей показник нормалізувався, на відміну від хворих, які не лікувалися урсолізином. Вже на четвертому тижні лікування урсолізином активність сироваткової аланінамінотрансферази була вірогідно нижчою ( $P < 0,01$ ), ніж у групі зіставлення (табл. 1).

У хворих на хронічні вірусні гепатити призначення урсолізіну сприяло припиненню диспепсичного синдрому, а також швидшому зниженню активності сироваткової АЛТ, порівняно із пацієнтами, які не отримали такого лікування. Через 1 місяць лікування урсолізином у 22,2% хворих встановлена нормалізація активності АЛТ, інших – зниження активності ферменту в сироватці крові (рис.).

Таблиця 1.

**Динаміка біохімічних параметрів у хворих на гострі вірусні гепатити із холестатичним компонентом на тлі лікування урсолізином (M±m)**

Показник	Хворі, які лікувалися урсолізином (n=15)	Хворі, які отримали лише базисну терапію (n=20)
До лікування урсолізином		
Загальний білірубін, мкмоль/л	138,9±5,4	142,5±4,9
Прямий білірубін, мкмоль/л	96,5±3,8	101,3±4,1
Активність АлАТ, ммоль/год.л	6,6±1,2	6,2±1,4
Активність лужної фосфатази, ум.од.	6737,5±108,7	6598,7±110,8
Через 2 тижні лікування		
Загальний білірубін, мкмоль/л	74,1±4,8	96,8±5,1 *
Прямий білірубін, мкмоль/л	44,1±3,2	59,3±3,9 *
Активність АлАТ, ммоль/год.л	4,2±0,9	5,4±1,1
Активність лужної фосфатази, ум.од.	2915,1±99,7	4042,3±103,1 *
Через 1 місяць лікування		
Загальний білірубін, мкмоль/л	30,6±3,4	46,1±5,1 *
Прямий білірубін, мкмоль/л	16,8±2,8	24,7±3,2
Активність АлАТ, ммоль/год.л	1,4±0,4	2,8±0,5 *
Активність лужної фосфатази, ум.од.	2301,4±86,1	3109,4±90,7 *

Примітка: \* – різниця вірогідна порівняно з групою хворих, лікованих урсолізином.

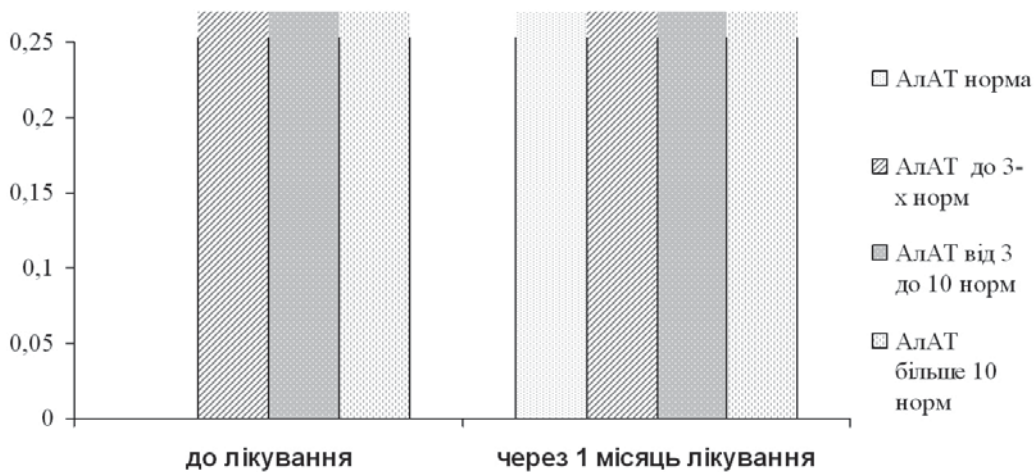


Рисунок. Динаміка проявів цитолітичного синдрому у хворих на хронічні вірусні гепатити на тлі лікування урсолізином.

Терапія урсолізином протягом 3-х місяців не призводила до негативних побічних ефектів

**Висновки:**

Ефективність та добра переносимість урсолізину дозволяють широко використовувати препарат при ліку-

ванні різних захворювань печінки. Застосування урсолізину в комплексному лікуванні хворих на гострі вірусні гепатити з вираженим холестазом та хронічні вірусні гепатити сприяє вираженій позитивній клініко-біохімічній динаміці захворювання.

**Література**

1. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч. Хронічні вірусні гепатити // Журнал практичного лікаря. – 2002. – № 6. – С. 7 – 14.
2. Beuers U., Bilzer M., Chittattu A. et al. Tauroursodeoxycholic acid inserts the apical conjugate export pump, Mrp2, into canalicular membranes and stimulates organic anion secretion by protein kinase C-dependent mechanisms in cholestatic rat liver // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. – P. 1206-1216.
3. Рейзис А.Р., Матанина Н.В. и др. Применение препаратов урсодеоксихолевой кислоты в лечении острых и хронических вирусных гепатитов // Информационное письмо. – Москва, 2006. – С. 20.
4. Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid "mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders" // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 35. – P. 134-146.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар. Медицина, 1999. – 864 с.
6. Pares A., Caballeria L., Rodes J. et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis // Hepatology. – 2002. – Vol. 34. – P. 1432-1439.
7. Alpini G., Baiochi L., Glaser S. et al. Ursodeoxycholate and tauroursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats though activation of PKC alpha // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 1041-1052.
8. Corpechot C., Carrat F., Bonnand A.M. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 1196-1199.

## ЗАСТОСУВАННЯ АВТОКЛІТИН ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

В.Д. Чорномиз, В.В. Скиба, А.В. Іванько

Медичний інститут УАМН, Київ

*Ключові слова:* цитотерапія, лікування цирозу печінки, автоклітини.

### Применение заместительной терапии автоклетками при циррозе печени

В.Д. Черномиз, В.В. Скиба, А.В. Іванько

В статті приведені результати застосування автокліток для лікування хворих з циррозом печінки.

*Ключевые слова:* цитотерапия, лечение цирроза печени, аутоклетки.

### Application of cytotherapy by autocytes at cirrhosis of liver

V.D. Chernomyz, V.V. Skyba, A.V. Ivan'ko

The results of application of autocytes for treatment of patients with a cirrhosis of liver are presented in the article.

*Keywords:* cytotherapy, treatment of cirrhosis of liver, autocytes.

З кожним роком кількість пацієнтів з циррозом печінки зростає [1]. Основною причиною виникнення цирозу печінки в світі є хронічний гепатит С [2]. Зловживання алкоголем вважається ведучим фактором в прогресуванні захворювання [3].

Сьогодні у світі більше ніж 300 млн. людей хворих на вірусний гепатит. Припускається, що з 2010 по 2019 рр. приблизно 170 тис. з них може загинути [4]. На думку деяких авторів [5] застосування медикаментозної терапії, в тому числі глюкокортикоїдів, цитостатиків, при цирозі печінки не покращує гістологічну картину пе-

чінки й не призводить до збільшення тривалості життя. Застосування екстракту селезінки, печінки, ембріональних кріоконсервованих клітин при цирозі печінки в експериментальних моделях і в клініці приводить до зменшення фіброзу в паренхімі, появи клітинної та тканинної регенерації печінки [6,7].

Становить інтерес і є актуальним застосування замісної терапії автоклітинами при цирозі печінки. Ціллю роботи було покращення якості лікування хворих на цироз печінки.

#### Матеріал та методи дослідження.

З 2001 по 2006 рр. в клініці ефе-

рентної терапії м. Києва під спостереженням знаходилися 22 пацієнти з цирозом печінки після замісної терапії автоклітинами (І група). Серед них 8 пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом: 2 – з гепатитом В, 6 – гепатитом С. У 14 пацієнтів цироз печінки був токсичного генезу (алкогольний, медикаментозний). Мужчин було 15, жінок – 7. Вік пацієнтів від 32 до 67 років. Контрольну групу становили 42 пацієнти (ІІ група) з цирозом печінки в стадії суб- та декомпенсації, які лікувалися без застосування замісної терапії автоклітинами. Всім пацієнтам проводилася дезінтоксикаційна, інфузійна, спазмолітична терапія; застосовувалися гепатопротектори. На етапі підготовки до замісної терапії автоклітинами пацієнтам в умовах вірусної агресії проводився курс інтенсивної противірусної терапії. Автотрансплантацію клітин проводили лише за умови стабільної елімінації вірусу С (більше року тест RNA HCV від'ємний).

Стернальна пункція з забором

автоклітин та їх культивування, стимуляція росту клітин та гістологічні дослідження взятого матеріалу виконувалися в умовах лабораторії Інституту фізіології ім. А.А. Богомольця НАН України. Інфузія культивованих клітин і подальше клінічне спостереження проводилося у клініці еферентної терапії м. Києва. Ефективність замісної терапії автоклітинами оцінювали за суб'єктивними даними (зникнення болю, свербіння шкіри, зменшення жовтяниці, асцити, слабкості), та лабораторними показниками цитолізу – АЛТ, АСТ. Враховували також активність лужної фосфатази, ГГТП, результати інструментального обстеження (УЗД, комп'ютерна томографія, доплерографія печінки); та цитологічного дослідження препаратів печінки.

**Результати дослідження.** Під час першого місяця лікування у пацієнтів І групи (порівняно з ІІ) швидше зникали свербіж, біль, відчуття "важкості" у правому підбер'ї (табл 1).

Таблиця 1.

**Клінічні ознаки у пацієнтів із застосуванням замісної терапії автоклітинами**

Ознаки	Час спостереження					
	І – група, n- 22			ІІ – група, n – 42		
	3-5 доба	10-14 доба	21 доба	3-5 доба	10-14 доба	21 доба
Біль, тяжкість у правому підбер'ї	10	-	-	34	15	3
Жовтяниця	9	-	-	24	11	5
Свербіння шкіри	4	-	-	21	7	-
Слабкість	5	2	0	36	19	8

Як видно із табл. 2. зміни біохімічних показників у пацієнтів І групи значно швидше наближались до нор-

ми (порівняно з показниками ІІ групи;  $p < 0,05$ ).

Таблиця 2.

**Зміни лабораторних показників у пацієнтів із застосуванням замісної терапії автоклітинами.**

Показники	Час спостереження					
	I – група, n- 22			II – група, n – 42		
	3-5 доба	10-14 доба	21 доба	3-5 доба	10-14 доба	21 доба
АЛТ, од/л (N<40 од/л)	112,7±7,1	83,4±6,7	52,7±5,3	189,6±9,8	106,5±7,1	94,2±6,9
АСТ, од/л (N<40 од/л)	116,6±7,4	88,5±6,9	51,1±5,1	112,1±11,2	128,3±8,7	101,33,1
Білірубін, мкмоль/л, (N-3,4-17,1 мкмоль/л)	76,2± 5,7	41,6±3,3	19,1±2,4	87,3±6,8	61,44,5	38,9±3,1
ЛФ, од/л (N<270 од/л)	645,1±13,2	432,5±11,4	285,3±8,7	829,7±15,1	546,5±12,6	473,2±9,3
ГГТП од/л (N- 60 од/л)	357,5±8,3	182,6±6,7	82,1±3,1	471,8±9,8	28,4±7,4	162,7±5,8
Тимолова проба, од/л (N<4 од/л)	6,6±0,08	4,2±0,05	3,2±0,03	74±0,09	6,3±0,07	4,1±0,04

Приінструментальних дослідженнях до 21 доби серед хворих I групи покращення кровотоку відзначалося у 18 (81,8%) пацієнтів, серед II групи – 19 (45,2%). За даними комп'ютерної томографії та УЗД до 21 доби розміри печінки наближалися до нормальних у 15 (68,1%) пацієнтів I групи, та у 20 (47,6%) з II-ої групи.

### Висновки

1. Застосування автоклітин для замісної терапії хворих на цироз печінки дозволяє швидше покращити суб'єктивні відчуття пацієнтів.

2. Замісна терапія автоклітинами призводить до швидшої нормалізації розмірів печінки та лабораторних показників.

### Література

1. Curry M.P. Hepatitis B and C viruses in liver transplantations / M.P. Curry // Transplantation. – 2004. – Vol. 27, № 7. – P. 955-963
2. Guido M. Histology predict cirrhotic evolution of post transplant hepatitis C / M. Guido, S. Fagiuoli, G. Tessari et al // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 697-700.
3. Niederau C. Prognosis of chronic hepatitis: results of a large, prospective cohort study / C. Niederau, S. Lange, T. Heitges et al // Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 1687-1695.
4. Козлова А.В., Андрейцева О.И., Гуляев В.А., Чжао А.В. Трансплантация печени и инфекция // Гепатология. – 2006. – № 3. – С. 4-12.
5. Голованова Е.В. Лечение первичного билиарного цирроза с позиций доказательной медицины // Гепатология. – 2006. – № 3. – С. 43-49.
6. Ковалев Г.А., Черкашина Д.В., Рязанцев В.В., Петренко А.Ю. Влияние внутривенного введения криоконсервированных эмбриональных клеток на прооксидантно-антиоксидантное состояние печени крыс при алкогольном поражении // Проблемы криобиологии. – 2005. – Т. 15, № 3. – С. 418-421.
7. Гальченко С.Є. Екстракти криоконсервованих фрагментів ксеноорганів: одержання та біологічна дія // Проблемы криобиологии. – 2005. – Т. 15, № 3. – С. 403-406.

## НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

### СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО СПЕЦИФІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ГЕПАТИТУ В

Б.А. Герасун, О.Б. Ворожбит, Р.Ю. Грицко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

*Ключові слова:* специфічна діагностика, маркери гепатиту В.

Специфічна діагностика гепатиту В (ГВ) побудована на визначенні у крові хворого маркерів інфекції (табл.). Маркерами HBV-інфекції є антигени вірусу та антитіла до них. Сьогодні до маркерів відносять і HBV DNA. Розглянемо типову динаміку маркерів гострого гепатиту В (таблиця).

Першим діагностичним маркером гепатиту В є **HBsAg** – з'являється у крові хворого в інкубаційному періоді, найбільша його концентрація виявляється у першій декаді хвороби. Тривалість персистенції індивідуальна, у частини хворих антиген щезає швидко, вже в період розпалу хвороби. У таких випадках важливе діагностичне значення надається антитілам до HBsAg.

*Тривала персистенція HBsAg (понад шість місяців) є ознакою хронічного гепатиту В (ХГВ).* У частини хворих на ХГВ з персистенцією HBsAg не вдається виявити у крові HBV DNA. Такий тип інфекційного процесу відносять до інтегративного. Саме це малося на увазі в таблиці 1, де сказано, що присутність у крові HBsAg вказує лише на "можливу наявність вірусу". Йдеться про те, що в таких хворих можуть бути відсутніми ознаки реплікації. Проте відомо, що у хворих на ХГВ з відсутністю в крові HBV DNA її час-

то виявляють у вигляді інтегрованої до геному гепатоцита. Враховуючи, що сьогодні нема методів усунення інтегрованої вірусної ДНК [1], таким хворим протівірусна терапія не проводиться [2]. Отже, для визначення типу інфекційного процесу хворі з персистенцією HBsAg підлягають обстеженню на HBeAg та HBV DNA (бажано робити обидва ці тести, бо у разі відсутності e-антигену в хворого з реплікацією HBV DNA лікар отримує додаткову важливу інформацію).

**Anti-HBc IgM** з'являються в крові на першому-другому тижні хвороби, є практично у всіх хворих на гострий гепатит В (ГГВ). Розглядаються як маркер ГГВ. Аналізуючи значення цього маркера інфекції, треба враховувати, що персистенція anti-HBc IgM у реконвалесцентів може затягуватися на тривалий час (до року і навіть довше), до того ж у незначній концентрації антитіла можуть з'являтися й у хворих на ХГВ. Тому для ГГВ діагностичне значення має лише висока концентрація anti-HBc IgM або відсутність anti-HBc IgG. Отже, висока концентрація anti-HBc IgM – надійніший критерій ГГВ, anti-HBc IgM можуть бути його єдиним маркером.

Деякі лабораторії видають результати аналізів, у яких не вказані кіль-



## Серологічні маркери нв-вірусної інфекції

Маркер	Характеристика
HBsAg	Поверхневий антиген вірусу гепатиту В (застаріла назва – австралійський антиген). Представлений поверхневою оболонкою вірусу та дефектними вірусними частинками. При гострому гепатиті HBsAg з'являється у крові вже в інкубаційному періоді. При ХГВ вказує на можливу наявність вірусу в організмі. Існує 4 субтипи HBsAg, але в діагностичних тест-системах вони реагують з anti-HBs за рахунок спільної для всіх субтипів а-детермінанти.
anti-HBs	Зазвичай, з'являються у реконвалесценції гострого гепатиту В, тому свідчать про раніше перенесену інфекцію. Визначаються для оцінки ефективності профілактичної вакцинації.
HBcAg	Ядерний антиген HBV – білок нуклеокапсиду, у вільному стані в крові відсутній. Виявлення можливе лише після обробки частинок Дейна детергентом. Розроблені діагностичні системи для виявлення HBcAg методами РІФ та ІФА; свідчить про присутність вірусу в організмі.
anti-HBc Ig M	Типові для гострого гепатиту В, можуть бути його єдиним маркером; при хронічному гепатиті – вказують на активність процесу, концентрація мала.
anti-HBc IgG	Типові для хронічного гепатиту В. У разі відсутності HBsAg, зазвичай, мають анамнестичне значення, але у частини таких пацієнтів у сироватці крові наявна HBV DNA.
HBeAg	Розглядався як похідне HBcAg (білок нуклеокапсиду), за сучасними даними до складу капсиду не входить. Так само, як і HBcAg, є продуктом соге гена HBV. Існує у вигляді зв'язаного та у вільному вигляді в крові. Маркер реплікації. Відсутність HBeAg не виключає реплікації, бо квазівид HBV з мутацією в ділянці pre-соге зони соге-гена втрачає здатність до синтезу HBeAg. Хворі з HBeAg є активним джерелом інфекції. Має прогностичне значення: 1) затримка елімінації HBeAg при гострому гепатиті вказує на високу ймовірність хронізації; 2) персистенція HBeAg у вагітних жінок свідчить про високий ризик перинатальної передачі HBV (до 90%).
anti-HBe	Інверсія HBeAg на anti-HBe у процесі хвороби (зокрема, в наслідок проти-вірусної терапії) розглядається як позитивна ознака. Але це не стосується соге-мутантів HBV. Наявність anti-HBe та HBV DNA, при відсутності HBeAg, з високою ймовірністю вказує на мутацію HBV – повинно враховуватись при лікуванні ХГВ.
HBV DNA	Свідчить про реплікацію HBV. Використовують для обстеження хворих на ХГВ з відсутністю HBeAg; виявляють також у частини пацієнтів з відсутністю HBsAg (мутація S-гена). Основний маркер реплікації HBV.

кісні показники дослідження – лікар позбавлений можливості оцінити вміст anti-HBc IgM. Тому доцільно вимагати, щоб у результатах дослідження була вказана оптична щільність дослідного і контрольного взірців.

**Anti-HBc IgG**, зазвичай, з'являються у крові через 2-3 місяці від початку хвороби. Наявність їх у ранні термі-

ни хвороби, за відсутності або низької концентрації anti-HBc IgM, розглядається як ознака ХГВ. Таке може спостерігатися у разі загострення до того недиагностованого (латентного) ХГВ (рис. 1). Виявлення антитіл до ядерного антигена вірусу має важливе значення для розмежування ГГВ та ХГВ

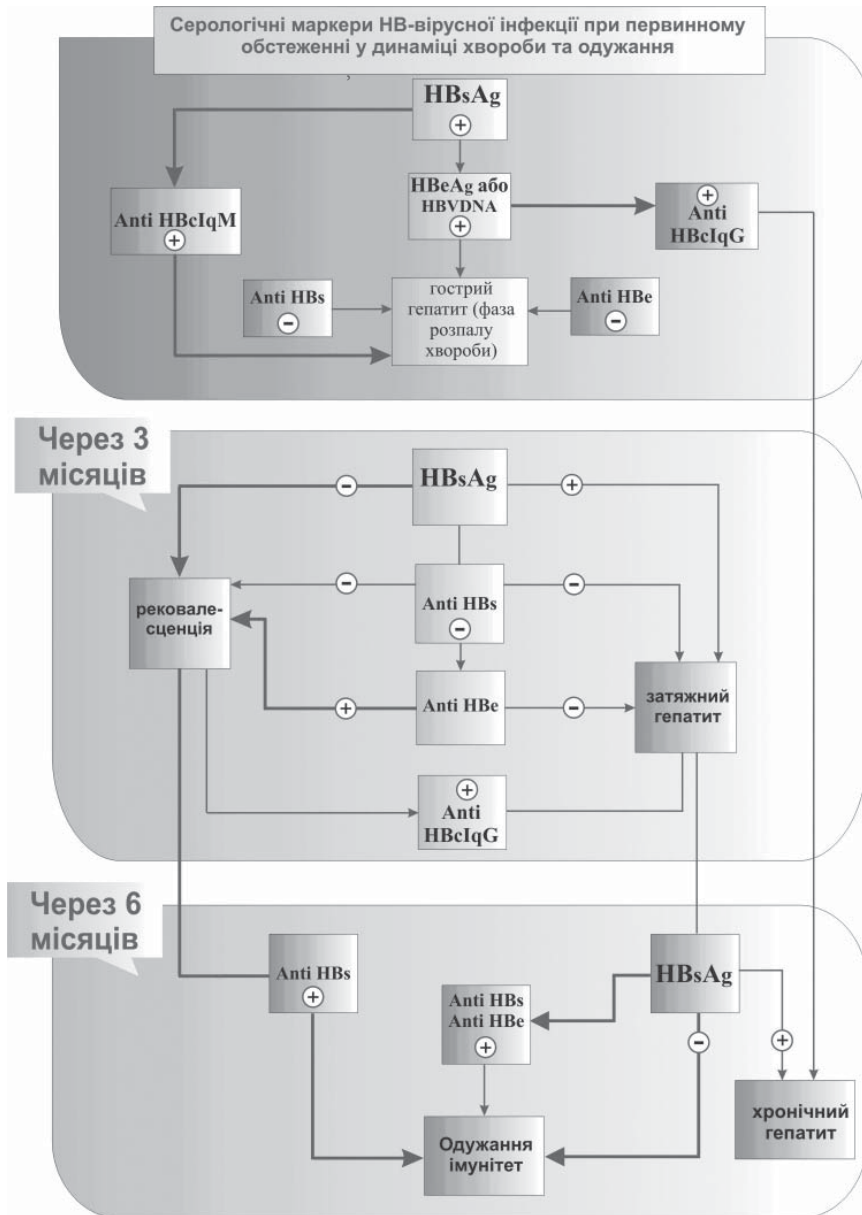


Рисунок 1

**HBeAg** та **anti-HBe** при гострому гепатиті В особливого діагностичного значення не мають: у хворих із е-антигенемією наявний HBsAg, що появляється раніше і персистує довше. Проте, цей антиген має прогностичне значення – його тривала персистенція вказує на реальну загрозу хронізації.

Наявність HBeAg у крові хворого на ХГВ є показником реплікації HBV і повинна враховуватись як один з показів для противірусної терапії.

Розглядаючи діагностичне значення HBeAg для діагностики ХГВ варто згадати деякі історичні аспекти проблеми. Протягом тривалого часу класифікація клінічних форм ХГВ ґрунтувалася на морфологічних показниках активності патологічного процесу. Відповідно до гістологічних змін, ХГВ поділяли на хронічний персистуючий, хронічний активний та лобулярний. З прогресом у вивченні етіології гепатиту В стало зрозумілим, що визначальною у розвитку хвороби є активність інфекційного процесу. Всесвітня асоціація з вивчення печінки у 1988 році та Європейський (1988) і Всесвітній (1994) конгреси гастроентерологів звернули увагу на пріоритетне значення етіології для визначення активності інфекційного процесу, зокрема, як показу для противірусної терапії. Новими рекомендаціями за типом репродукції HBV стали виділяти дві форми ХГВ: реплікативну та інтегративну. Показником високої реплікативної активності вважалась наявність HBeAg. ХГВ з HBeAg у сироватці крові (реплікативна форма інфекційного процесу) ста-

ли називати HBeAg-позитивним. Відсутність HBeAg та поява у сироватці anti-HBe на тлі нормальної активності АлАТ розглядалися як показники інтегративної форми ХГВ.

Після відкриття мутації core гена HBV, наслідком якої є припинення синтезу HBeAg, було визнано існування HBeAg-негативної форми реплікації. Діагностичним критерієм реплікативної форми ХГВ стало визначення HBV DNA у сироватці крові [3]. Отже, оцінюючи значення HBeAg для клінічної практики звертаємо увагу на таке:

1. Персистенція HBeAg у хворих на ХГВ є ознакою високої активності інфекційного процесу – показник реплікації HBV DNA – і повинна враховуватись як один із показів для противірусної терапії;

2. Інверсія HBeAg на anti-HBe не є абсолютним критерієм припинення реплікації;

3. Найчастішою причиною HBeAg-негативності у хворих з реплікативною формою ХГВ є мутація у core-гені HBV. Критерієм справжньої HBeAg-негативності при ХГВ є відсутність антигена протягом хоча б 6 місяців [4]. Якщо на час обстеження у хворого спостерігалась фаза імунологічного "вікна", за цей період у крові повинні появитись anti-HBe, що остаточно підтверджує інверсію HBeAg.

**Anti-HBs** з'являються останніми, зазвичай через 1-12 місяців після припинення HBs-антигенемії (у більшості хворих через 6 місяців). Зрідка їх виявляють під час гострого періоду хвороби. Таке інколи може спостерігатися у хворих з фульмінантним ге-

патитом. За даними А. Г. Рахманової і співавторів, поява anti-HBs у перші тижні хвороби прогнозує розвиток гіперімунного варіанту фульмінантного гепатиту [5].

Поява anti-HBs у реконвалесцентів вказує на остаточне завершення інфекційного процесу – "імунологічне видужання" (рис.).

Проте дані, що наведені вище та подані на рисунку, відображають традиційне уявлення про динаміку інфекційного процесу. В останні роки встановлено, що з появою anti-HBs реплікація не завжди припиняється, навіть, у випадках клінічного "видужання" [6-9]. Деякі дослідники взагалі піддають сумніву можливість звільнення від HBV після ГТВ, припускають збереження малоактивної реплікації HBV DNA у клітинах печінки. Отримані молекулярні свідчення латентної HB-вірусної інфекції, що супроводжується реплікацією HBV DNA у печінковій тканині "здорових" anti-HBs-позитивних людей. В одному з досліджень HBV DNA було виявлено у 13 з 14 здорових донорів з anti-HBc та anti-HBs у крові. Геноми HBV являли собою ковалентно замкнену кільцеву ДНК та прегеномну РНК [6]. Питання це підлягає подальшому вивченню.

Діагностику вірусного гепатиту В ускладнює розвиток атипичних маркерограм. Зміни у маркерограмах найчастіше зумовлені причинами: 1) модифікація антигенів через мутації HBV під впливом імунного та медикаментозного (протівірусного) пресингу (особливі проблеми це створює при хронічних вірусних

гепатитах, бо мутаційні зміни характеризуються як "функція у часі"); 2) відсутність відповідних антитіл через виражену імуносупресію, наприклад, у частини онкологічних хворих та хворих, що знаходяться на хронічному гемодіалізі, наркоманів та ін.; 3) інтеркурренція вірусів у разі мікст-гепатитів.

Мутантні віруси стають все поширенішими. У клінічній практиці на мутацію HBV вказує: 1) наявність у крові хворого HBV DNA при відсутності такого маркера реплікації як HBeAg (мутація core-гена); 2) відсутність HBsAg у хворих з реплікацією HBV DNA (за результатами PCR), або одночасна присутність у крові HBsAg та anti-HBs, що не реагують між собою.

Важливо, що у разі мутацій S-гена HBV паралельне дослідження сироваток крові кількома тест-системами збільшує частоту виявлення HBsAg. Саме такий метод інколи використовують з метою попереднього відбору штамів HBV для подальшого визначення ймовірних мутацій. Зрозуміло, що не завжди це зумовлено мутаціями: може впливати концентрація антигена і чутливість тест-системи.

Іншою причиною "німого" (без HBsAg) гепатиту В може бути інтеркурренція вірусів. У нашій практиці таке спостерігалось при мікст-гепатиті, переважно у разі хронічного гепатиту "В+С". Для ілюстрації такої можливості наведемо декілька клінічних спостережень.

*Хворий Д., 32 роки. Маркерограма: HCVAb класів IgM та IgG+, RNA HCV+, HBsAg-, HBeAg-, HBcAb+,*

*HBV DNA+*. У цьому спостереженні відсутність *HBsAg* та *HBeAg* може бути зумовлена множинними мутаціями *HBV*. Це спостереження цікаве ще й тим, що попри реплікацію *HCV* зберігається реплікація *HBV*.

Хворий Ф., 24 роки. Маркерограма: *anti-HCV IgG* та *IgM+*, *HCV RNA+*, *HBsAg-*, *anti-HBc+*, *HBV DNA* не визначали. Після 9-місячної терапії інтроном-А з приводу гепатиту С здійснено детальніше обстеження: *anti-HCV IgG+*, *anti-HCV IgM-*, *HCV RNA-*, *anti-HBc+* (як і раніше), *HBsAg-*, *HBeAg+*, *HBV DNA+*. Тривала інтерферонотерапія на гепатит В не вплинула. Відсутність *HBsAg* (при наявності *HBeAg*) ймовірно пов'язана з мутацією *S* гена *HBV*.

Серологічна діагностика мікст-гепатитів є складною ще й тому, що притаманне гепатитам D і C пригнічення репродукції *HBV*, часто буває тимчасовим. Нерідко це призводить до розходжень у результатах виявлення *HBsAg* у різних лабораторіях. У нашій практиці при мікст-гепатитах В+С реплікація *HBV* реєструється рідко, але при ефективному лікуванні гепатиту С (зменшення вірусної реплікації або зникнення *HCV RNA*) часто з'являються маркери реплікації *HBV*.

Певні труднощі викликає і діагностика суперінфекції дельта. Наявність *anti-HDV* у хворих на хронічний гепатит В (ХГВ), зазвичай, вважають ознакою гепатиту D. Але досить часто у таких хворих активність АлАт у межах норми, *HBV DNA* відсутня, не вдається виявити в них і *HDV RNA*. Отже, сама по собі наявність у хво-

рого *anti-HDV*, особливо у низькій концентрації, може призводити до гіпердіагностики суперінфекції дельта вірусом. Хоч суперінфекція гепатиту D можлива і у хворих з інтегративною формою ХГВ, низький вміст *anti-HDV* у таких випадках є підставою для визначення *HDV RNA* (зрозуміло, що це не стосується тих випадків, коли у хворого наявний *HDAg*).

Серологічні методи діагностики *HB*-вірусної інфекції, незважаючи на високу чутливість ІФА, не завжди відповідають потребам клініки, особливо коли йдеться про змінені штами збудника.

Вирішення складних завдань специфічної діагностики покладається на генодіагностику. Насамперед це стосується виявлення *HBsAg*-негативних форм *HB*-вірусної інфекції, особливо у службі крові та в трансплантології. У цьому відношенні показовими є результати досліджень біоптатів, одержаних від *HBsAg*-негативних донорів нирки. В одному з таких досліджень *HBV DNA* виявлена в біоптатах вен (9%), артерій (5,6%), сечоводів (3,7% досліджених взірців) [10]. Автори не обговорюють причини часткої інфікованості донорів. На нашу думку, варто зважити на те, що донори нирки переважно є близькими родичами реципієнтів, а це хворі з термінальною стадією ниркової недостатності, корегованою гемодіалізом. Значна частина їх хворіє на *HB*-вірусну інфекцію.

Так чи інакше, але результати цього дослідження вказують на недостатність обстеження донорів стандартними методами ІФА, особливо, якщо

вони із близького оточення пацієнта з хронічною HBV-вірусною інфекцією. Описані й випадки зараження реципієнтів внаслідок трансплантації печінки від ззовні здорових донорів з антитілами до core-антигена HBV.

Найпоширенішим методом визначення реплікації HBV DNA є полімеразна ланцюгова реакція (PCR) – високочутливий діагностичний метод, за яким можна визначити специфічні нуклеїнові кислоти або їхні фрагменти.

Сьогодні використання ампліфікаційних технологій не обмежене PCR, у практичних лабораторіях використовують лігазну ланцюгову реакцію, метод ампліфікації із використанням транскрипції – Nasba, TMA, ампліфікацію зі зсувом ланцюга (SDA) та інші.

Розроблено також цілу низку методів гібридизації нуклеїнових кислот з використанням специфічних зондів. До них, зокрема, належить метод "розгалуженої" DNA (bDNA). На відміну від PRC-аналізу, в якому накопичуються ділянки HBV DNA, в цьому тесті відбувається ампліфікація (багаторазове збільшення сигналу).

Існує багато тест-систем для виявлення HBV DNA, однак, сьогодні, найчастіше використовують метод Real time RT PCR (ПЛР у реальному часі), який спростовує врахування накопичених продуктів ампліфікації. Використовуються декілька варіантів ПЛР у реальному часі.

Виявлення серологічних маркерів інфекції побічно вказує на наявність HBV в організмі і лише в комплексі з

клінічними, біохімічними та інструментальними даними дає змогу діагностувати хворобу. Натомість генодіагностика призначена для прямого визначення вірусу у біопробах, вона дає змогу якісно охарактеризувати збудник і визначити інтенсивність реплікації ("кількісне дослідження"). Набір біопроб стає практично необмеженим: збудник можна виявити не тільки в крові, але в більшості тканин і клітин організму, зокрема, – в печінці, нирках, кістковому мозку, лейкоцитах, ендотелії судин. Це має важливе значення, особливо для діагностики позапечінкових проявів хвороби.

Оскільки трактування даних, що отримані при визначенні набору маркерів вірусних гепатитів може створювати певні труднощі, наведемо кілька прикладів їх тлумачення:

1. HBsAg+, HBeAg+, anti-HBc загальні +, anti-HBc Ig M+++ . Діагноз – гострий гепатит В.

2. HBsAg+, HBeAg-, anti-HBc загальні+, anti-HBc Ig M-, anti-HBe + . Діагноз – носійство HBsAg (за умови нормальної картини у біоптаті печінки).

3. Anti HAV IgM+, HBsAg-, anti-HBc загальні +, anti-HBs + або -. Діагноз – гепатит А (інші маркери мають анамнестичне значення).

4. HBsAg+, anti-HBc загальні +, anti-HBc Ig M-, HDAg+ Діагноз – суперінфекція дельта гепатиту (відсутні маркери гострого гепатиту В).

5. HBsAg+, anti-HBc загальні +, anti-HBc Ig M+++ , HBeAg +, anti HDV + . Діагноз – корінфекція дельта гепатиту (наявні маркери гострого гепатиту В).

Зрозуміло, що наведені приклади без врахування особливостей клінічного перебігу хвороби, всього-на-всього, схеми тлумачення імунологічного дослідження. Так, діагноз "вірусоносійство HBV" ставлять при відповідному вірусологічному профілі та повній відсутності ознак хвороби (клінічних, морфологічних).

#### Література

1. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ. МЗ. РФ, 2003. – С. 384.
2. Герасун Б. Вірусний гепатит В.– Львів: ЛДМУ, 1993.– 178 с.
3. Rizzetto M., Volpes R., Smedile A. Response of pre-core mutant chronic hepatitis B infection to lamivudine // J. Med. Virol. – 2000. – Vol. 61, № 3. – P. 398–402.
4. Papatheodoridis G.V., Hadziyannis S.J. Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis // B.J. Viral Hepat. – 2001. – Vol. 8. – P. 311–321.
5. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Кирпичникова Г.И. и др. Вирусные гепатиты. Информационно-методическое пособие. – Санкт-Петербург, 2004.– 60 с.
6. Marusawa H., Uemoto S., Hijikata M. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibody to hepatitis B core antigen // Hepatology. – 2000.– Vol. 31, № 2. – P. 488–495.
7. Идрисова Л.Р., Лопаткина Т.Н., Кюрегян К.К. и др. Частота выявления и клиническое значение латентной HBV-инфекции у больных с хроническими заболеваниями печени // Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Материалы VII науч.-практич. конференции. – М., 2007. – С. 34–35.
8. Аммосов А.Д. Гепатит В. – Кольцово: Институт средств медицинской диагностики ЗАО "Вектор-Бест" (НИИ СД), 2005. – 128 с.
9. Weber B., Melchior W., Gehrke R. et al. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals // J. Virol. – 2001. – 64. – P. 312–319.
10. Суворова П.А., Гаранжа Т.А., Макеев Д.А. и др. Выявление маркеров вирусных гепатитов В и С у больных с нарушениями функции почек // Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Материалы VII науч.-практич. конференции. – М., 2007. – С. 71-72.

УДК 616.36 – 007.17

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
СЕМЕЙНОГО СЛУЧАЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА**

Г.А. Мартынюк, И.С. Хорунжевская

Ровенский областной лечебно-диагностический гепатологический центр.

*Ключевые слова:* болезнь Вильсона-Коновалова, клиника, диагностика, лечение.

**Клініко-діагностичні особливості  
сімейного випадку хвороби Вільсона-Коновалова**

Г.А. Мартинюк, І.С. Хорунжевська

У статті розглядаються особливості клініки, діагностики та лікування хвороби Вільсона-Коновалова, описаний сімейний випадок захворювання.

*Ключові слова:* хвороба Вільсона-Коновалова, клініка, діагностика, лікування.

При болезни Вильсона в настоящее время зарегистрировано более 100 мутаций гена АТР7В, большинство из них являются редкими. Наиболее частой является мутация His 1069 G1i – обуславливает около 40% заболеваний в Европе и Америке. Следствием генетического дефекта является различной степени выраженности нарушение функции медь-транспортующей АТФазы и внутриклеточного транспорта меди, что ведет к резкому снижению экскреции меди с желчью и накоплению ее в гепатоцитах.

Следствием нарушения внутриклеточного транспорта меди является снижение ее включения в апоцерулоплазмин, в результате чего апоцерулоплазмин быстро деградирует в плазме, а уровень церулоплазмينا резко уменьшается. Однако, снижение уров-

ня церулоплазмينا в плазме не влияет на механизмы транспорта меди из печени к периферическим тканям (основную роль в этом процессе играют гистидин и другие аминокислоты). Это подтверждается нормальным содержанием меди у больных с наследственной ацерулоплазминемией.

Снижение уровня церулоплазмينا является характерным признаком ГЦД и ее важным диагностическим критерием.

Повреждающее действие избыточно накапливающейся в гепатоцитах меди связывают с накоплением свободных радикалов, запускающих процесс перекисного окисления липидов. Нарушаются функции плазматической мембраны, мембран митохондрий, повреждаются функции ферментных систем, истощаются клеточные запасы глутатиона и ви-



тамина E, что ведет к повреждению клеточных структур гепатоцита, накоплению триглицеридов [3].

Четкая корреляция между концентрацией меди в ткани печени и степенью ее повреждения отсутствует. По-видимому, это связано с различной степенью истощаемости гепатопротективных механизмов, к которым относят связывание меди металлотионеином, глутатионом. Повреждение гепатоцитов ведет к формированию фиброза.

Медь, высвобождающаяся из поврежденных гепатоцитов, поступает в кровь. Повышается уровень ее свободной (нецерулоплазминовой) фракции в сыворотке крови. Это предшествует отложению и накоплению меди в ткани головного мозга, роговицах, увеличению экскреции меди с мочой, отложению ее в почечных канальцах. Резкое высвобождение меди при острых некрозах в печени и повреждение ею мембран и ферментных систем эритроцитов обуславливает развитие эпизодов острого внутрисосудистого гемолиза.

Степень морфологических изменений в печеночной ткани может быть различной – от жировой инфильтрации гепатоцитов и умеренного перипортального фиброза до субмаксимального некроза и крупноузлового цирроза печени. Для ранних стадий болезни характерны гликогеновая вакуолизация ядер перипортальных гепатоцитов, умеренная жировая инфильтрация, атипичные отложения липофусцина; при электронномикроскопическом исследовании выявляются характерные изменения

ультраструктуры митохондрий и лизосом. Жировая инфильтрация может быть ярко выраженной, выявляются тельца Мэллори, что напоминает у некоторых больных картину острого алкогольного гепатита. Морфологическая картина поражения печени, соответствующая картине хронического гепатита или цирроза печени, в целом неспецифична, однако выявление у молодых больных описанных выше изменений, а также малая степень выраженности воспалительной реакции позволяют заподозрить болезнь Вильсона-Коновалова [2].

Гепатоцеллюлярная карцинома встречается при болезни Вильсона-Коновалова очень редко [4]. Возможно, медь играет защитную роль.

Изменения в головном мозге (преимущественно в базальных ганглиях, чечевицеобразных ядрах, хвостатом ядре) характеризуются воспалением, отеком, потерей нейронов и замещением их глиальной тканью. Описанное немецкими офтальмологами Б. Кайзером (1902 г.) и Б. Флейшером (1903 г.) кольцо по периферии роговицы представляет собой отложение в десцеметовой оболочке зеленовато-бурого пигмента, содержащего медь (не вызывает патологических изменений).

В почках выявляют минимальные жировые и гидропические изменения, отложения меди в проксимальных отделах канальцев.

Клиническая картина болезни Вильсона-Коновалова характеризуется неспецифичностью основных клинических синдромов и выраженным полиморфизмом (табл. 1).

Таблица 1.

**Клинические проявления болезни Вильсона-Коновалова [5]**

Печеночные	Цирроз печени, хронический активный гепатит, фульминантная печеночная недостаточность
Неврологические	Экстрапирамидные, церебеллярные, псевдобульбарные нарушения; судорожные припадки
Психические	Нарушения в эмоциональной сфере, психоз, нарушение поведения, познавательной деятельности
Гематологические	Гемолиз, анемия, тромбоцитопения, нарушения в свертывающей системе крови
Почечные	Канальцевые нарушения (частичный или полный синдром Фанкони), снижение клубочковой фильтрации, нефролитиаз
Офтальмологические	Кольцо Кайзера-Флейшера, катаракта (содержащие медь отложения в капсуле хрусталика)
Эндокринологические	Аменорея, спонтанные аборт, задержка полового развития, гинекомастия, гирсутизм, ожирение, гипопаратирозидизм
Сердечно-сосудистые	Кардиомиопатия, аритмия
Мышечно-скелетные	Остеомаляция, остеопороз, артропатия, артралгии
Желудочно-кишечные	Холелитиаз, панкреатит, спонтанный бактериальный перитонит
Дерматологические	Голубые лунки у ногтевого ложа, сосудистая пурпура, гиперпигментация кожи, akantosis nigrikans

Диагноз ГЦД устанавливается на основании клинических, биохимических, морфологических данных и результатов специальных диагностических тестов, к которым относятся: офтальмологическое исследование с помощью щелевой лампы, определение уровня церулоплазмина, свободной меди в сыворотке крови, суточной экскреции меди с мочой, содержания меди в биоптате печени, исследование включения радиоизотопа меди в церулоплазмин, генетическое исследование (табл. 2).

**Диагностические тесты для болезни Вильсона-Коновалова  
(по Schilsky M.I., 2002, с изменениями и дополнениями)**

Тест	В норме	При ГЦД	Комментарии
Кольцо Кайзера-Флейшера	Отсутствует	Обнаруживается	Отсутствует на ранних стадиях болезни, до развития неврологических симптомов. Редко выявляется в отсутствие ГЦД.
Церулоплазмин сыворотки крови	20-40 мг/дл	<20 мг/дл	Снижение отсутствует у 5-15% больных ГЦД, особенно при остром воспалении (гепатите). Снижение может выявляться у 10-20% гетерозиготных носителей АТР7В, при тяжелом поражении печени другой этиологии, синдроме мальабсорбции, нефротическом синдроме, у новорожденных, при болезни Менкеса врожденной ацерулоплазминемии.
24-часовая экскреция меди с мочой	<50мкг	>100мкг	Повышение экскреции меди может отсутствовать на ранних стадиях ГЦД. Экскреция меди может быть повышена при хроническом холестазах. Диагностическое значение имеет значительное повышение экскреции (>1500 мкг) при медь-элиминирующей терапии.
Уровень свободной меди в сыворотке крови	<10 мкг/дл	>10 мкг/дл	Общий уровень меди (складывается из меди в составе церулоплазмينا и свободной меди) может быть сниженным (<100 мкг/дл) при резком уменьшении содержания уровня церулоплазмينا, нормальным или высоким (при фульминантном течении).
Концентрация меди в ткани печени	< 50 мкг/г	>250 мкг/г	Концентрация может быть повышена у больных с хроническим холестахом.
Гистологические изменения	нет	Выявляются	Стеатоз, гликогеновая дегенерация ядер гепатоцитов, фиброз, хронический активный гепатит, цирроз.
Электронно-микроскопические изменения	нет	Выявляются	Нарушения ультраструктуры митохондрий, лизосом на ранних стадиях болезни.
Включение радиоизотопа меди в церулоплазмин	Высокое	Низкое (отсутствие пика через 48 час.)	Тест имеет диагностическое значение у больных с нормальным уровнем церулоплазмينا в сыворотке крови. Включение может быть низким у гетерозиготных носителей.
Генетические исследования	-	Гаплотип или мутации пробанда	Диагностическое значение для сибсов и других членов семьи пробанда. Требуется идентификация у пробанда.

В большинстве случаев диагноз ГЦД может быть установлен на основании двух основных критериев: 1) снижения концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови (ниже 20 мг/дл) и 2) обнаружения кольца Кайзера-Флейшера [2,5].

Болезнь Вильсона-Коновалова является одним из немногих наследственных заболеваний, которые при своевременной диагностике успешно лечатся. Однако, несмотря на то, что решающую роль в диагностике ГЦД играют два несложных исследования, заболевание до настоящего времени диагностируется преимущественно на поздних стадиях.

Под нашим наблюдением с января 2005 года находилось 2 брата: М.И.М. (1967 г.р.) и М.М.М. (1971 г.р.). У старшего была диагностирована болезнь Паркинсона с 2002 г., у младшего с 2004 г., до этого считали себя здоровыми. Находились на диспансерном учете у невролога. Несмотря на то, что в течение всего времени периодически отмечалось умеренное повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови, больные не были проконсультированы гепатологом.

При первичном обращении к гепатологу состояние удовлетворительное. На первый план выступает неврологическая симптоматика: выраженный тремор рук, усиливающийся при волнении (особенно у старшего брата), амимия, затрудненная речь, движения замедленны, эмоциональная лабильность. Сухожильные рефлексy усилены, чувствительность не изменена.

При осмотре – кожные покровы обычной окраски. Обращали на себя внимание субктеричность склер, увеличение размеров печени и селезенки, у младшего брата умеренный цитолитический синдром (АсАТ – 1,5-кратное, АлАТ – 2-кратное превышение нормы). У обоих больных отмечено незначительное повышение уровня билирубина в крови, за счет прямой фракции. Признаки печеночно-клеточной недостаточности (снижение уровня альбумина в сыворотке крови до 30 г/л, холинэстеразы до 3300 МЕ) отмечали только у младшего брата; морфологические признаки цирроза печени выявлены у обоих. Маркеры вирусных гепатитов у больных отсутствовали.

Впервые больным проведено исследование уровня церулоплазмينا в сыворотке крови: у старшего брата отмечалось снижение до 11 мг/дл (норма 22-55), у младшего до 11,6 мг/дл. При исследовании роговицы с помощью щелевой лампы у обоих братьев обнаружено широкое кольцо Кайзера-Флейшера. Диагностирована болезнь Вильсона-Коновалова, смешанная форма: псевдопаркинсонизм, цирроз печени. Хотя необходимо отметить, что у старшего брата больше выражена неврологическая симптоматика, а у младшего – изменения со стороны печени. Обследованы остальные члены семьи – болезнь Вильсона-Коновалова не выявлена.

Больным начато лечение куприном в нарастающей дозировке (250-500-750-1000-1500 мг/сутки) с хорошей переносимостью.

Повторно обследованы через год от начала медь-эмелинирующей терапии: показатели сывороточных трансаминаз у обоих больных нормальные, у младшего брата повысился уровень альбумина (40 г/л). Значительно улучшились неврологические показатели (уменьшился тремор рук, улучшилась речь, письмо, походка стала более уверенной, исчезла гиперсаливация, улучшился тембр голоса). Наблюдение за больными продолжается.

Таким образом, больных с неврологической симптоматикой по типу

паркинсонизма, в особенности при наличии симптомов поражения печени, необходимо обследовать на болезнь Вильсона-Коновалова; пациентов в возрасте до 35–45 лет в подобных ситуациях в обязательном порядке необходимо обследовать путем определения уровня сывороточного церулоплазмينا и осмотра роговицы с помощью щелевой лампы. При своевременном назначении медь-эмелинирующей терапии можно избежать грозных осложнений и продлить жизнь больному.

#### Литература

1. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. – М., 1960.
2. Игнатова Т.М, Ильина Н.А., Потапова А.В. и др. Висцеральные проявления болезни Вильсона-Коновалова (анализ 22 наблюдений) // *Клин.мед.* – 1995. – № 3. – С. 23–26.
3. Loudianos G., Gitlin J.D. Wilson's disease // *Semin Liver Dis.* – 2000. – Vol. 20. – P. 353–364.
4. Schilsky M.L. Diagnosis and treatment of Wilson's disease // *Pediatr Transplantation.* – 2002. – Vol. 6. – P. 15–19.
5. Gollan J.L., Gollan T.J. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects // *J Hepatol.* – 1998. – Vol. 28. – P. 28–36.

