

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 (4)

Червень 2009 рік

Львів, 2009

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)
Ж.І. Возіанова (Київ)
О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар, Львів)
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. Скляров (Львів)
С.М. Федоренко (Львів)
А.В. Чорновіл (зав. редакцією, Львів)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

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: administrator@hepatology.org.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:

Ольга Дорошенко

Технічний редактор:

Сергій Прокопович

Матеріали друкуються українською та російською мовами.

Рукопис рецензується.

Редколегія залишає за собою право редагування.

За вірогідність інформації та реклами відповідають автори та рекламодавці.

У разі передруку – обов'язкове посилання на журнал

Рекомендовано до видання Вченою радою ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол №5-ВР від 25.06.09)

Здано на складання 29.06.09.

Підписано до друку 30.06.09

Папір офсетний. Друк офсетний.

Наклад 500 прим.

ЗМІСТ

Актуальна проблема:

Діагностика та лікування гепатиту С. Практичне керівництво AASLD (нова версія)	4
--	---

Огляди та лекції:

А.В. Чорновіл, Р.Ю. Грицко Синдром жовтяниці в інфектології	16
--	----

Оригінальні дослідження:

Є.В. Нікітін Клініко-патогенетичне значення стану перекисного окислення ліпідів та ферментативної антиоксидантної системи у хворих на гострий гепатит В	30
--	----

Я.М. Підгірний Місце плазмаферезу в комплексній терапії гострої печінкової дисфункції	39
--	----

В.С. Топольницький Ефективність потрійної терапії хронічного гепатиту С тімалфазин-ом, пегінтерфероном α -2а і рибавірином у невідповідачів	49
---	----

Б.А. Герасун, Л.В. Мороз, Р.Ю. Грицко Сучасні підходи до попередження посттрансфузійного гепатиту В	60
--	----

Конференції

І.О. Кіселик, І.Я. Пестушко Обговорення проблеми вірусних гепатитів у доповідях науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці» (Львів, 21-22 травня 2009 року)	66
---	----

Некролог

Пам'яті Леоніда Юрійовича Шевченка	70
------------------------------------	----

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С ПРАКТИЧНЕ КЕРІВНИЦТВО AASLD.

(нова версія)*

Марк Гані (Mark G. Ghany)¹, Доріс Страдер (Doris B. Strader)², Девід Томас (David L. Thomas)³ та Леонард Сіфф (Leonard B. Seeff)⁴

¹ Відділення захворювань печінки Національного інституту діабету і захворювань травної системи та нирок, Національного Інституту Здоров'я, Бесезда, Меріленд;

² Відділення гастроентерології і гепатології медичного університету Алана Флетчера Вермонтського медичного коледжу, Берлінгтон, Вермонт;

³ Відділення інфекційних захворювань медичної школи університету Джона Гопкінса, Балтімор, Меріленд;

⁴ Відділення досліджень захворювань печінки Національного інституту діабету і захворювань травної системи і нирок, Бесезда, Меріленд.

Вступ

Ці рекомендації надають методику, підтверджену експериментальними даними. Вони ґрунтуються на: (1) перегляді та аналізі недавно опублікованих у світовій літературі даних по цій темі (до вересня 2008); (2) керівництві по оцінці практичної діяльності в галузі охорони здоров'я і розробці практичних рекомендацій Американського коледжу лікарів (American College of Physicians)¹; (3) керівних принципах розробки рекомендацій, включаючи політику в області розробки і застосування практичного керівництва Американської асоціації по дослідженню захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD))²; рекомендованих процедурах Американсько-

го товариства інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America)³ та (4) практичному досвіді авторів даної роботи стосовно гепатиту С.

Дані рекомендації повністю схвалені Американською асоціацією по дослідженню захворювань печінки (AASLD), Американським товариством інфекційних захворювань і Американським коледжем гастроентерології.

У цих, призначених для використання лікарями рекомендаціях, пропонуються підходи, що вважаються кращими щодо діагностичних, лікувальних і профілактичних аспектів лікарської практики. Ці рекомендації навмисно зроблено гнучкими, на відміну від стандартів лікування, які не допускають зміни методики і яких необхідно дотримуватися в кожному випадку. Конкретні рекомендації ба-

* версія 2009 року.

зуються на опублікованій релевантній (відповідній) інформації.

Прагнучи визначити якість доказів, підтверджуючих рекомендації, Комітет з практичних рекомендацій AASLD вимагає для кожної рекомендації повідомляти про Клас (відображає співвідношення ризик/користь) і Рівень (оцінює величину достовірності) її доказовості (таблиця 1 адаптована на підставі даних практичних рекомендацій Американського Коледжу Кардіології і Американській Асоціації Серця)^{3,4}.

Скорочення: AASLD – Американська Асоціація з вивчення хвороб печінки; ВГС – вірус гепатиту С; АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспаратамінотрансфераза; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; анти-ВГС – антитіла до ВГС; РНК – рибонуклеїнова кислота; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; ТМА – транскрипційна ампліфікація; FDA – Управління з контролю за продуктами харчування і лікарськими препаратами; ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома; СВВ – стійка вірусологічна відповідь; РВВ – рання вірусологічна відповідь; БВВ – відповідь в кінці терапії, безпосередня вірусологічна відповідь; пегінтерферон – пегільований інтерферон; Г-КСФ – гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор; ВААРТ – високоактивна антиретровірусна терапія; ГМ-КСФ – гранулоцито-макрофаго-колонієстимулюючий фактор.

Обґрунтування

Вірус гепатиту С (ВГС) – одна з головних проблем суспільної охорони здоров'я і основна причина хронічного захворювання печінки⁵. За приблизною оцінкою, в світі цим вірусом

інфіковано близько 180 мільйонів людей⁶. У США поширеність цієї інфекції – за період з 1999 по 2002 роки – склала 1,6%, що приблизно становить 4,1 мільйони людей з наявністю антитіл до вірусу гепатиту С (анти-ВГС), у 80% з них у крові визначається РНК вірусу (є віремія)⁷. Гепатит С є основною причиною смерті серед пацієнтів із захворюваннями печінки і провідним показом до трансплантації печінки в США⁸. Розрахунки показують, що смертність, яка асоційована з ВГС (смерть від печінкової недостатності або гепатоцелюлярної карциноми) продовжуватиме зростати протягом наступних 20 років⁹. Мета цього документу – надати клініцистам засновані на доказах підходи до діагностики, лікування і профілактики ВГС-інфекції.

Обстеження і консультування

Оптимальний метод виявлення ВГС-інфекції базується на скринінгу популяції стосовно встановлення ризику зараження вірусом в анамнезі з подальшим обстеженням відібраних осіб із виявленими факторами ризику¹⁰.

На даний час доведення введення наркотиків є основним шляхом передачі ВГС в США, відповідно всі особи, які практикують або раніше практикували доведення введення наркотиків, навіть якщо це було одноразово, а також особи, що застосовують інтраназальні наркотики, і практикують використання спільних засобів для їх введення, мають бути обстежені на наявність ВГС-інфекції^{7,11,12}.

Повинні також обстежуватися особи, які отримали переливання крові або її компонентів, або трансплан-

тацію органів до 1992 р. З моменту введення в практику чутливих тестів для скринінгу донорів на антитіла до ВГС в 1992 р. інфікування в результаті гемотрансфузії стало рідким явищем^{12,13}. Пацієнти з гемофілією мають бути обстежені на ВГС-інфекції, якщо вони отримували препарати крові до 1987 р., коли були введені процедури інактивації вірусів¹⁴. Подібним чином особи з нез'ясовним підвищенням рівня активності амінотрансуфераз (аланін- та/або аспартатамінотрансуферази; АЛТ/АСТ), ті, що будь-коли отримували процедуру гемодіалізу; діти, народжені від матерів інфікованих ВГС або пацієнти з ВІЛ-інфекцією обов'язково повинні також бути перевірені на наявність ВГС-інфекції¹⁵⁻¹⁷.

Інші потенційні джерела передачі ВГС включають сексуальні стосунки з інфікованим партнером або з великою кількістю сексуальних партнерів, постійну роботу медичного персоналу з інфікованою кров'ю або продуктами крові, а також шляхом татуювання^{12,15,18-23}. Хоча поширеність ВГС істотно вища серед осіб з великою кількістю сексуальних партнерів, передача ВГС статевим шляхом серед моногамних партнерів зустрічається рідко^{11,18}. Отже, хоча ВГС-інфікованим особам часто радять повідомляти своїх партнерів про своє захворювання, їх необхідно інформувати, що ризик передачі статевим шляхом досить низький¹⁹, і тому багато компетентних фахівців не радять використовувати метод бар'єрної контрацепції в моногамних парах¹⁸. Проте від 1 до 5% моногамних статевих партнерів ВГС-інфікованих осіб також є анти-ВГС позитивними.

Особі, інфіковані ВГС, не повинні обмежувати себе у звичайних побутових стосунках, за винятком тих, які можуть призвести до взаємодії з кров'ю, таких як користування спільними лезом для гоління або зубною щіткою. ВГС не передається при обіймах, поцілунках, користуванні спільним посудом і грудному вигодовуванні.

Методи народної медицини, зокрема акупунктура і ритуальна скарифікація, так само як і пірсинг, татуювання чи стрижка інтимних частин тіла, є потенційними шляхами передачі вірусу гепатиту С, особливо коли вони виконуються без відповідних засобів захисту²⁴⁻²⁸. Передача вірусу гепатиту С через пірсинг вважається досить рідкісним явищем і більшість заражених, як правило, були інфіковані іншими шляхами^{23,29-33}. Тому, зазвичай, нема ніякої необхідності перевіряти осіб, які мають татуювання чи пірсинг при відсутності у них інших факторів ризику, особливо, якщо ці процедури проводилися в ліцензованих установах. Оскільки у пацієнтів з хронічним гепатитом С симптоми захворювання в основному відсутні, то виявлення інфекції вимагає скринінгу факторів ризику, який має бути виконаний при будь-якій можливості і пов'язаний з належним обстеженням і консультуванням з приводу ВГС¹⁰.

В таблиці 2 наведений перелік осіб, яких необхідно регулярно обстежувати на ВГС-інфекцію¹⁵. Для деяких з цих категорій, наприклад, осіб, які приймали наркотики чи хворіють на гемофілію, рівень захворюваності на гепатит С є досить високим (при-

близно $\approx 90\%$). Серед інших (тих, які мали статеві відносини з інфікованими партнерами, цей рівень є достатньо низьким (1% до 5%). Серед тих, що отримали переливання крові до 1992), рівень захворювання є помірним (приблизно $\approx 10\%$), а серед тих,

Таблиця 1

Переконливість доказів, на яких засновані рекомендації

Клас	Визначення
I	Є докази і загально визнана думка, що дана діагностична процедура або метод лікування мають позитивну дію, є корисними або ефективними
II	Є суперечливі докази і розбіжності в думках, що дана діагностична процедура або метод лікування мають позитивну дію, є корисними або ефективними
II a	Більше даних / думок, що даний метод корисний / ефективний
II б	Корисність / ефективність методу встановлена у меншій мірі на підставі існуючих даних / думок
III	Є докази і загально визнана думка, що дана діагностична процедура або метод лікування не мають позитивної дії, не є корисними / ефективними і в деяких випадках можуть зашкодити
Рівень	Визначення
A	Дані отримані з багатьох рандомізованих контрольованих досліджень або мета-аналізів
B	Дані отримані з одного рандомізованого контрольованого дослідження або нерандомізованих досліджень
C	Загальноприйнята експертна думка, дослідження методом "випадок – контроль" або стандарт терапії

Рекомендація:

1. В процесі всесторонньої оцінки стану здоров'я всі особи мають бути обстежені на предмет виявлення факторів ризику ВГС-інфекції (клас I, рівень A)

2. Особи, які мають такі фактори ризику, повинні обстежуватися на ВГС-інфекцію (таблиця 2) (клас I, рівень B).

Консультація

Правила належної клінічної практики вимагають, щоб всі особи, відносно яких встановлено, що вони інфіковані ВГС, були проконсультовані про те, як запобігти подальшому поширенню вірусу. Оскільки контакт з інфікованою кров'ю є головним шляхом передачі вірусу, треба інформувати осіб, інфікованих ВГС,

про запобіжні засоби, необхідні для уникнення можливого контакту інших людей з їх кров'ю. Це особливо важливо для осіб, вживаючих ін'єкційні наркотики, що є головним джерелом ВГС-інфекції, оскільки у них провідним шляхом передачі є спільне використання голочок та іншого інфікованого устаткування (таблиця 3).

Рекомендація:

3. Особи, заражені вірусом гепатиту С, повинні бути проконсультовані щодо попередження розповсюдження вірусу, як вказано у таблиці 3 (клас I, рівень C).

Лабораторні тести

Два класи лабораторних методів використовують для діагностики і спостереження за ВГС-інфекцією: се-

рологічні методи, засновані на виявленні специфічних антитіл до вірусу гепатиту С (анти-ВГС), і молекулярно-біологічні методи, засновані на виявленні нуклеїнової кислоти вірусу. Проте ці методи не відіграють жодної

ролі в оцінці важкості хвороби або її прогнозу.

Серологічні аналізи. Тести, які визначають антитіла до вірусу гепатиту С, використовують як для виявлення, так і діагностування ВГС. Антиті-

Таблиця 2

Особи, яким рекомендується тестування на вірус гепатиту С

• Особи, які приймають чи приймали наркотики навіть одноразово, і не вважають себе наркотично-залежними.
• Особи з високим ризиком захворювання на гепатит С, зокрема: - особи, інфіковані ВІЛ; - особи, хворі на гемофілію, і отримали концентрат фактора згортання крові до 1987; - особи, які коли-небудь проходили гемодіаліз; - особи з нез'ясованим підвищеним рівнем амінотрансфераз.
• Особи, котрі отримали переливання крові чи пересадку органів до липня 1992 р., зокрема: - особи, які були повідомлені, що отримали кров від донора, який пізніше виявився позитивним на вірус гепатиту С; - особи, яким проводили переливання крові або її препаратів; - особи, яким проводили пересадку органів.
• Діти, народжені від ВГС-інфікованих матерів.
• Медичні працівники, співробітники невідкладної медичної допомоги і правоохоронних органів, після поранення голкою шприца з ВГС-позитивною кров'ю або контакту слизової оболонки з такою кров'ю
• Особи, що в даний час є сексуальними партнерами ВГС - інфікованих осіб*.

Таблиця адаптована за «Рекомендації по профілактиці та контролю інфекції вірусу гепатиту С (ВГС) і хронічних захворювань, пов'язаних з ВГС». Centers for Disease Control and Prevention MMWR Recomm Rep 1998;47(Rr-19):1-39.

* Хоча поширеність інфекції низька, проте негативний тест партнера є перестраховуванням, тестування сексуальних партнерів дає позитивний ефект в клінічній практиці.

ла можуть бути виявлені в сироватці або плазмі крові за допомогою декількох імунологічних методів. Дві тест-системи для імуноферментного аналізу (ІФА) Abbott HCV EIA 2.0 (Abbott Laboratories) і Ortho® HCV 3.0 ELISA (Ortho-clinical Diagnostics), і одна для імунохемілюмінесцентного аналізу (ІХЛА), Vitros® ANTI-HCV (Ortho-clinical Diagnostics), схвалені FDA для клінічного використання. Специфічність сучасних тест-систем для ІФА для анти-ВГС вище 99%³⁴.

Ймовірність отримання хибних позитивних результатів зростає при проведенні дослідження в популяції з низькою поширеністю гепатиту С. Хибні негативні результати виявляються серед населення з низьким рівнем імунітету, у хворих на ВІЛ, а також серед тих, хто отримав пересадку органів чи гемодіаліз, або хворих на гіпо- або агаммаглобулінемію^{35,37}.

Аналіз рекомбінантним імуноблотом, Chiron RIBA HCV 3.0 SIA (Chiron Corporation, Emeryville, CA), також

Таблиця 3

Поради як уникнути передачі вірусу гепатиту С

<ul style="list-style-type: none"> • Особам, інфікованим гепатитом С, потрібно уникати спільного використання зубних щіток, приладів для гоління та інших засобів індивідуальної гігієни. При пораненнях вони повинні вжити всіх заходів для того, щоб запобігти контакту їх крові з кров'ю інших осіб.
<ul style="list-style-type: none"> • Необхідно настійно радити припинити вживання наркотиків особам, які продовжують вживати ін'єкційні наркотики, необхідно радити уникати повторного або спільного використання шприців, голок, води, вати або іншого приладдя; очищати місце ін'єкції свіжим спиртним тампоном і дотримуватись заходів безпеки, та позбуватися від шприців і голок після їх одноразового використання.
<ul style="list-style-type: none"> • Особам, інфікованим ВГС, заборонено здавати кров, надавати для трансплантації органи і інші тканини, і виступати донорами сперми.
<ul style="list-style-type: none"> • Особам, інфікованим ВГС, необхідно повідомляти про низький ризик передачі інфекції статевим шляхом і що, сама по собі, ця інфекція не є причиною для зміни сексуальної поведінки (тобто особи, що тривалий час знаходяться в сексуальному зв'язку, не повинні починати користуватися бар'єрними засобами контрацепції, а всі інші повинні завжди практикувати «безпечний» секс).

Таблиця адаптована за «Рекомендації по профілактиці і контролю інфекції вірусу гепатиту С (ВГС) і хронічних захворювань пов'язаних з ВГС». Centers for Disease Control and Prevention MMWR Recomm Rep 1998;47(Rr-19):1-39.

Таблиця 4

Аналізи для визначення РНК ВГС, схвалені FDA

Аналіз	Методика	Нижня межа чутливості (Мо/л)	Умови застосування
Amplicor HCV Monitor, v 2.0. (Roche Molecular Systems)	Ручна RT-PCR	50	Діагностика і моніторинг
Cobas Amplicor Monitor HCV, v 2.0. (Roche Molecular Systems)	Напівавтоматична RT-PCR	50	Діагностика і моніторинг
Ampliscreen (Roche Molecular Systems)	Напівавтоматична RT-PCR	< 50	Скринінг крові
VERSANT HCV RNA Quantitative Assay (Siemens Healthcare Diagnostics)	Напівавтоматична ТМА	10	Діагностика і моніторинг
Procleix HIV-1/HCV Assay (Chiron Corporation)	Ручна ТМА	< 50	Скринінг крові

Скорочення: RT-PCR – полімеразна ланцюгова реакція із зворотною транскриптазою, ТМА – транскрипційно-опосередкована ампліфікація

схвалений FDA. Цей аналіз був спочатку розроблений як більш точний та додатковий для підтвердження результатів ІФА. Однак, специфічність результатів третього покоління ІФА є надзвичайно висока, у порівнянні з РІБА. Враховуючи повсюдну доступність дослідження нуклеїнових кислот вірусу, роль РІБА

в діагностиці і лікуванні пацієнтів з вірусним гепатитом С майже зникла^{40,41}.

Молекулярно-біологічні дослідження. В таблицях 4 і 5 перераховані комерційні доступні тест-системи для визначення наявності (якісні аналізи) і кількості (кількісні аналізи) РНК вірусу гепатиту С.

Зазвичай, якісні аналізи були більш чутливими ніж кількісні. У зв'язку з можливістю виконувати ПЛР у реальному часі (на цьому базуються аналізи ТМА з чутливістю 10-50 МО/мл), більше нема потреби в якісних аналізах^{42,43}.

Високочутливі тест-системи з настільки низьким порогом визначення вважають придатними для моніторингу під час терапії. Усі доступні зараз аналізи мають чудову специфічність, в діапазоні від 98% до 99%. У 1997 році, Світова Організація Здоров'я затвердила перший Міжнародний стандарт технологій визначення HCV РНК⁴⁴, і МО, а не копії є зараз одиницями, які переважно використовуються для повідомлення про результати аналізу^{44,45}. З метою контролю, важливо використовувати ті ж самі лабораторні тести до і під час терапії.

Визначення генотипу. Ці аналізи використовуються в епідеміологічних дослідженнях, а також для визначення вірогідності результатів та оптимальної тривалості терапії. Вірус гепатиту С можна віднести, як мінімум, до одного із 6 головних генотипів (генотипи від 1 до 6), на підставі 30% різниці в послідовності нуклеїнових кислот між ізолятами⁴⁶. Генотип 1 (підтипи 1a і 1b) є найпоширенішим у США, слідом за яким ідуть генотипи 2 і 3. Менш поширені генотипи (генотипи 4-6), стали частіше спостерігатися через зростання різноманітності культуральних меншин в Сполучених Штатах Америки⁴⁷. Існує декілька комерційних аналізів для визначення генотипу вірусу гепатиту С, з використанням послідовного аналізу 5'

незакодованих областей, які включають набір Trugene 5' NC HCV гепатитів (Ф. Сіменс, відділення діагностики, Терітаун, штат Нью Йорк), аналіз зворотної гібридизації з використанням специфічного олігонуклеотидного зонда, розміщеного у 5' некодованій області. INNO-LiPa HCV II, (Innogenetics, Гент, Бельгія), та Versant HCV Genotyping Assay 2.0 (Siemens Healthcare Diagnostics Division, Терітаун, штат Нью Йорк). Неточне визначення найпоширеніших генотипів трапляється рідко (<3%), дуже рідко зустрічаються змішані генотипи. Іноді (<5%), неможливо визначити генотип протестованих проб. Зазвичай, це трапляється через низький рівень вірусу, проблемою на етапі ампліфікації при проведенні ПЛР або через надзвичайну мінливість нуклеотиду у межах генома HCV⁴⁸.

Діагностика гострого і хронічного гепатиту С та інтерпретація аналізів.

Діагноз гострого чи хронічного гепатиту С загалом вимагає перевірки сироватки, як на антитіла до вірусу гепатиту С (анти-HCV), так і на РНК ВГС. З метою діагностики рекомендується застосовувати чутливий кількісний аналіз РНК ВГС, оскільки він дає інформацію про рівень віремії, що є важливим для прийняття рішення про подальше ведення пацієнта.

Диференціальний діагноз гострого і хронічного гепатиту С базується на клінічній картині, а саме: симптомах жовтяниці або відсутності підвищення рівня АЛТ в анамнезі та їх тривалості. Після недавнього інфікування, РНК ВГС зазвичай визнача-

ється в сироватці до появи антитіл, РНК вірусу може бути виявлена вже через 2 тижні після інфікування, тоді як анти-ВГС в загальному досягають діагностичних титрів лише через 8–12 тижнів. Ці два маркери ВГС-інфекції можуть зустрічатися в різних комбінаціях, що вимагає ретельного аналізу для їх інтерпретації (таблиця 6).

Одним з можливих варіантів є виявлення як анти-ВГС, так і РНК ВГС,

в осіб з підвищеним рівнем АЛТ. Така ситуація може бути проявом гострого гепатиту С, загострення хронічного гепатиту С, або ж при гострому гепатиті іншої етіології в пацієнта з хронічним гепатитом С. Інший варіант – виявлення антитіл гепатиту С, але з негативним результатом на РНК. Така ситуація може бути проявом гострого гепатиту С в період тимчасового кліренсу РНК ВГС, у випадку хибного позитивного

Таблиця 5

Аналізи для визначення кількості РНК ВГС в сироватці / плазмі

Аналіз	Методика	Коефіцієнт перерахунку в МЕ/мл	Динамічний діапазон (МЕ/л)	Схвалене FDA
Amplicor HCV Monitor, v 2.0. (Roche Molecular Systems)	Ручна RT-PCR	0,9 копій/мл	600 - 500000	Так
Cobas Amplicor Monitor HCV, v 2.0. (Roche Molecular Systems)	Напівавтоматична RT-PCR	2,7 копій/мл	600 - 500000	Так
VERSANT HCV RNA 3.0 Assay (bDNA) (Siemens Healthcare Diagnostics)	Напівавтоматична ампліфікація сигналу bDNA	5,2 копій/мл	615 - 7700000	Так
LCx HCV RNA-Quantitative Assay (Abbott Diagnostics)	Напівавтоматична RT-PCR	3,8 копій/мл	25 - 2630000	Ні
Super-Quant (National Genetics Institute)	Напівавтоматична RT-PCR	3,4 копій/мл	30 - 1470000	Ні
Cobas Taqman HCV Test (Roche Molecular Systems)	Напівавтоматична PCR в реальному часі		43 - 69000000	Так
Abbott Real-Time (Abbott Diagnostics)	Напівавтоматична RT-PCR		12 - 100000000	Ні

або негативного результату одного з тестів, або, що ймовірніше, одужання від вірусного гепатиту С.

Рекомендується проведення повторного аналізу на РНК ВГС через 4-6 місяців для підтвердження одужання від інфекції.

Зворотний варіант – негативний тест на анти-ВГС при позитивному результаті тесту на РНК ВГС – відповідає ранній стадії гострої ВГС-

інфекції, яка передуює появі антитіл або є хронічним гепатитом С у імуноскомпрометованого пацієнта.

Як альтернатива дана ситуація може зустрічатися при хибнопозитивному результаті тесту на РНК ВГС. У всіх випадках проведення повторного аналізу на анти-ВГС і РНК ВГС через 4-6 місяців повинно вирішити всі сумніви. Нарешті, якщо у пацієнта є підвищення АЛТ, але аналізи

на анти-ВГС і РНК ВГС негативні, як гострий так і хронічний вірусний гепатит С можуть бути виключені і слід розглядати інші можливі діагнози. Повторне тестування на наявність антитіл має бути проведене через 4-6 місяців з метою підтвердження відсутності ВГС-інфекції.

Рекомендації:

4. Пацієнти, відносно яких існує підозра на наявність хронічної ВГС-інфекції, повинні спершу бути обстеженими на антитіла до ВГС (Клас I, рівень B);

5. Необхідно проводити тестування на РНК ВГС:

(а) пацієнтів з позитивним результатом тесту на анти-ВГС (Клас I, рівень B);

(б) з використанням чутливого кількісного аналізу у пацієнтів, для яких розглядається можливість проти-вірусного лікування (Клас I, рівень A);

(с) пацієнтів з нез'ясовним захворюванням печінки, чиї аналізи на анти-ВГС негативні і чий імунний статус скомпрометований, або в яких підозрюється гостра ВГС-інфекція (Клас I, рівень B).

6. Генотипування ВГС повинно проводитися у всіх ВГС-інфікованих осіб перед початком інтерферонотерапії з метою визначення дозування препаратів, тривалості лікування і вірогідності відповіді на нього (Клас I, рівень A).

Використання біопсії печінки і неінвазивних методів оцінки фіброзу

Існують три першочергові причини для виконання біопсії печінки: отримання корисної інформації про поточний стан ушкодження печінки; ідентифікація характерних особливостей, які дозволяють прийняти рішення про початок терапії; і можливість виявлення важкого фіброзу або цирозу, що робить необхідним обстеження на предмет наявності гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) і наявності варикозно розширених вен стравоходу.

Матеріал, отриманий при біопсії, досліджується для оцінки ступеню і стадії ушкодження тканини печінки, а також надає інформацію про інші гістологічні характеристики, які можуть впливати на швидкість прогресування захворювання печінки⁴⁹.

Таблиця 6

Тлумачення аналізів на гепатит С (HCV)

Анти HCV	HCV РНК	Тлумачення
Позитивний	Позитивний	Гострий або хронічний гепатит С, залежно від клінічної ситуації
Позитивний	Негативний	Одужання від вірусного гепатиту С; гострий гепатит С в період низької віремії
Негативний	Позитивний	Ранній гострий вірусний гепатит С; Хронічний вірусний гепатит С у пацієнта з імуносупресією; Помилковий позитивний тест на РНК ВГС
Негативний	Негативний	Відсутність ВГС-інфекції

Ступінь гістологічних змін визначається поширеністю некротичних змін і запальною активністю, тоді як стадія визначається поширеністю фіброзу або наявністю цирозу. Розроблено декілька систем «студіювання», найбільш поширеними з яких є французька система METAVIR, система Batts-ludwig, система Міжнародної Асоціації по Вивченню Печінки (IASL), і система Ishak⁵⁰⁻⁵⁴. (Таблиця 7).

Дві з головних причин, які не пов'язані з ВГС, але сприяють прогресуванню хвороби чи перешкоджають лікуванню – є стеатоз^{49,55,56} та надлишок заліза в гепатоцитах⁵⁷. Виявлення одного з цих двох факторів

не є протипоказом до лікування, але їх присутність забезпечує додаткову інформацію щодо ймовірності успішного лікування⁵⁸⁻⁶⁰.

Біопсія печінки раніше вважалася “золотим стандартом” для визначення статусу хвороби печінки, але й вона має свої недоліки, які ставлять питання про її доцільність. Сама процедура пов'язана з ризиком (зокрема біль, кровотечі та перфорації інших органів)^{63,64}, при її виконанні можлива похибка при взятті взірця тканини⁶⁵; при тлумаченні гістопатологічних змін необхідні особливі вміння та знання, вона підвищує вартість медичного обслуговування і є причиною тривоги і страху в пацієнта.

Таблиця 7

Співставлення систем оцінки гістологічної стадії захворювання печінки

Стадія	IASL ⁵¹	Batts-Ludwig ⁵²	Metavir ⁵³	Ishak ⁵⁴
0	Відсутність фіброзу	Відсутність фіброзу	Відсутність фіброзу	Відсутність фіброзу
1	Легкий	Портальний фіброз	Пери-портальний фіброз	Фіброз декількох портальних областей з/без коротких фіброзних септ
2	Фіброз	Рідко ділянки мостовидного або септального фіброзу	Поодинокі ділянки септального фіброзу	Фіброз декількох портальних областей з/без коротких фіброзних септ
3	Помірний фіброз	Численні ділянки мостовидного або септального фіброзу	Порто-центральный фіброз	Фіброз більшості портальних областей з поодинокими ділянками порто-портального фіброзу
4	Виражений фіброз	Цироз	Цироз	Фіброз більшості портальних областей з ділянками вираженого мостовидного фіброзу (порто-портального або порто-центрального)
5	Цироз			Виражений мостовидний фіброз (порто-портального або порто-центрального) з поодинокими вузлами (неповний цироз)
6				Цироз

Тому, зараз всі зусилля спрямовані на пошук альтернативних способів отримання інформації щодо прогресування фіброзу печінки. Основні зусилля в цьому напрямку були сфокусовані на неінвазивній оцінці, заснованій на сироваткових маркерах⁶⁶. Ці маркери корисні для визначення двох крайніх станів в спектрі фіброзу (мінімальний фіброз і цироз), але дають менше інформації для оцінки помірного фіброзу або для спостереження за прогресуванням фіброзу⁶⁶. Недавно розроблений метод еластографії, який використовує ультразвук і низькочастотні еластичні хвилі, для вимірювання еластичності печінки⁶⁷, виявився здатним визначати ступінь фіброзу без біопсії печінки, особливо, у поєднанні з іншими неінвазивними маркерами⁶⁸. Проте, цей метод ще не готовий повністю замінити біопсію печінки, оскільки не є схвалений FDA; відсоток хибних результатів вищий в осіб, хворих на ожиріння, і зараз вже стало очевидним, що результати еластографії можуть несподівано зростати в осіб з гострим гепатитом, які мають інтенсивні некротично-запальні процеси, але не мають фіброзу, або він є мінімальним^{69,70}.

Біопсія печінки не є обов'язковою для осіб з генотипами 2 і 3 гепатиту С, оскільки більш ніж 80% з них досягають стійкої вірусологічної відповіді (СВР) при стандартному лікуванні. Проте, зараз відбувається багато дискусій щодо того, чи потрібна біопсія особам з гепатитом С генотипом 1, оскільки стійка вірусологічна відповідь у них сягає при-

близно 50% серед білих і 30% серед афро-американців⁷¹⁻⁷³. І тим більше незрозуміла потреба в біопсії печінки для осіб з іншими менш поширеними генотипами (від 4 до 6).

Тому, хоча біопсія печінки вважалася звичною практикою при визначенні стадії фіброзу в осіб з генотипом 1⁶², це питання перебуває у стані невизначеності. Прихильники біопсії посилаються на важкість і високу вартість протівірусної терапії, і тому готові відмовитись, або затримати лікування, якщо гістологія печінки показує ступінь фіброзу від мінімального до помірного значення, стадія ≤ 2 (таблиця 7), особливо, якщо відомо, що інфекція триває вже досить довго. Вважається, що ці особи мають повільно прогресуючу хворобу печінки, яка не призведе до їхньої смерті⁷⁴⁻⁷⁶. З іншого боку, лікування рекомендоване тим, в кого спостерігається ступінь фіброзу вищий ≥ 3 (таблиця 7). Слід наголосити, що хоча інформація отримана в результаті біопсії є корисною для використання, проте процедура не є домінуючою для прийняття рішення про призначення лікування. Якщо ж біопсія проведена, але лікування відкладено, тоді загальною практикою є повторення біопсії печінки через 4-5 років, і перегляд рішення про призначення лікування, якщо є дані про прогресування хвороби⁷⁷.

Колишні погляди на те, що особам з генотипом 1 і нормальними значеннями амінотрансфераз нема потреби проводити біопсію печінки, тому що хвороба є ще незначною і лікування фактично може спричинити шкоду,

вже не актуальні. Зараз встановлено, що $\frac{1}{4}$ цих осіб мають значний фіброз⁷⁸⁻⁸¹ і результати лікування будуть подібними до тих, які є в осіб з підвищеними рівнями амінотрансфераз⁸²⁻⁸⁴. Тому рішення про проведення біопсії печінки залежить від того, чи розглядається можливість початку лікування, беручи до уваги тривалість інфекції і інші показники прогресування хвороби печінки (наприклад, визначення кількості тромбоцитів), генотип вірусу, а також готовність і бажання пацієнта зробити біопсію печінки і мотивацію почати лікування. Якщо біопсії не зробили і пацієнт не розпочав лікування, то його стан потрібно перевіряти хоча б раз на рік, і провести біопсію, якщо

рівні амінотрансфераз стануть підвищеними, а також, коли з'являться інші показники прогресування хвороби.

Рекомендації:

7. Біопсію печінки необхідно робити пацієнтам з хронічним гепатитом С, якщо пацієнту і лікарю потрібно знати стадію фіброзу, для прогнозу або щоб прийняти ґрунтовне рішення щодо призначення лікування (Клас Па, рівень В)

8. Доступні зараз неінвазивні тести можуть використовуватись при визначенні наявності або відсутності прогресування фіброзу в осіб з хронічним гепатитом С, але ці тести не повинні замінювати біопсію печінки в рутинній практиці (Клас Пв, рівень С).

*Українську версію підготували
О.Б. Ворожбит, О.Ф. Пчела.*

Продовження в наступному номері журналу.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

УДК 616.36-002.12/.14

СИНДРОМ ЖОВТЯНИЦІ В ІНФЕКТОЛОГІЇ

А.В. Чорновіл, Р.Ю. Грицко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: жовтяниця надпечінкова, жовтяниця печінкова, жовтяниця підпечінкова, інфекційні хвороби.

Синдром желтухи в инфектологии

А.В. Чорновил, Р.Ю. Грицко

В статье рассматриваются желтухи, возникающие при инфекционных болезнях (за исключением вирусных гепатитов), сопровождающихся гемолизом, поражением печени, а также подпеченочные желтухи, в развитии которых имеет значение воспалительный процесс.

Ключевые слова: желтуха надпеченочная, желтуха печеночная, желтуха подпеченочная, инфекционные болезни.

The syndrome of jaundices in infektology

A.V.Chornovil, R.Ju.Hrytsko

In the article are represented various kinds of jaundice which appear at infectious diseases (with exception of viral hepatitis), attended with hemolysis, liver lesions, as well as subliver jaundice in development of which inflammatory process plays an important role.

Keywords: jaundice above liver, liver jaundice, jaundice subliver, infectious diseases

Жовтяниця – один із найяскравіших синдромів, що може домінувати в патології багатьох захворювань. Причини жовтяниці можуть бути різноманітні, але загальною ознакою є підвищений вміст жовчних пігментів у крові. За локалізацією патологічного процесу класифікують 3 групи жовтяниць: 1) надпечінкові – зумов-

лені посиленням синтезом білірубину; 2) печінкові – виникають унаслідок ураження гепатоцитів і внутрішньопечінкових жовчних ходів; 3) підпечінкові – спричинені порушенням зовнішньої секреторної функції печінки. (рис.1).

Надпечінкові жовтяниці, незалежно від їх походження (гемоліз

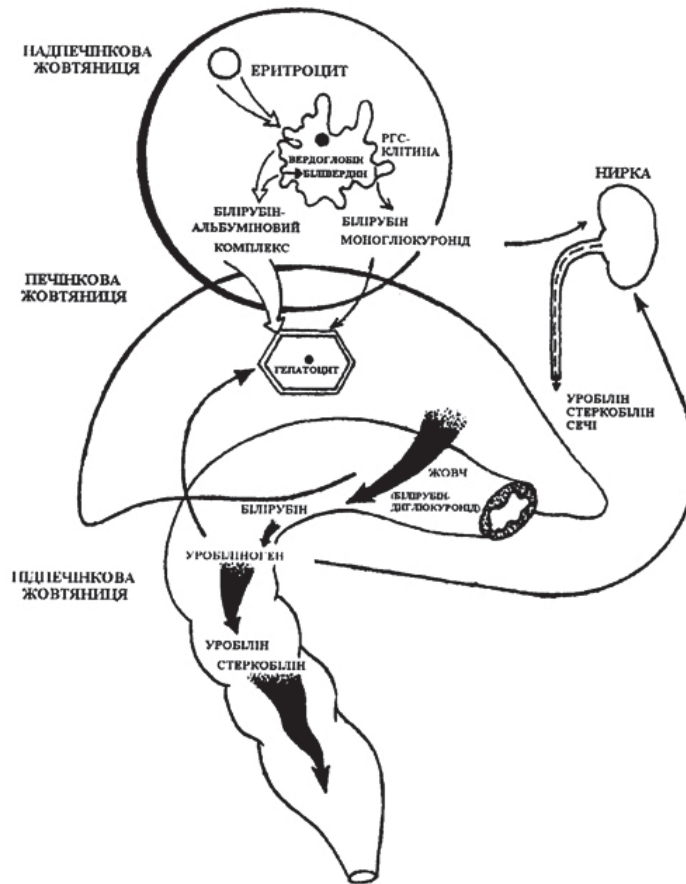


Рисунок 1. Патогенез окремих видів жовтяниць.

або утворення додаткового джерела білірубину), завжди є непрямими і зумовлені накопиченням у крові некон'югованого білірубину.

Печінкові жовтяниці відрізняються між собою за типом гіпербілірубінемії. Так, у разі хронічного гепатиту або цирозу печінки гіпербілірубінемія змішана, але з переважанням прямого (кон'югованого) пігменту. Гіпербілірубінемія, що зумовлена спадковою недостатністю глюкуронілтрансферази (синдром Жильбера), є непрямую і за вмістом у крові некон'югованого білірубину подібна до надпечінкової. Натомість, гіпербілірубінемія печінкового походження, що виникає внаслідок холестазу, характеризується високою

концентрацією в крові кон'югованого білірубину і за цією ознакою не відрізняється від підпечінкових жовтяниць.

Анамнестичні дані, результати об'єктивного обстеження іноді дають змогу встановити правильний діагноз. Проте для уточнення характеру жовтяниці необхідно провести ряд лабораторних та інструментальних досліджень у певній послідовності. Переважно починають з визначення виду жовтяниці (табл. 1) [1,2,3].

У нашій лекції розглядаються жовтяниці, зумовлені інфекційним процесом. У схемі 1 наведені інфекції та інвазії, які безпосередньо або опосередковано сприяють розвитку гіпербілірубінемії [4].

Таблиця 1
Розподіл жовтяниць за патогенетичними ознаками

Вид жовтяниці	Форма жовтяниці	Основна причина жовтяниці	Провідний патогенетичний механізм	Основна хвороба, синдром, стан
I – надпечінкова	Гемолітична; непряма	Посилений гемоліз еритроцитів	Аномальне руйнування еритроцитів через вроджені дефекти, автоімунні процеси, токсичні впливи або механічне пошкодження	1. Спадкові гемолітичні анемії 2. Набуті гемолітичні анемії (імунна, токсична, механічна) 3. Гемоліз у перебігу інфекційних хвороб (малярія та ін.)
		Шунтова; непряма	Руйнування клітин еритропоетичного ряду	1. Хвороби системи травлення (пухлини, резекція тонкої кишки, анацидні гастрити та ін.) 2. Дистантні інвазії 3. Патологія вагітності (наприклад у разі перебудови кровотоку плода з ембріонального на нормобластне)
		Утворення білірубину з гемапротейдів	Виникнення додаткового джерела продукції білірубину	Масивні гематоми, інфаркт легенів тощо
II – печінкова	Транспортна; непряма	Порушення плазмового транспорту білірубину	Підвищення вмісту білірубину через недостатність білірубіно-альбумінового комплексу	1. Білкове голодування (наприклад, відносна нестача білка у вагітних); 2. Цироз печінки з глибоким порушенням синтезу альбуміну; 3. Розщеплення білірубіно-альбумінового комплексу деякими медикаментами
		Печінково-клітинна; змішана, з переважанням прямого білірубину	Ураження гепатоцитів (і міжклітинних капілярів)	Недостатність гепатотичної екскреції білірубину (зміна проникливості, запалення, ушкодження білірної мембрани), захоплення і кон'югації; регургітація
		Ураження гепатоцитів	Недостатність екскреції і захоплення білірубину внаслідок жирового переродження печінкової паренхіми (білкове голодування), печінкова ферментопатія; регургітація	Жирові гепатози, хвороби печінки при ендокриннообмінних і інших метаболічних розладах (діабет, ожиріння, зловживання алкоголем, хвороби системи травлення та ін.)

Продовження табл. 1.

1	2	3	4	5
	Змішана (незначна або помірна)	Ураження гепатоцитів	Пов'язують з тромбозом судин печінки, або прийомом тетрацикліну на тлі спадкової ензимопатії печінки у вагітних з гормонально-метаболическими розладами у системі мати-плід	Жировий гепатоз вагітних (син. – синдром Шихана)
			Недостатність захоплення і екскреції білірубину через ураження мембран, судинно-реологічні розлади, дисеміноване внутрішньосудинне фібриноутворення	Пізній гестоз
			Порушення нейрогуморальної регуляції жовчовиділення, білкового голодування і токсичний гемоліз	Надмірне блювання вагітних (ранній гестоз)
	Холестагична; змішана із значним переважанням прямого білірубину	Ураження гепатоцитів і печінкових жовчних протоків	Недостатність екскреції гепатоцитів, каналцевий холестаз (запалення, набряк, тромбування); незначне порушення захоплення і кон'югації; регургітація	Холестагичні гепатити (переважно гепатит В)
	Холестагична; пряма	Спадкова недостатність гепатоцитів	Недостатність екскреції гепатоцитів через високий вміст прогестерону і холестерину (зменшення проникливості мембран, згущення жовчі); регургітація	Холестагична жовтяниця вагітних
	Ензимопатична; непряма	Спадкова недостатність гепатоцитів	Недостатність екскреції з гепатоцитів білірубину; регургітація (пов'язують з порушенням метаболізму адреналіну)	Синдроми Дабіна–Джонсона і Ротора
Ш – підпечінкова	Обтураційна; (пряма або переважно пряма)	Обтурація позапечінкових жовчних протоків	Порушення кон'югації через недостатність глюкуронілтрансферази; порушення внутрішньоклітинного транспорту	Синдром Жильбера
			Порушення відтоку жовчі через запалення протоків; регургітація. Затримка білірубину у всій біліарній системі	Холестит, холангіт, гепатохолестит, жовчнокам'яна хвороба, пухлини, дискінезія жовчних шляхів тощо



I. Інфекційні хвороби, які спричиняють гемоліз

Багато інфекційних хвороб спричиняють помірний гемоліз, який завдяки резервним можливостям печінки не призводить до жовтяниці. У той же час існують інфекційні захворювання, під час перебігу яких гемоліз і, як наслідок – жовтяниця, стає провідним клінічним симптомом. До них належать: малярія, токсемія, спричинена *Clostridium perfringens* (частіше як наслідок сепсису після абортів), бабезіоз, бартофельоз. Значно рідше гемолітичну жовтяницю зумовлюють мікоплазмоз, сифіліс, інфекційний мононуклеоз (останній частіше є причиною гепатиту). Крім того, виражений гемоліз супроводжує деякі вірусні захворювання, окремі види бактеріємії, зокрема спричинених стафілококами (табл. 2).

Підозра на те, що жовтяниця є гемолітичною, виникає у разі розвитку

гіпербілірубінемії за рахунок підвищення концентрації некон'югованого білірубіну. У сечі таких хворих жовчні пігменти відсутні, а кал забарвлений. Підтвердженням того, що жовтяниця дійсно гемолітична, є наявність ознак гемолізу: анемія, зростання кількості ретикулоцитів, підвищення активності лактатдегідрогенази та вмісту гемоглобіну у плазмі, зниження рівня гаптоглобіну. Для спадкової гемолітичної анемії типовим є мікросфероцитоз, проте симптом цей не є патогномонічним, бо еритроцити із зменшеним діаметром можуть з'являтися під час аутоімунних анемії. До того ж хворий на гемолітичну жовтяницю є більше блідий, ніж жовтий ("лимонний" відтінок шкіри).

На зв'язок гемолізу з інфекційною хворобою вказують клінічні та лабораторні ознаки інфекційного процесу, насамперед виявлення збудника хвороби або його антигенів, результати

дослідження гуморального та клітинного імунітетів. Розглянемо інфекційні хвороби, що супроводжуються гемолізом еритроцитів. Основні особливості етіології та епідеміології цих хвороб розглядаються в таблиці 2.

Малярія. Нерівномірно поширена на планеті (75 % випадків припадає на 9 країн (Індія, Бразилія, Афганістан, Шрі-Ланка, Таїланд, Індонезія, В'єтнам, Камбоджа, Китай); у Європі зростає частота випадків "завізної" малярії.

Збудники малярії – найпростіші роду *Plasmodium*: *P. vivax* – триденної малярії, *P. ovale* – малярії овале, *P. falciparum* – тропічної малярії, *P. malariae* – чотириденної малярії.

Якщо у пацієнта є напади гарячки та виявляють гемоліз, зазвичай підозрюють малярію. На користь малярії можуть також свідчити епідеміологічні дані: перебування в ендемічних регіонах, контакт із зараженою плазмодіями кров'ю, попередні трансфузії крові. Аналізи мазків периферійної крові (або "товстої краплі") у таких випадках майже завжди швидко виявляють малярійні плазмодії (трофобласти та шизонти) [5].

Септицемія спричинена *Clostridium perfringens* (синьо-гнійна паличка). Переважно клостридійна септицемія зумовлена інфекцією жіночих статевих органів після септичного аборту – потрапляння клостридій через шийковий канал або з ділянки промежини чи піхви.

Можливе також зараження через шлунково-кишковий тракт чи жовчні шляхи. Клостридії можуть потрапляти в кровообіг з шлунково-кишкового

тракту чи жовчних шляхів унаслідок виразкових вогнищ або обструкції кишок, некротичних або інфільтруючих злоякісних пухлин, операцій на кишках або різних внутрішньоочеревинних процесів.

Майже у 50% випадків розвивається внутрішньосудинний гемоліз (інші захворювання, зумовлені *C. perfringens*, наприклад газова гангрена, виражений гемоліз спричиняють значно рідше).

Для жовтяниці зумовленої гемолізом, що спричинений дією α -токсину *C. perfringens*, характерне бронзове забарвлення шкіри. Гемолітична анемія – пропорційна ступеню гемолізу. Відзначають гіпербілірубінемію за рахунок непрямой фракції пігменту, зазвичай спостерігається гіперферментемія (ріст активності АлАТ, АсАТ, глутамілдегідрогенази та ін.). Уражаються нирки і печінка, нерідко розвивається олігурія чи анурія, наростає гіпотензія, гемоглобінурія, виникають кровотечі і крововиливи.

У хворих токсемією можна виявити незворотні зміни еритроцитів у периферійній крові. Може бути низький гематокрит, гемоглобінемія (плазма стає рожевою), гемоглобінурія, гіпопротеїнемія. Знижується осмотична і механічна стійкість еритроцитів, відбувається еритрофагоцитоз і виникає метгемоглобінемія; часто розвивається ДВЗ-синдром, іноді виявляють мікросфероцитоз.[6]

Бабезіоз. Людині бабезії передаються лише німфами у період активного кровосмоктання – з травня по вересень. Укус паразита частіше залишається непоміченим. Характерним

для бабезіозу є зтяжний інфекційний процес (декілька місяців), жовтяниця зумовлена гемолізом, який приводить до гемоглобінурії.

Клініка хвороби дещо подібна до малярії: гарячка з ознобом, пітливість, міалгія, нудота, блювання, спленомегалія, гемоглобінемія, підвищення в крові вмісту непрямого білірубіну. Захворювання значно важче перебігає у людей після спленектомії.

Діагностика бабезіозу ґрунтується на виявленні в зафарбованих за методом Гімзи мазках периферійної крові внутрішньоеритроцитарних паразитів (в одному еритроциті можуть перебувати декілька паразитів на різних стадіях розвитку).[7].

Бартонельоз. Захворювання проходить у двох стадіях: перша – гостра стадія – це *Oroya fever*, гарячка з високою летальністю через важку гемолітичну анемію (анемія *Bartonella*); друга – хронічна стадія в людей – це *Verruga peruana* (хвороба перуанських бородавок), яка проявляється легким висипанням на шкірі у вигляді гемангіоподібних плям із сильно забарвленими краями (інша назва – хвороба Карріона).

Тривалість інкубаційного періоду гарячки Оройя становить приблизно 3 тиж. Хвороба супроводжується рапто-вим підвищенням температури, різкою блідістю, слабкістю, сильними м'язовими і суглобовими болями і стрімким зниженням кількості еритроцитів (упродовж 4–5 днів до $1 \times 10^{12}/л$); термінальними проявами хвороби є безсоння, втрата свідомості й кома. Рівень летальності досягає 50 %; хворі без лікування гинуть упродовж 10 днів – 4 тиж.

Жовтяниця інтенсивна, зумовлена потужним гемолізом. Анемія характеризується наявністю в периферійній крові нормохромних макроцитів, вираженою поліхромазією, присутністю еритроцитів з ядрами, тілець Хауелла–Жоллі, кілець Кебота і базофільних включень.

Збудників виявляють у зафарбованих за методом Гімзи мазках периферійної крові (мікроорганізми присутні в 90 % еритроцитів); бартонелли можна також висіяти з крові на всіх стадіях хвороби [6].

Мікоплазмоз зумовлюють мікроорганізми, які займають у класифікації проміжне положення між бактеріями, грибами і вірусами. У людини тільки 4 види збудників можуть спричинити хворобу. Один з них – *Mycoplasma pneumoniae* – уражає дихальну систему, інші три – *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* – є збудниками сечостатевого мікоплазмозу. Усі 4 збудники, за певних умов, спричиняють сепсис, що супроводжується помітним гемолізом і розвитком жовтяниці.

Перебіг багатьох інших інфекційних захворювань (черевний тиф, бактеріальний ендокардит та ін.) також іноді супроводжується жовтяницею, спричиненою руйнуванням еритроцитів, але окрім зазначених вище, гемоліз відступає на другий план. Зрідка гемолітична жовтяниця, як провідний симптом, виникає на фоні інфекційного мононуклеозу.

У пацієнтів з аномальною кількістю еритроцитів чи зі слабовираженим хронічним гемолізом можуть періодично виникати гемолітичні кризи на фоні

гострих інфекцій. Наприклад, це спостерігається у хворих із серповидноклітинною анемією, за недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, чи у випадку пароксизмальної нічної гемоглобінурії [4].

II. Інфекційні процеси, які спричиняють печінкову жовтяницю

Сьогодні відомо щонайменше вісім антигенно відмінних вірусів, які зумовлюють вірусний гепатит; їх позначають, відповідно, як віруси гепатиту А, В, С, D, E, G, TT, SEN. Вважають, що цей "гепатитний алфавіт" ще не вичерпаний. На особливостях цих нозологій ми не будемо зупинятися, бо мета нашої лекції – розгляд жовтяниць, які супроводжують інші (крім вірусного гепатиту) інфекційні хвороби (табл. 3; схема1).

Лептоспіроз – гостра зоонозна інфекційна хвороба, що спричиняється різними серотипами патогенних лептоспір, проявляється гарячкою, симптомами загальної інтоксикації, ураженням нирок, печінки, ЦНС, проявами геморагічного синдрому.

Лептоспіри, їх токсини і продукти обміну спричиняють виражену інтоксикацію. Серед речовин, які продукує збудник, важливе значення мають гемолізін, фібринолізін, плазмокоагулаза, ліпаза. Паренхіматозне ураження печінки з деструктивними і некротичними змінами, та інколи гемоліз еритроцитів спричиняють появу жовтяниці.

З 3–5-го дня хвороби при жовтяничній формі лептоспірозу з'являється іктеричність склер, а згодом і шкіри. Для цієї форми характерний темний колір сечі, але кал знебарвлюється

не у всіх хворих, навіть у випадку інтенсивної жовтяниці. Гіпербілірубінемія – змішана, але з переважанням кон'югованої фракції пігменту. За важкого перебігу лептоспірозу рівень білірубіну сироватки крові часто може сягати 500 мкмоль/л і більше, під нашим спостереженням були пацієнти, у яких вміст білірубіну наближався до 1000 мкмоль/л; АлАт підвищується незначно.

Майже в усіх хворих до 4–5-го дня хвороби спостерігають збільшення печінки (болюча під час пальпації), у половини хворих збільшується селезінка. Печінка тривалий час залишається збільшеною, навіть у термінальній стадії хвороби (на відміну від вірусного гепатиту). Летальність зумовлена переважно нирковою недостатністю.

Для диференціальної діагностики з вірусними гепатитами має значення те, що у периферійній крові спостерігається зменшення кількості еритроцитів і гемоглобіну, значний нейтрофільний лейкоцитоз до $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ і вище, зі зрушенням лейкоцитарної формули вліво аж до міелоцитів, відносна лімфопенія, збільшення ШОЕ до 50–60 мм/год.

Збудників хвороби можна виявити в цитратній крові і спинномозковій рідині за допомогою прямої мікроскопії у темному полі зору, із 7–8-го дня хвороби протягом 3 міс. можна проводити мікроскопію осаду сечі. Для діагностики лептоспірозу найбільшого поширення набули серологічні методи. [8]

Інфекційний мононуклеоз – гостра інфекційна вірусна хвороба, що характеризується гарячкою, генера-

Таблиця 2

Основні відомості про інфекційні хвороби, що спричиняють гемоліз

Нозологія	Малярія	Токсемія, спричинена <i>S. perfringens</i>	Бабезіоз	Бартофельоз
Етіологія	4 види збудника: <i>P. falciparum</i> – тропічна малярія, <i>P. vivax</i> – тропічна малярія, <i>P. ovale</i> – овале-малярія і <i>P. malariae</i> – чотириденна малярія	Грам-позитивні спорутворюючі анаероби – <i>Clostridium</i>	Найпростіші з роду <i>Babesia</i> : <i>B. divergens</i> і <i>B. microti</i>	Збудники – кокобацили (<i>Bartonella bacilliformis</i>)
Епідеміологія	Джерело і резервуар плазмодій – хвора людина чи паразитоносій; переносники – саміці комарів роду <i>Anopheles</i> . Механізм передачі збудника трансмісивний, зрідка можливий артифіціальний шлях чи інфікування під час пологів. Ендемічні осередки: Пд. й Пд.-Сх. Азія, Океанія, Центральна й Пд. Америка, тропічна й субтропічна Африка	<i>S. perfringens</i> рідко зумовлюють важкі інфекції (у результаті первинного інфікування матки, товстої кишки чи жовчних шляхів), але їх часто виділяють з масивних травматичних ран	Переноситься переважно кліщами <i>Ixodes ricinus</i> і <i>Haemaphysalis ruspata</i> . У Пн. Америці переноситься кліщем <i>Ixodes scapularis</i> . Спостергалися випадки після переливання крові	Трапляється лише у певних долинах Анд – у Перу, Еквадорі і Колумбії. Переносник – кровосисна муха <i>Phlebotomus verrucosus</i>
Патогенез	Анемія з одного боку зумовлена руйнуванням еритроцитів унаслідок розмноження в них збудників, з іншого – аутоімунним гемолізом. Жовтяниця носить змішаний характер – за рахунок гемолітичного (основний) та паренхіматозного компонентів	α -токсин спричиняє внутрішньосудинний гемоліз і масивне ураження каплярів, руйнує тромбоцити і ушкоджує мітохондрії гепатоцитів	Характерним є гемоглобінурія та гемолітична анемія – гемоліз через пряме ушкодження паразитами мембран еритроцитів	В печінці і селезінці відбувається фагоцитоз інфікованих еритроцитів
Ураження печінки	Уже в 1-й тиж. хвороби збільшується і набуває щільної консистенції печінка. Поступово з'являється субіcterичність склер і шкіри. Під час тропічної малярії часто виникає токсичний гепатит, але функції печінки порушуються незначно	Швидко наростає субіcterичність склер, шкіри і печінкова недостатність	Функція печінки порушується незначно, переважає гемоліз	Ушкодження ретикулоендогеліальної системи вторинне; функція печінки порушується незначно
Прогноз	Прогноз сприятливий. Летальність ~1% за рахунок злюккісних форм тропічної малярії та малярії у вагітних; у дітей вона сягає 5%. Тропічна малярія зумовлює до 98% усіх летальних наслідків	Сепсис виникає в ~1% жінок після септичного аборту. Летальність становить ~100%	Летальність ~1%, частіше на фоні спленектомії	Летальність у гострій стадії – 50%, у хронічній – менше ніж 1%
Лабораторна діагностика	У сироватці крові збільшується вміст непрямого білірубину, помірно зростає активність АЛАТ. У гемограмі – нормодитарна анемія, ретикулоцитоз, лейкопенія з нейтропенією і відносним лімфоцитозом, ШОЕ збільшена	У крові виявляють гемолітичну анемію, підвищується вміст непрямого білірубину і АЛАТ	Підвищується вміст непрямого білірубину, АЛАТ частіше в нормі	Підвищується вміст непрямого білірубину, АЛАТ частіше в нормі

Таблиця 3
Основні відомості про інфекційні хвороби, які спричиняють печінкову жовтяницю

Нозологія	Лептоспіроз	Інфекційний мононуклеоз	Єрсиніозна інфекція	Ку-гарячка
Етіологія	Збудники – лептоспіри, що належать до родини спірохет (<i>Spirochaetae</i>). У нашій країні виділяються 13 серологічних груп лептоспір	Збудник хвороби – герпесвірус 4-го типу, вірус Епштейна-Барра (Epstein-Barr virus – EBV)	Єрсиніоз спричиняє <i>Yersinia enterocolitica</i> , а псевдотуберкульоз – <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	Збудник грамнегативний поліморфний мікроорганізм – <i>Coxiella burnetii</i> , єдиний представник роду <i>Coxiella</i> родини <i>Rickettsiaceae</i>
Епідеміологія	Хворобу вважають найпоширенішим зоонозом. Джерело інфекції – гризуни, собаки, свині, худоба. Шляхи інфікування людини: контактний, аліментарний, аспіраційний	Джерело й резервуар збудника – хвора людина і вірусоносії. Механізм передачі – повітряно-краплинний; фактор передачі – контамінована вірусом слина	Механізм передачі збудників єрсиніозної інфекції: фекально-оральний; основний шлях передачі – харчовий (м'ясо, молоко, овочі тощо), проте не виключені побутовий і водний	Резервуар інфекції: різні види диких і домашніх тварин, а також птахи і членистоногі. Шляхи зараження: аерогенний, контактний, аліментарний, рідко – трансмісивний
Патогенез	Відбувається дисемінація збудника практично по всіх органах і тканинах, чим і зумовлена поліорганна симптоматика	Збудник проникає у віддалені лімфовузлы й органи, що багаті ретикулоендотеліальними клітинами, розвивається лімфаденопатія, збільшується печінка й селезінка	Дисемінація мікроорганізмів, що супроводжується вивільненням ендотоксину, спричиняє бактеріально-токсичне ураження органів і тканин	Коксієли гематогенно розносяться по організму та вибірково фіксуються в клітинах РЕС. Найбільша кількість збудників осідає в печінці, селезінці, кістковому мозку
Ураження печінки	Паренхімагозне ураження з деструктивними і некротичними змінами у печінці	Відзначається помірна жовтяниця, підвищується активність АЛАТ і лужної фосфатази	У печінці утворюються специфічні гранульоми, інколи й мікроабсцеси	Дифузні грануломатозні зміни з багатоядерними гігантськими клітинами, ділянки інфільтрації лейкоцитами
Прогноз	Летальність від жовтяничних форм коливається в межах 10–60% (у середньому – 15%)	Для неускладненого перебігу прогноз сприятливий, хвороба закінчується повним видужанням через 2–4 тиж.	Прогноз єрсиніозної інфекції сприятливий, за винятком септичної форми, при якій летальність сягає 50%	Прогноз сприятливий, окрім випадків розвитку фульмінантного гепатиту, ендокардиту та тромбоемболії
Лабораторна діагностика	Використовують реакцію мікроаглютинації і лізису лептоспір (РАТ або РМА). Для дослідження беруть парні сироватки (перша з 7-го дня хвороби, друга – через 7–10 днів). Діагностичний титр – 1:100	Серологічні методи – виявляють антитіла до антигенів збудника, ПЛР – для виявлення ДНК вірусу; застосовують також різні модифікації реакції гетерогеммаглютинації (Пауля-Бунделя, Ловрика, Гоффа-Бауера), які стають позитивні в перші дні хвороби (до 3–4-го тиж.)	Кров, випорожнення, сечу, білкові маси висівають на агар Ендо, або середовище Серова. Для серологічної діагностики використовують РНГА і РА.	Висока концентрація антитіл у реакції РЗК до антигенів I фази <i>C. burnetii</i> – показник хронічної інфекції, свідчить на користь грануломаатозного гепатиту

лізованою лімфаденопатією, гострим тонзилітом, збільшенням печінки й селезінки, характерними змінами гемограми.

Інкубаційний період триває від 7 до 40 днів. До 2–4-го дня хвороби гарячка і симптоми інтоксикації досягають максимуму. З перших днів для інфекційного мононуклеозу характерна тріада: гарячка, тонзиліт, генералізована лімфаденопатія. У більшості хворих збільшена печінка й селезінка (збільшуються з 3–5-го дня хвороби, досягають максимального розміру на 6–10-й день і залишаються збільшеними до 3–4 тиж. і довше). У 18% дорослих хворих виявляють клінічні й біохімічні ознаки гепатиту. У цих випадках виникає помірна жовтяниця (гіпербілірубінемія змішаного типу з переважанням кон'югованої фракції), підвищення активності амінотрансфераз і лужної фосфатази. Ураження печінки подібне до клінічних проявів вірусного гепатиту.

На відміну від вірусних гепатитів, для мононуклеозу характерні типові зміни у периферійній крові: лейкоцитоз ($10\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$), збільшення кількості одноядерних елементів (лімфоцити, моноцити, атипові мононуклеари), хоча у перші дні хвороби може спостерігатися нейтрофільний лейкоцитоз, ШОЕ – 15–30 мм/год. Атипові мононуклеари (віроцити) у більшості хворих з'являються на 2-3-й день (у 80–85% хворих).

Специфічним методом діагностики є визначення антитіл до капсиду вірусів – антитіла класу Ig M з'являються в перші дні хвороби

Єрсиніозна інфекція. Під терміном "єрсиніозна інфекція" об'єднані дві гострі інфекційні хвороби: єрсиніоз і псевдотуберкульоз. Характеризуються загальною інтоксикацією, нерідко екзантемою, ураженням печінки, селезінки, кишкового тракту та інших органів і систем.

Для жовтяничної форми єрсиніозної інфекції передусім характерні симптоми ураження печінки – розвивається гепатит. Скарги на тяжкість і біль у правому підребер'ї, іноді свербіж шкіри. Печінка збільшена, болюча під час пальпації. З'являється жовтяниця, гіпербілірубінемія за змішаним варіантом (переважно за рахунок прямого білірубіну), може підвищуватися активність ферментів (АлАТ і АсАТ), змінюються осадові проби. Сеча темніє, кал знебарвлюється.

Для диференціальної діагностики з вірусними гепатитами має значення гарячка, часті випорожнення зі слизом, типова висипка, нейтрофільний лейкоцитоз із зрушенням лейкоцитарної формули вліво, відносною лімфопенією та еозинофілією, збільшення ШОЕ. Діагноз підтверджується бактеріологічно. Для серологічної діагностики використовують РНГА (діагностичний титр 1:100) і РА (діагностичний титр 1:200).

Ку-гарячка. У розпалі Ку-гарячки практично в усіх хворих розвивається гепатолієнальний синдром. Гепатит (найчастіше гранулематозний), що супроводжується жовтяницею, спостерігають у 30 % хворих із затяжним перебігом.

Ця форма хвороби характеризується гарячкою, нездужанням, ге-

патомегалією. Клінічно від вірусних гепатитів Ку-гарячка відрізняється гострим початком з ознобом та високою температурою. У більшості хворих гіперемія обличчя, ін'єкція судин склер, часто герпес. Можливе ураження дихальної системи. Також потрібно проводити диференціацію із хворобами, при яких можлива поява гранулом у печінці (туберкульоз, саркоїдоз, гістоплазмоз, бруцельоз, туляремія, сифіліс та ін.).

Для підтвердження діагнозу використовують різні методики специфічної діагностики (переважно серологічні).

Гепатит може виникнути як ускладнення вторинного сифілісу. Діагностичним критерієм жовтяниці сифілітичної етіології є непропорційно високий рівень лужної фосфатази та білірубину у порівнянні з трансаміназами.

Печінкову жовтяницю можуть спричиняти віруси простого герпесу, краснухи, цитомегаловіруси, паразитарні інвазії: клонорхоз, аскаридоз, шистосоматоз, а також інші вірусні і бактеріальні інфекції, які зумовлюють запалення печінки.

Інфекції в системі кровообігу. Бактеріємії можуть сприяти розвитку жовтяниці внаслідок гемолізу або прямого ушкодження печінки. Такі жовтяниці виникають при сепсисі, важких стрептококових інфекціях, сальмонельозах тощо. Пошкодження печінки зазвичай минають, якщо інфекційний агент ефективно пригнічується. Жовтяницею можуть супроводжуватися гнійний апендицит чи дивертикуліт, з бактеріємію

мезентерійної та порталльної вен, що призводить до пілефлебиту. Пілефлебіт супроводжується важким перебігом і характеризується гарячкою, ознобом, болем у правому підребер'ї, ураженням печінки [9].

Абсцес печінки. Ще однією формою жовтяниці, зумовленої ураженням печінки, є абсцес печінки. Абсцес переважно буває піогенним за етіологією та найчастіше супроводжує обструкцію жовчних шляхів. Абсцес печінки може бути наслідком травми живота, бактеріємії, некрозу пухлини з подальшим інфікуванням та ін.

Так званий класичний синдром піогенного абсцесу (озноб, лихоманка, біль у правому підребер'ї, слабкість, жовтяниця) наявний не у всіх випадках. Цей стан супроводжується помірно жовтяницею і підвищеним рівнем лужної фосфатази, а рентгеноскопія органів черевної порожнини виявляє міхурці повітря в печінці.

Абсцес печінки амебної етіології клінічно нагадує піогенний абсцес, але має і деякі відмінності. По-перше, амебний процес зазвичай більший у розмірі та поодинокий. По-друге, захворювання перебігає менш гостро і жовтяниця виникає рідше. Розрізнити амебну та піогенну природу абсцесу досить складно, оскільки у хворих з амебним процесом рідко спостерігаються видимі симптоми зі сторони шлунково-кишкового тракту, трофозоїти-гематофаги рідко вдається виявити в калі (потрібні багаторазові дослідження).

Діагноз верифікується за допомогою серологічних тестів, має також значення пункція абсцесу.

Диференціальна діагностика інфекційних процесів, які спричиняють підпечінкову обструкцію

Нозологія	Етіологія, епідеміологія, патогенез	Клінічні ознаки	Діагностика
Холангіт	Частіше виникає як вторинний прояв обструкції, спричиненої жовчнокам'яною хворобою, неоплазією, звуженням загальної жовчної протоки або панкреатитом	Жовтяниця з гектичною температурою, ознобом, болем і болочістю під час пальпації в правому підребер'ї	Підвищення рівня прямого білірубіну, лужної фосфатази і лейкоцитів. Іноді для діагностики необхідна лапаротомія
Холецистит	Частіше зустрічається в жінок середнього віку	Жовтяниця з періодичними кольками в правому підребер'ї, які іррадіюють в спину, праве плече, а іноді в середньо-епігастральну ділянку і навіть у ліву частину живота. Часто невисока температура тіла, але іноді висока гарячка і озноб, які рецидивують після повторних обструкцій жовчних шляхів	Підвищення рівня прямого білірубіну, лужної фосфатази, іноді лейкоцитів. Під час рентгенографії виявляють камені у жовчних шляхах. Нечасто, у разі інфекції в жовчному міхурі або протоках, відмічається скопчення газу. Рекомендують УЗД і комп'ютерну томографію, іноді необхідна лапаротомія
Панкреатит	Жовчні каміння і алкоголізм є найчастішими факторами, які сприяють розвитку панкреатиту, але його конкретний патогенез все ще не відомий	Жовтяниця з гарячкою, середньоепігастральними болями, що часто іррадіюють у спину, нудота і блювання. У важких випадках з'являються ознаки перитоніту одночасно з абдомінальною геморагією і симптомами Грея-Тернера і Кулена. Можлива гіпотензія	Підвищення прямого білірубіну, лужної фосфатази, високі рівні ліпази й амілази; часто лейкоцитоз. У важких випадках – зниження вмісту кальцію в сироватці. Іноді спостерігають кальциноз підшлункової залози чи роздуті петлі кишок унаслідок запалення підшлункової залози

III. Інфекційні процеси, які спричиняють підпечінкову жовтяницю

Підпечінкова жовтяниця - зумовлена обструкцією жовчовивідних шляхів, розвитку якої сприяє інфекційний процес. Запальний процес може виникати практично у всіх ділянках жовчовивідних шляхів (табл. 4).

Висхідний холангіт – інфекційний процес, пов'язаний з обструкцією позапечінкових жовчних протоків, що проявляється гарячкою, ознобом, болем у правому підребер'ї і жовтяницею. Типовим є підвищення рівня прямого білірубіну, а також активності лужної фосфатази; активність АлАТ підви-

щена мінімально. Для підтвердження бактеріємії проводять посіви крові. Обструкцію в цьому випадку рекомендують ліквідувати хірургічним шляхом. У деяких хворих можуть виникати рецидиви гарячки та ознобу, які отримали назву переміжної жовчної гарячки Шарко.

Чимало інших інфекційних процесів, які локалізуються в черевній порожнині, за своїм перебігом схожі на холангіт. Холецистит може супроводжуватися гарячкою та болем у правому підребер'ї чи в середньо-епігастральній ділянці – приблизно в 20% хворих з'являється жовтяниця, як результат наявності каменю у загальній жовчній протоці чи набряку жовчних протоків, пов'язаного із за-

паленням жовчного міхура. Панкреатит може приводити до жовтяниці (утруднення відтоку жовчі) через набряк підшлункової залози, також внаслідок запального процесу.

Діагноз обструкції у хворого на жовтяницю слід уточнювати ультразвуковим обстеженням чи комп'ютерною томографією. Нечастий синдром, який імітує холангіт, – це гонококовий перигепатит або синдром Фітц-Хью–Куртіса. У жінок із запальним процесом в ділянці малого тазу інфекційний процес може поширюватися у верхні відділи черевної порожнини і спричинити фібринозний перитоніт із локалізацією над печінкою. Як наслідок, з'являються біль у правому підребер'ї, гарячка, шум тертя капсули печінки та іноді жовтяниця.

Література

1. Вірусні гепатити у схемах, таблицях та малюнках. Посібник/ Герасун Б.А., Грицько Р.Ю., Ворожбит О.Б., Герасун О.Б. – Львів: Ліга-Прес, 2008. – 102.
2. Герасун Б.А. Вірусний гепатит В – НВ-вірусна інфекція. Видання -2 –Львів: 2009 – 260 с.
3. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей// М., ГОЭТАР Медицина. 1999.- 864 с.
4. Шлоссберг Д., Шульман И.А. // Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. Пер. з англ. М.-СПб.: «Издательство БИНОМ – Невский Диалект», 1999.-318 с.
5. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени // М.: Медицина.-1989.- 336 с.
6. Harrison's Principles of Internal Medicine by Dennis L. Kasper Publisher: McGraw-Hill Medical /16th edition (1Feb2005)/ISBN: 0071445544/Pages:2680
7. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory diseases/ 2008 May 29; 453(7195):620-625.
8. Жовтяниці у вагітних / Беседін В.Н., ГерасунБ.А., Шевченко Л.Ю.. – Львів: ЛДМУ,1999.– 240 с.
9. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных //М.: Триада Х. – 1997.– 304 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.36-002.1:616.151.5-08

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СТАНУ ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АНТИОКСИДАНТНОЇ
СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В**

Є. В. НІКІТІН

Одеський державний медичний університет

Ключові слова: гострий гепатит В, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система.

**Клинико-патогенетическое значение состояния перекисного окисления
липидов и ферментативной антиоксидантной системы у больных острым
гепатитом В**

Е. В. Никитин

Обследовано 440 больных острым гепатитом В. В эритроцитах и сыворотке крови больных изучали концентрацию продуктов перекисного окисления липидов и показатели ферментативной антиоксидантной системы. Установлено, что в патогенезе острого гепатита В важную роль играет снижение активности АОС, не обеспечивающее нейтрализацию перекисных радикалов.

Ключевые слова: острый гепатит В, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

**Clinical-pathogenetical importance meaning of state of lipid peroxidation and
phermentative antioxidant system of patients with acute hepatitis B**

E. V. Nikitin

440 patients with acute hepatitis B have been examined. Concentration of lipid peroxidation's products and ferment antioxidant system's (AOS) indices has been investigated in erythrocytes and blood serum of the patients. It has been stated that important role in pathogenesis of acute hepatitis B plays decrease of activity of AOS, which does not provide neutralisation of peroxide radicals.

Keywords: jacute hepatitis B, lipid peroxidation, antioxidant system.

Вступ. Проблема вірусних гепатитів залишається однією з найактуальніших у гепатології. Хоч досягнуті значні успіхи у вивченні етіології, епідеміології, клініки, патогенез залишається мало дослідженим, зокрема, не зрозумілі механізми цитолізу гепатоцитів, не розроблені методи терапії, здатні захистити печінкову клітину від пошкоджуючих факторів [1, 2, 3, 4].

Окремі дослідники здійснили фрагментарні дослідження, спрямовані на розкриття ролі метаболічних процесів, що лежать у основі функціонування гепатоциту. Це дозволило поглибити знання механізмів розвитку хвороби, і, зокрема, цитолізу [5, 6, 7, 8, 9], проте проблема залишається не вирішеною.

У цьому відношенні перспективним є дослідження динаміки перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що відіграє важливу роль в регуляції фосфоліпідного матриксу клітинних мембран, просторової конфігурації фосфоліпідних молекул, регуляції їх ліпідного складу, тобто процесів, які впливають на проникність мембран і в цілому на метаболізм та життєдіяльність клітин [5, 10, 11, 12].

Мета дослідження — вивчити стан процесів ПОЛ і ферментативної антиоксидантної системи (АОС) у хворих на гострий гепатит В (ГГВ), їх зв'язок з процесами деструкції гепатоцитів.

Матеріали та методи. Обстежено 440 хворих на гострий гепатит В (ГГВ), серед них 200 жінок та 240 чоловіків. За віком хворі розподілялися так: молодий вік – 182, середній – 220, похилий – 38.

Діагноз ГГВ підтверджували виявленням HBsAg та анти-HBc класу IgM методом імуноферментного аналізу. В динаміці хвороби визначали показники ПОЛ, активність ферментів АОС. В еритроцитах та сироватці крові спектрофотометричним методом досліджували активність ферменту, що інактивує супероксидний аніон-радикал (СОД), в залежності від важкості та періоду хвороби; каталазну активність оцінювали за швидкістю інактивації перекису водню; глутатіонредуктазну (ГР) – по методу А. М. Герасимова і співавт. (1976), активність глутатіонпероксидази до перекису водню (ГП1) та гідроперекису трибутилу (ГП2) – по методу D. E. Paglia, W. N. Valentine (1967), активність глутатіон-S-трансферази (ГТ) до 1-Cl-2,4-дінитробензолу – по W. H. Nabilq et al., (1974), кількість відновленого глутатіону (G-SH) – по методу Ф. Є. Прохорової (1982). Визначення активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) здійснювали по методу Є. Ф. Путіліної та С. Д. Зоїдзе (1982), кількість дієнових кон'югатів (ДК) – методом І. Д. Стальної (1977), малонового діальдегіду (МДА) – у реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою (Д. Стальна, Т.Г. Гаришвілі, 1977).

Контрольну групу для порівняння показників ПОЛ/АОС склали 40 практично здорових осіб, по 30 – для зіставлення коагулографічних даних та показників тромбоцитарної ланки гемостазу.

30-тьом хворим з середньоважким перебігом ГГВ до стандартної патогенетичної терапії протягом 10 днів

додавали 10 % настій астрагала шерстистоквіткового. Хворі з групи зіставлення (n 60) отримували плацебо (слабкий розчин чаю). Вплив лікування оцінювали за загальноприйнятими показниками, що характеризують перебіг хвороби та повноту одужання, динаміку основних показників ПОЛ, АОС та гемостазу.

Отримані результати статистично оброблені на персональному комп'ютері Intel Celeron 2300 за допомогою програм Microsoft Office 2000, Statistica + for Windows. Бази даних формували в таблицях Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення. При вивченні процесів ПОЛ у хворих на ГГВ встановлені істотні зміни концентрації МДА і ДК, в залежності від періоду хвороби та її важкості. З даних, поданих у таблиці 1, видно, що навіть у разі легкого перебігу ГГВ вже на початку жовтяничного періоду виникало вірогідне підвищення концентрації ДК в еритроцитах та сироватці крові. У час послаблення жовтяниці спостерігалось її зменшення, проте сироваткова концентрація ДК дещо перевищувала показники в осіб контрольної групи. В реконвалесценції рівень ДК в еритроцитах відповідав нормі. Аналогічна картина спостерігалась і у динаміці показників МДА (табл. 1).

У хворих з середньоважким перебігом ГГВ на початку жовтяничного періоду рівень ДК в еритроцитах складав $6,31 \pm 0,17$ нмоль/л ер. зав. ($p < 0,05$), у сироватці крові – $17,08 \pm 0,47$ нмоль/л сир. ($p < 0,05$); у розпалі хвороби концентрація ДК в крові залишалась досить високою. Повної нормалізації ДК

не встановлено навіть при виписуванні хворих зі стаціонару. Зміни МДА в крові хворих були аналогічними.

Особливо високою була концентрація продуктів ПОЛ у крові хворих з важким перебігом ГГВ (табл. 1). Навіть при виписуванні зі стаціонару у таких хворих активність АлАТ ($1,42 \pm 0,64$) і АсАТ ($1,13 \pm 0,45$ ммоль/л) та концентрація білірубину ($23,73 - 31,80$ мкмоль/л) були помірно підвищені

У хворих з фульмінантними формами ГГВ ми спостерігали неоднозначні зміни концентрації продуктів ПОЛ. Так, у пацієнтів з ознаками прекоми I–II ступеня спостерігалось значне зниження концентрації ДК ($3,95 \pm 0,58$ нмоль/л ер. завису та $8,71 \pm 0,59$ нмоль/л сироватки), порівняно з аналогічними показниками у важкохворих, але без ознак печінкової енцефалопатії ($14,46 \pm 0,13$ і $39,61 \pm 0,58$ відповідно; $p < 0,05$). Концентрація МДА у хворих з ознаками прекоми I – II ступеня також була нижчою і в еритроцитах, і в сироватці крові, порівняно з її рівнем у важкохворих, але без ознак печінкової енцефалопатії. У хворих з ознаками глибокої коми ДК продовжував знижуватися, а рівень МДА знову зростає.

Таке вторинне зростання МДА, на нашу думку, може бути пов'язане із залученням до патологічного процесу тканин організму, які до цього не піддалися «агресії». Отже, встановлена пряма залежність між ступенем підвищення концентрації ДК і МДА в крові і важкістю ГГВ та періодом хвороби.

Результати дослідження свідчать, на нашу думку, про участь ПОЛ у збудженні процесів вільно-радикального окислення (ВРО). Це підтверджує наявність

прямої кореляційної залежності між концентрацією білірубину, активністю АЛАТ і АсАТ і рівнем продуктів ПОЛ: чим вища концентрація ДК і МДА в крові хворих, тим тривалішими є ознаки хвороби.

Значне зростання рівня ВРО посилює ПОЛ у фосфоліпідах тканини мозку, викликаючи астенізацію, а у тяжких випадках — енцефалопатію. Отже, можна вважати, що при ГГВ виникають ланцюгові радикальні реакції, які ініціюють перекисне окислення ліпідів у структурі клітинних мембран.

Відомо, що структура та функції клітинних мембран регулюються інтенсивністю процесів ВРО та низкою біологічно активних сполук, які впливають на стабілізацію ланцюгових реакцій ВРО.

У хворих з легкими формами ГГВ у перші дні жовтяничного періоду в ери-

троцитах та сироватці крові спостерігалося вірогідне підвищення активності СОД (табл. 2). На спаді жовтяниці активність ферменту мала тенденцію до зниження, і при виписуванні хворих зі стаціонару наближалася до її рівня у донорів.

У хворих з середньоважким перебігом ГГВ на початку жовтяничного періоду активація СОД в еритроцитах та сироватці крові є інтенсивнішою. Проте, у розпалі хвороби активність ферменту в еритроцитах і в сироватці крові стає нижчою, ніж у осіб контрольної групи. При важкому перебігу ГГВ активність СОД в еритроцитах низька протягом всієї хвороби, повного її відновлення не було і при виписуванні хворих зі стаціонару (табл. 2).

Особливо низькою активність СОД була у хворих з фульмінант-

Таблиця 1
Концентрація ДК і МДА в еритроцитах і сироватці крові хворих на ГГВ, залежно від важкості перебігу та періоду хвороби (M±m)

Період ГГВ	ДК		МДА	
	нмоль/л завису еритроцитів	нмоль/л сироватки	нмоль/л завису еритроцитів	нмоль/л сироватки
Легкий перебіг				
Початок хвороби	5,25 ± 0,15*	14,07 ± 0,45*	174,64 ± 8,82*	296,43 ± 9,04*
Період розпалу	5,06 ± 0,16*	13,04 ± 0,56*	157,83 ± 10,38*	296,48 ± 7,69*
Рання реконвалесценція	4,83 ± 0,14	12,71 ± 0,51	148,72 ± 8,01	253,90 ± 7,74
Середньоважкий перебіг				
Початок хвороби	6,31 ± 0,17*	17,08 ± 0,47*	229,93 ± 9,00*	441,12 ± 9,19*
Період розпалу	5,91 ± 1,17*	15,73 ± 0,42*	217,22 ± 23,58*	362,17 ± 14,54*
Рання реконвалесценція	5,30 ± 0,14*	14,20 ± 0,46*	157,32 ± 7,44*	350,63 ± 9,76*
Важкий перебіг				
Початок хвороби	4,31 ± 0,13	11,34 ± 0,44*	233,62 ± 6,49*	433,33 ± 6,76*
Період розпалу	14,46 ± 0,13*	39,61 ± 0,58*	393,45 ± 10,01*	720,27 ± 7,87*
Рання реконвалесценція	6,13 ± 0,13*	15,55 ± 0,51*	197,94 ± 7,88*	354,62 ± 8,19*
Здорові люди	4,57 ± 0,84	11,77 ± 0,28	142,03 ± 4,28	240,32 ± 3,97

Примітка * - вірогідна різниця порівняно зі здоровими людьми (p<0,05).

Активність СОД і каталази в еритроцитах і сироватці крові хворих на ГГВ залежно від важкості перебігу і періоду хвороби (M±m)

Період ГГВ	СОД		Каталаза за	
	МО/л завису еритроцитів	МО/л сироватки	МО/л завису еритроцитів	МО/л сироватки
Легкий перебіг				
Початок хвороби	451,12 ± 7,66*	313,72 ± 3,31*	1350,06 ± 43,02*	926,14 ± 32,13*
Період розпалу	424,36 ± 8,92*	270,32 ± 3,67*	1566,98 ± 36,70*	1051,13 ± 36,78*
Рання реконвалесценція	372,74 ± 6,70	258,65 ± 5,27	1113,48 ± 33,80	799,34 ± 26,88
Середньоважкий перебіг				
Початок хвороби	507,23 ± 8,08*	339,76 ± 7,12*	1565,92 ± 27,40*	1023,51 ± 32,75*
Період розпалу	335,78 ± 9,46*	203,54 ± 4,43*	1773,56 ± 34,48*	1241,85 ± 24,84*
Рання реконвалесценція	374,81 ± 8,05	245,72 ± 8,48	1079,87 ± 27,65	841,53 ± 26,74
Важкий перебіг				
Початок хвороби	312,14 ± 5,35*	303,29 ± 8,41*	1938,46 ± 39,27*	1292,49 ± 33,23*
Період розпалу	250,83 ± 7,39*	216,19 ± 7,16*	2461,37 ± 37,72*	1549,95 ± 32,49*
Рання реконвалесценція	340,86 ± 8,63*	229,13 ± 7,05	1170,47 ± 32,22*	858,02 ± 26,94
Здорові люди	378,83 ± 18,93	236,87 ± 8,39	1040,53 ± 21,21	823,44 ± 17,62

Примітка * - вірогідна різниця порівняно зі здоровими людьми (p<0,05).

ними формами вірусного гепатиту (198,51±19,139 МО/л ер. завису та 169,87±14,506 МО/л сироватки, проти 213,22±13,148 та 196,50±10,185 відповідно у хворих з ознаками преломи). Суттєво, що зниження активності СОД у розпалі ГГВ відповідало максимальному підвищенню концентрації ПОЛ і важкості хвороби. Активація ферменту при доброякісному перебігу ГГВ, ймовірно, обумовлена, компенсаторним напруженням системи, дія якої спрямована на стабілізацію ВРО. Зниження активності ферменту у розпалі хвороби, особливо при важких та фульмінантних гепатитах, пов'язане з виснаженням ферментної системи.

У хворих на ГГВ спостерігалось, залежно від важкості ГГВ, зростання активності каталази. Активність її нормалізувалася лише перед ви-

пискою. Це, особливо у разі важкого перебігу, свідчить про досить потужні адаптивні можливості ферменту та його роль у підтримці процесів ВРО; у хворих із злоякісним перебігом ГГВ спостерігалася тенденція до зниження активності каталази в еритроцитах та сироватці крові, що можна пояснити вичерпанням адаптивних можливостей системи.

Отже, у хворих на ГГВ встановлені значні порушення активності ферментів, які знешкоджують активні форми кисню на початкових етапах ВРО. Встановлена чітка залежність їхньої активності від періоду та важкості ГГВ. Виснаження активності цих ферментів сприяє значному посиленню процесів ПОЛ у біологічних мембранах, а це може призвести до зміни функції та структури клітин, перш за все гепатоцитів.

У хворих на ГГВ є порушення активності ферментів глутатіонової системи – основної протиперекисної ланки внутрішньоклітинного захисту від пошкоджуючої дії продуктів ВРО (табл. 3).

Функціонування глутатіонової системи у загальних рисах зводиться до того, що ГП1, ГП2, ГТ каталізують катаболічні перетворення гідроперекисів та ліпоперекисів з участю G-SH, який при цьому зворотно окислюється в GS-SG; ГР відновлює GS-SG в G-SH. Одним з найважливіших фер-

ментів цієї системи є ГП1, що безпосередньо знешкоджує гідроперекиси і, таким чином, захищає фосфоліпіди мембран від пошкоджуючої дії перекисного окислення.

Як видно з таблиці 3, у хворих з легким, середньоважким та важким перебігом ГГВ у перші дні жовтяничного періоду виявлена активація ГП1 у сироватці крові і особливо – в еритроцитах. Встановлена лінійна залежність активності ферменту від важкості хвороби. У періоді розпапу, активність ферменту дзеркально

Таблиця 3

Активність Г-6-ФДГ, ГП1, ГП2 в еритроцитах і сироватці крові хворих на ГГВ залежно від важкості перебігу і періоду хвороби (M±m)

Період ГГВ	Г-6-ФДГ		ГП1		ГП2	
	нмоль/1 г Hb	нмоль/1 г білка	нмоль/1 г Hb	нмоль/1 г білка	нмоль/1 г Hb	нмоль/1 г білка
Легкий перебіг						
Початок хвороби	1043,92 ± 20,94*	288,74 ± 9,63	428,07 ± 8,31*	110,29 ± 2,82*	434,47 ± 9,58*	102,98 ± 2,89*
Період розпапу	880,14 ± 24,84	229,46 ± 8,13	341,45 ± 8,12	87,63 ± 2,81	373,92 ± 11,68	81,14 ± 3,36
Рання реконвалесценція	935,06 ± 23,02	214,85 ± 8,31	357,18 ± 6,70	83,42 ± 2,98	382,35 ± 10,69	84,79 ± 2,89
Середньоважкий перебіг						
Початок хвороби	1101,27 ± 24,16*	284,27 ± 7,47*	462,53 ± 8,02*	111,76 ± 2,25*	449,72 ± 8,95*	109,25 ± 2,73*
Період розпапу	778,93 ± 22,29*	217,75 ± 8,03	319,84 ± 8,55*	72,93 ± 2,79*	323,07 ± 8,05*	72,91 ± 2,61*
Рання реконвалесценція	853,49 ± 23,07*	232,66 ± 8,21	334,3 ± 8,41	80,51 ± 3,03	350,19 ± 8,18	80,43 ± 3,14
Важкий перебіг						
Початок хвороби	1246,82 ± 35,50*	328,03 ± 5,96*	548,04 ± 7,97*	131,94 ± 2,01*	540,12 ± 8,78*	126,17 ± 3,74*
Період розпапу	736,18 ± 17,88*	198,14 ± 5,87*	299,71 ± 6,86*	74,63 ± 2,62*	300,76 ± 6,44*	69,65 ± 2,83*
Рання реконвалесценція	834,61 ± 18,19*	219,63 ± 5,49*	337,34 ± 6,75	83,11 ± 1,93	337,82 ± 7,53*	80,04 ± 2,27
Здорові люди	905,43 ± 12,46	233,17 ± 4,99	353,92 ± 7,52	81,71 ± 1,57	360,04 ± 7,68	82,75 ± 1,58

Примітка * - вірогідна різниця порівняно зі здоровими людьми (p<0,05).

протилежна його рівню на початку жовтяничного періоду: показники, що свідчать про активність ферменту в еритроцитах, вірогідно нижчі, ніж у здорових людей. На час виписування хворих зі стаціонару спостерігалася нормалізація активності ГП1 у сироватці крові всіх хворих. В еритроцитах у період одужання рівень активності ферменту був зниженим у разі середньоважкого та важкого перебігу хвороби.

У всіх хворих також спостерігалися значні зміни активності ГП2-ферменту, що приймає безпосередню участь у метаболізмі ліпоперекисів і тому грає неабияку роль у захисті мембранних ліпідів від пошкоджуючої дії продуктів пероксидації.

Картина цих змін аналогічна змінам активності ГП1. У перші дні жовтяничного періоду спостерігалася значна активація ГП2 і в еритроцитах, і в сироватці крові. У розпалі ГГВ активність ферменту у хворих з середньоважким і особливо з важким перебігом хвороби – зменшувалась. Перед виписуванням хворих зі стаціонару активність ГП2 у сироватці крові нормалізувалась, але після важкої форми ГГВ залишалася зниженою в еритроцитах.

Функціонування ферментів глутатіонової системи тісним чином пов'язане з активністю ГР – ферменту, що відновлює GS-SG у G-SH (водень його використовується в глутатіонпероксидазних реакціях).

Зміни активності ГР в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ подібні до динаміки глутатіонпероксидаз: на початку хвороби відбувається

вірогідне підвищення активності, а в час розпаду хвороби спостерігається її зниження, активність ГР стає меншою, ніж в осіб з контрольної групи (табл. 4). Ці зміни часто залежали від важкості хвороби. Такий ритм «роботи» основного відновника еквівалентів водню у хворих на ГГВ свідчить про обмеженість його компенсаторних можливостей, вони майже вичерпуються у розпалі хвороби у разі середньоважкого та особливо важкого перебігу ГГВ. У сироватці крові ці зміни виявлені меншою мірою. Однією з причин різкого пригнічення активності ГП1, ГП2, ГР у розпалі хвороби є чітко встановлений нами дефіцит відновлених форм глутатіону у сироватці крові і особливо – в еритроцитах.

Частково компенсацію функції пероксидаз глутатіонового циклу приймає на себе ГТ, активність якої є високою і в еритроцитах, і в сироватці крові (табл. 4).

Встановлена нами вірогідна активація Г-6-ФДГ в еритроцитах та сироватці крові на початку жовтяничного періоду свідчить про залучення ферменту до знешкодження ліпоперекисів пентозофосфатного шляху – основного постачальника відновлених форм НАДФ і НАД, що використовуються в глутатіоновій системі як донори водню. Однак, при важкому перебігу ГГВ у розпалі хвороби настає виснаження компенсаторних можливостей і цієї системи.

Варто зазначити, що у 8 з 60 (13,3%) хворих з середньоважким перебігом ГГВ і у 12 з 60 (20%) – з важким, активність ферментів глутатіонової протиперекисневої системи була досить

низькою протягом всієї хвороби, одночасно спостерігалось підвищення концентрації продуктів ПОЛ. Тривалість жовтяничного періоду та інтоксикації в них зростала, в 14 хворих був затяжний перебіг ГГВ. У пацієнтів з високою активністю ферментів глутатионового циклу (23) інтоксикація тривала 5–8 днів при середньоважкому і 8–12 днів – при важкому перебігу хвороби.

Значно меншою була тривалість жовтяниці у хворих з високим антиоксидантним статусом. Прогноз в них, зазвичай, був сприятливим.

У хворих з фульмінантним перебігом ГГВ активність ферментів глутатионового циклу була вкрай низькою. Так, активність ГП, ГП2, ГР зменшувалась майже у 2 рази в еритроцитах і у сироватці крові, а G-SH у хворих в печінковій комі взагалі не вдавалося визначити.

Отже, отримані дані свідчать про напружене функціонування ферментної протиперекисної системи вже при середньоважкому перебігу ГГВ. У хворих з важким перебігом хвороби у розпалі клінічних проявів мало місце різке зниження функції глутатионової протиперекисної системи, що робило клітину практично незахищеною від високих концентрацій продуктів ВРО.

Це дозволяє вважати, що патофізіологічні механізми ГГВ багато в

чому обумовлені антиоксидантною недостатністю, яка розвивається в процесі хвороби, та не забезпечує нейтралізації залишку перекисних радикалів. Такі зміни спрямовані на оновлення та стабілізацію структури і збереження функції біологічних мембран клітини.

Висновки

1. У патогенезі ГГВ суттєву роль відіграє надмірне підвищення активності процесів ВРО, що призводить до зміни функції та структури біологічних мембран гепатоцитів, еритроцитів, тромбоцитів та інших клітин організму. Тривале напруження в системі ВРО у хворих на ГГВ призводить до виснаження захисної функції АОС, у тому числі ферментної, що позбавляє клітини можливості протистояти радикальному окисленню структурних компонентів біомембран.

2. Окислення фосфоліпідів біомембран призводить до зміни обмінних процесів у гепатоцитах, зниження клітинної ферментної активності, порушення проникності гепатоцитів, що може призвести до загибелі клітини печінки.

3. Порушення в функціонуванні системи ПОЛ і глутамінової протиперекисної системи залежать від важкості перебігу і періоду хвороби, відіграють значну роль у наслідках хвороби.

4. Отримані дані свідчать про необхідність застосовувати в лікуванні ГГВ препаратів з антиоксидантним механізмом дії.

Активність ГТ, ГР, концентрація G-SH в еритроцитах і сироватці крові хворих на ГГВ залежно від тяжкості перебігу і періоду хвороби (M±m)

Період ГГВ	ГТ		ГР		G-SH	
	нмоль/1г Hb	нмоль/1 г білка	нмоль/1г Hb	нмоль/1 г білка	нмоль/л завису еритроцитів	нмоль/л сироватки
Легкий перебіг						
Початок хвороби	191,16 ± 6,38*	62,50 ± 3,12*	288,28 ± 7,07*	58,39 ± 2,86*	373,88 ± 8,45	152,63 ± 5,36
Період розпалу	169,62 ± 6,42	55,46 ± 3,31*	242,51 ± 6,65*	45,32 ± 2,70	354,50 ± 10,93*	143,38 ± 4,25
Рання реконвалесценція	164,24 ± 6,23	52,54 ± 2,73	258,57 ± 8,12	53,90 ± 1,77*	371,25 ± 8,21	149,25 ± 4,72
Середньоважкий перебіг						
Початок хвороби	213,82 ± 2,41*	72,27 ± 2,76*	310,50 ± 8,56*	62,35 ± 1,17*	417,00 ± 3,12*	165,92 ± 6,57*
Період розпалу	173,34 ± 5,44*	58,38 ± 2,71*	230,91 ± 9,16*	41,79 ± 1,94*	314,92 ± 9,94	141,08 ± 6,37*

Література.

1. Вирусные гепатиты: клиника, диагностики, лечение / Лобзин Ю. В., Жданов К. В., Волжанин В. М., Гусев Д. А.. – СПб.: ООО "Издательство Фолиант", 2006. – 192 с.
2. Мороз Л. В. Новое в терапии гепатита В / Мороз Л. В., Дудник В. М. // Сучасні інфекції. - 2007. - № 2. - С. 51-55.
3. Парентеральні вірусні гепатити: навчальний посібник / За ред. І. В. Дзюблик. – К.: Олірифт, 2005. – 168 с.
4. Focus on the virus: a new paradigm of the management ant treatment of HBV / B. Emmed Keeffe // Clinical Care options. – 2006. – P. 16.
5. Гріднев О. Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка // Сучасна гастроентерологія – 2005. - № 5. – С. 80-83.
6. Громашевська Л. Л. Метаболічна інтоксикація у патогенезі та діагностиці патологічних процесів / Громашевська Л. Л. // Лабораторна діагностика. – 2006. - № 1 (35). – С. 3–12.
7. Нагоев Б. С. Динамика изменений супероксиддисмутазы и каталазы лейкоцитов у больных вирусными гепатитами с парентеральным механизмом заражения / Б. С. Нагоев, М. Р. Иванова // Проблеми клініки, діагностики і терапії гепатитів : зб. праць наук.-практ. конф., (Харків, 2005 р.) – X., 2005. – С. 151–152.
8. Chezzi P. Thiol-Disulfide Balance: From the Concept of Oxidative Stress to that of Redox Regulation // Antioxidants gamp; amp Redox Signaling. – 2005. – Vol. 7 (7-8). – P. 954.
9. Inagaki T. Relationship beytween superoxide dismutase (SOD) and viral liver disease / T. Inagaki, K. Katoh, S. Takiya // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 27. – P. 382–389.
10. Боброннікова Л. Р. Система ПОЛ-АОЗ за коморбідного поєднання хронічного безкам'яного холециститу та гіпертонічної хвороби // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 2 (40). –С. 14-16.
11. Вплив α-аргініну на вікові зміни процесів перекисного окислення ліпідів та активність системи антиоксидантного захисту у тканинах шурів / Мурашук К., Іккерт О., Гальків М., Гордій С. // Український біохімічний журнал. – 2007. – Т. 79, № 3. – С. 38–43.
12. Лушак В. І. Показники оксидативного стресу. Пероксили ліпідів: методи / Лушак В. І., Багнокова Т. В., Лужна Л. І. // Український біохімічний журнал – 2006. - № 6. – С. 113–120.

УДК: 616.36-008.64-036.12-039.72-085.385

**МІСЦЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ГОСТРОЇ
ПЕЧІНКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ**

Я.М. Підгірний

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: гостра печінкова дисфункція, плазмаферез, ендогенна інтоксикація

**Место плазмафереза в комплексной терапии острой печеночной
дисфункции**

Я.М. Пидгирный

В статье представлены результаты включения плазмафереза в алгоритм интенсивной терапии острой печеночной недостаточности, обоснован необходимый объем эксфузии плазмы и кратность операции.

Ключевые слова: острая печеночная дисфункция, плазмаферез, эндогенная интоксикация

Place of plasmapheresis in complex therapy of acute liver dysfunction .

Ya.M.Pidgirnyj

Results of including plasmapheresis of algorithm of intensive care of acute hepatic dysfunction are represented in this article. Necessary amount of plasma ex-fusion and rate of procedure are based on results of this study.

Keywords: acute hepatic dysfunction, endogenous intoxication

Вступ.

Гостра печінкова дисфункція (ГПечД) – синдром, що розвивається як ускладнення багатьох захворювань та патологічних процесів, основу і суть якого складають некробіотичні зміни гепатоцитів з ураженням всіх основних функцій печінки, багатоконпонентна інтоксикація і активний

патологічний вплив на інші органи, аж до розвитку синдрому поліорганної дисфункції (СПОД) [1,2]. Одним з головних напрямків лікування хворих з ГПечД є повне чи часткове заміщення її детоксикаційної функції [3–5]. На відміну від гострої ниркової дисфункції, при якій екстракорпоральні методи практично вирішують проблему,

при ГПечД заміщення детоксикаційної функції далеке від вирішення. Основні труднощі полягають у постійному накопиченні «печінкових токсинів». Гемодіаліз, гемофільтрація та гемодіафільтрація не забезпечують клінічно значимого видалення токсинів, що зв'язані з альбуміном і не проходять через пори діалізаторів/гемофільтрів [6–8].

ГПечД може виступати як в ролі компонента СПОД, так і бути його ініціатором. В літературі практично відсутні відомості про частоту виникнення ГПечД у критичних хворих, очевидно це пов'язане з її поліморфними проявами. Тим не менше, в окремих роботах вказується, що частота виникнення ГПечД у хворих з тяжким сепсисом сягає 60-65% [8,9].

Ідеальна система для протезування детоксикаційної функції печінки, на думку R. Bellomo [10], повинна працювати на потоці крові в межах 600-800 мл/хв та мати можливість видаляти ліпофільні, гідрофільні та зв'язані з білками ксенобіотики з великим спектром молекулярних мас. Кліренс таких речовин повинен становити не менше 600-700 мл/хв, що не можливо забезпечити такими технологіями як гемодіаліз та гемодіафільтрація. На жаль, сьогодні таких систем не існує.

Німецькі вчені J. Stande et S. Mitzner запропонували молекулярно-адсорбуючо-рециркулюючу систему (Molecular Adsorbent Recirculating System – MARS), або метод альбумінового діалізу [11–13]. MARS – терапія базується на застосуванні альбуміну в якості діалізуючого розчину з подальшою його регенерацією в колонці з активованим вуглем

і аніонообмінною смолою, де відбувається делігандізація білка [14]. Діалізатор з низько-проникливою мембраною, включений в контур, зв'язує альбуміновий контур з традиційним діалізуючим розчином, для конвенційного видалення низькомолекулярних речовин. Отже, є можливість селективного видалення альбумінзв'язаних субстанцій і гідрофільних низькомолекулярних ксенобіотиків. Відсутність прямого контакту крові з сорбентами забезпечує високу біосумісність методу.

Ще однією системою екстракорпоральної підтримки печінки є система MELS («Modular extracorporeal liver support»), яка відрізняється наявністю клітинного модуля – центрифуги, що містить живі печінкові клітини донорської печінки. MELS поліпшує неврологічний статус, елімінацію некон'югованого білірубіну (кліренс 20-40 мл/хв), ароматичних амінокислот, деяких цитокінів, знижує концентрацію аміаку в сироватці крові.

Мета дослідження.

Всі вищеназвані технології еферентної терапії (ЕФТ) є дуже дорогими, що перешкоджає їх широкому втіленню в клінічну практику. Метою нашої роботи є вивчення доцільності включення плазмаферезу (ПФ) в комплекс інтенсивної терапії декомпенсованої ГПечД. На даний час в літературі це питання розглядається суперечливо.

Матеріал та методи.

Для діагностики ГПечД та визначення її важкості використовували критерії, що характеризують білково-синтетичну функцію печінки (загаль-

ний білок, альбумін, протромбіновий індекс, фібриноген), пігментний обмін (білірубін), інтенсивність цитолізу (трансамінази), дезінтоксикаційну функцію (коефіцієнт сечовини, шкала Глазго). Важкість ГПечД була поділена на три ступені: компенсована, декомпенсована недостатність і неспроможність (табл. 1). Такий поділ дав можливість розробити алгоритм застосування різних технологій ЕФТ у хворих з різним ступенем важкості. Важкість стану хворих оцінювалася за шкалою APACHE II, а важкість поліорганної дисфункції – за шкалою SOFA. Рівень ендогенної інтоксикації визначали за такими показниками як лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), сорбційна здатність еритроцитів (СЗЕ), проникливість еритроцитарних мембран (ПЕМ). Визначали також показники, що побічно характеризують рівень ендогенної інтоксикації: малоновий диальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК) та каталазу. Оскільки еритроцити одними з перших реагують з ксенобіотиками, для визначення їх функціонального стану досліджували АТФ та 2,3-ДФГ еритроцитів.

Плазмаферез проведений у 32 хворих з декомпенсованою ГПечД. Хворих обстежували до операції (w 1) та після ПФ (w 2), через 60 хв (w 3), 120 хв (w 4) і 24 години (w 5) по завершенні операції.

У 14 хворих плазмаферез проводили за гравітаційною технологією (апарат ПФ-05, Україна) – 1-ша група хворих, а у 18 хворих – за фільтраційною технологією (апарат "Гемофенікс" з використанням плазмодіфільтру "Роса") – 2-а група хворих.

Результати дослідження та їх обговорення.

Перевагою або відмінністю плазмаферезу, порівняно з іншими технологіями ЕФТ, є те, що під час цієї операції з організму хворого видаляються високомолекулярні сполуки. Зазвичай їх асоціюють з імуноглобулінами. На основі цього можна розрахувати кінетику видалення з організму високомолекулярних ксенобіотиків, що і буде визначати величину плазмоексфузії та кратність операцій плазмаферезу [9, 10]. Кінетику видалення імуноглобулінів під час проведення ПФ можна зобразити рівнянням:

$$C_t = C_0 e^{-Ve/EPV}$$

де C_0 – вихідна концентрація речовин з великою молекулярною масою;

C_t – концентрація тієї ж речовини в часі t ;

Ve – об'єм видаленої плазми в часі t .

EPV – це вирахований об'єм плазми, який є меншим від об'єму дистрибуції речовин з великою молекулярною масою, але функціонує як об'єм, з якого вони видаляються. Причиною цього є низька швидкість вирівнювання їх концентрації між поза- і внутрішньосудинною рідиною.

Показник редукції рівня речовин з великою молекулярною масою (macromolecule redukcji ratio – MRR), виражений в процентах, можна вираховувати за формулою: $MRR = 100 \cdot (1 - C_t/C_0)$. Отже: $MRR = 1 - e^{-Ve/EPV}$.

Якщо замість показника Ve підставити значення від 1400 до 8400 і прийняти, що об'єм плазми становить ~2800 мл, то отримаємо величину $Ve/EPV =$ від 0,5 до 3,0. Використо-

вуючи під час ПФ величину показника V_e/EPV можна спрогнозувати MRR, який може становити від 39% (при $V_e/EPV=0,5$, тобто при видаленні ~ 1400 мл плазми) до 95% (при $V_e/EPV=3,0$, тобто при видаленні ~ 8400 мл плазми). Для $V_e/EPV=1,0$ показник редукції речовин з великою молекулярною масою становить 63% (табл. 2). Існуюча залежність між MRR і показником V_e/EPV вказує, що максимального зниження рівня речовин з великою молекулярною масою досягається під час ексфузії першого об'єму циркулюючої плазми (ОЦП). Так, під час ексфузії першого ОЦП відбувається зниження MRR на 63%, а при екс-

фузії другого ОЦП MRR знижується лише на 23% (сумарне зниження MRR = 86%). Ексфузія третього ОЦП приводить до зменшення MRR лише на 9% (95% в порівнянні з 86%). Одночасно з видаленням з організму хворого речовин з великою молекулярною масою відбувається повторне накопичення і зростання їх рівня в плазмі крові. Причиною цього є їх дифузія з інтерстицію у внутрішньосудинний простір, а також їх ендогенний синтез. [11; 12; 13].

Приставаючи до проведення плазмаферезу, треба вирішити питання про величину об'єму плазми крові. Зазвичай прийнято вважати, що ОЦП

Таблиця 1

Критерії важкості ГпечД ступінь важкості

Критерії ГпечД	Норма	Компенсована	Декомпенсована	Неспроможність
Білірубін	3,4-20,5 мкмоль/л	21-101	102-204	> 204
АсАТ	0,1-0,45 мкмоль/с.л	0,67-2,25	2,25-4,5	> 4,5 або < 0,45
АлАТ	0,1-0,68 мкмоль/с.л	1,02- 3,4	3,5-6,8	> 6,8 або < 0,6
Загальний білок	60-78 г/л	60-50	50-40	< 40
Альбумін	30-55 г/л	30-25	25-20	< 20
Протромбіновий індекс	75-100%)	65-55	55-50	< 50
Фібриноген	2-4 г/л	2,0-1,5	1,5-1,0	< 1,0
Коефіцієнт сечовини	16,6-24,5%	16,5-10,0	9,9-5,0	< 4,9
Шкала Глазго	15 балів	13-14	10-12	< 9

Таблиця 2

Залежність між об'ємом видаленої плазми і показником MRR

Відсоток видаленої плазми	Об'єм видаленої плазми	Імуноглобуліни чи інші високомолекулярні субстанції (MRR,%)
0,5	1400	39
1,0	2800	63
1,5	4200	78
2,0	5600	86
2,5	7000	92
3,0	8400	95

Таблиця 3

Динаміка показників SIRS до та після плазмаферезу у хворих з декомпенсованою ГПечД

Показник	Група хворих	w 1	w 2	w 3	w 4	w 5
T0C	1-а (n=14)	38,6±0,3*	38,3± 0,2	37,9±0,3**	37,3± 0,2	37,7±0,2
	2-а (n=18)	38,7±0,2*	38,2 ± ,3	37,9±0,2**	37,0± 0,2	37,7±0,2
ЧСС-1	1-а (n=14)	112 ± 4*	116 ± 2	112 ± 2	108 ± 4	100 ± 4
	2-а (n=18)	113 ± 3*	110 ± 2	108 ± 4	108 ± 4	98 ± 2
ЧД-1	1-а (n=14)	28 ± 2*	28 ± 2	26 ± 2	22 ± 2	24 ± 2
	2-а (n=18)	28 ± 2*	26 ± 2	25 ± 2	20 ± 2	26 ± 2
раО2 / FiO2	1-а (n=14)	260 ± 10*	270 ± 5	270±5**	285 ± 5	305 ± 10
	2-а (n=18)	250 ± 5*	270 ± 5	275±5**	290 ± 10	310 ± 5
К-тьL(1•109)	1-а (n=14)	17,3±2,1*	16,9± 1,6	16,1 ± 1,1	16,0±1,0	13,6±0,9**
	2-а (n=18)	17,5±2,2*	16,7± 1,1	16,0 ± 0,8	15,8± 0,9	13,7±0,9**
К-ть незрілих форм, %.	1-а (n=14)	13 ± 2*	12 ± 2	11± 2	9 ± 1	9 ± 1
	2-а (n=18)	14 ± 2*	11 ± 1	9 ± 1	8 ± 2	8 ± 2

Примітка: * - відмінності від норми при $p < 0,05$;

** - відмінності від даних попереднього етапу дослідження при $p < 0,05$;

Таблиця 4

Динаміка деяких показників гемодинаміки і кисневотранспортної функції, під впливом операції плазмаферезу, у хворих з декомпенсованою ГПечД

Показник	Група хворих	w 1	w 2	w 3	w 4	w 5
CI, (N=2,8-4,2 л/хв/м2)	1(n=14)	2,78±0,3	2,4±0,2	2,7 ± 0,1	2,9±0,1	3,4±0,1
	2(n=18)	2,75±0,1	2,8±0,2	3,0± 0,2	3,3±0,2	3,4±0,2
Постачання кисню (DO2), (N=640-1400 мл/хв•м2)	1(n=14)	563,5	555,6	591,1	601,2	631,3
	2(n=18)	±35,5*	±14,8	± 9,3	± 9,3	± 9,3**
Споживання кисню (VO2), (N=180-280 мл/хв•м2)	1(n=14)	553,4±	579,5	611,1	616,1	636,5
	2(n=18)	33,3*	±13,3	± 10,7	± 9,7	± 7,7**
АТФ, (N=3,46±0,47 мкмоль/1гНв)	1(n=14)	139,5	131,1	144,1	168,9	175,9
	2(n=18)	± 7,43*	± 3,8	± 2,3	± 2,3	± 2,3**
2,3-ДФГ, (N=4,77±0,112 мкмоль/мл)	1(n=1)	137,4	139,9	149,9	171,3	180,3
	2(n=18)	±7,43*	±2,2	±3,3	± 3,3	± 3,3**
АТФ, (N=3,46±0,47 мкмоль/1гНв)	1(n=14)	3,1	3,0	3,2	3,33	3,45
	2(n=18)	±0,11*	± 0,1	± 0,1	± 0,1	± 0,1**
2,3-ДФГ, (N=4,77±0,112 мкмоль/мл)	1(n=1)	3,0	3,15	3,44	3,59	3,59
	2(n=18)	± 0,1*	± 0,11	± 0,1	± 0,1	± 0,1**
2,3-ДФГ, (N=4,77±0,112 мкмоль/мл)	1(n=1)	5,91	5,93	5,83	5,13	4,83±
	2(n=18)	± 0,05*	± 0,05	± 0,15	± 0,11	0,15**
2,3-ДФГ, (N=4,77±0,112 мкмоль/мл)	1(n=1)	5,91	5,8	5,23	4,93	4,77
	2(n=18)	± 0,05*	± 0,1	±0,05	±0,05	± 0,1**

Примітка: * - відмінності від норми при $p < 0,05$;

** - відмінності від даних попереднього етапу дослідження при $p < 0,05$;

складає 35-40 мл/кг МТ у хворих з нормальним показником гематокриту [2, 13]. Плазмозаміщення проводилося колоїдами (1/3 частина об'єму ексфузії плазми) та кристалоїдами (2/3 об'єму ексфузії плазми).

Вихідні показники SIRS, тяжкості стану, поліорганної дисфункції (рис.) і її компонента ГПечД у хворих першої і другої групи хворих були ідентичними (табл. 3, 6). Об'єм ексфузії плазми в обидвох варіантах становив ~ 1ОЦП.

Після проведення ПФ зменшувалася температура тіла ($p < 0,05$), лейкоцитоз ($p < 0,05$) та зростало співвідношення paO_2 / FiO_2 ($p < 0,05$) (табл.3)

Впливу технології ПФ (гравітаційної та мембранної) на динаміку показників системної відповіді на запалення встановити не вдалося.

До плазмаферезу серцевий індекс у хворих обидвох груп був на нижній границі норми і відповідно становив $2,78 \pm 0,3$ і $2,75 \pm 0,1$ л/хв/м² (табл. 4).

Під час ПФ у хворих першої групи виникало зниження СІ до $2,4 \pm 0,2$ л/хв/м² ($p > 0,05$), в той же час величина СІ в процесі проведення Pf мембранною технологією не мінялася. Таку динаміку СІ у хворих першої та другої груп можна пояснити тим, що величина „кровотечі в екстракорпоральний контур” у хворих першої групи складає біля 350 мл, а у хворих другої групи – 10-15 мл.

Динаміка DO_2 та VO_2 чітко корелювала з динамікою СІ. Але проведення плазмаферезу, в кінцевому результаті, як за центрифужною так і за мембранною технологією, сприяло як підвищенню постачання кисню, так і його споживанню.

Вихідні показники ендогенної інтоксикації у хворих обох груп з декомпенсованою ГПечД було достовірно вищими від норми (табл. 5). Після ПФ з показників ендогенної інтоксикації зменшувалися МСМ та СЗЕ ($p < 0,05$). Але вже через 24 год. після екстракорпоральної перфузії у хворих першої і другої груп було відмічено повторне зростання всіх показників ендогенної інтоксикації. В зв'язку з тим, було зроблено висновок про те, що тривалість між плазмаферезного періоду не повинна бути більшою, ніж 24 год.

Вихідний рівень перекисного окислення ліпідів у хворих обох груп був однаковим (табл. 5). Рівень МДА коригував з тяжкістю стану хворих. До проведення ПФ у хворих обох груп було пригнічення антиоксидантної активності. Проведення операції плазмаферезу суттєво не впливало на рівень первинних та вторинних продуктів ПОЛ. Натомість рівень антиоксидантної активності зріс у хворих першої та другої груп.

Важкість стану хворих, оцінювалася відповідно у $31,22 \pm 1,2$ і $32,13 \pm 0,8$ бали за шкалою APACHE II. Через 24 год. тяжкість стану пацієнтів відповідно становила $29,7 \pm 1$ та $29,5 \pm 1,1$ бала ($p < 0,05$). Різниці між досліджуваними групами, за цим показником, встановити не вдалося (рис.).

Вихідна важкість СПОД у хворих обох груп також була майже однаковою і відповідно становила $18,96 \pm 1,1$ та $19,11 \pm 1,1$ бала. Достовірно зменшення тяжкості СПОД було зафіксоване наприкінці 120 хв післяперфузійного періоду (1-а група хворих: $16,93 \pm 1$ бал; 2-а група хворих: $16,7 \pm 0,6$ бала; $p < 0,05$).

Таблиця 5

Динаміка показників ендогенної інтоксикації під впливом операції плазмаферезу, у хворих з декомпенсованою ГПечД

Показник	Група хворих	w 1	w 2	w 3	w 4	w 5
Ліі (N=0,3-1,0 ум.од.)	1(n=14)	2,3±0,2*	2,2 ± 0,3	1,6± 0,2	1,6 ± 0,3	1,9± 0,2
	2(n=18)	2,3±0,3*	2,4± 0,3	1,5± 0,1	1,6± 0,1	2,0 ± 0,1
МСМ, (N=240, ум.од.)	1(n=14)	0,557 ± 0,111*	0,503 ± 0,1	0,491 ± 0,121	0,483 ± 0,1**	0,514 ± 0,1
	2(n=18)	0,626 ± 0,13*	0,543 ± 0,11	0,495 ± 0,111	0,482 ± 0,1**	0,520 ± 0,10
СЗЕ N=(37,12±1,43%)	1(n=14)	51,4 ± 1,33*	50,8 ± 1,1	48,8 ±1,2	41,1 ± 1,6**	59,3 ± 1,15
	2(n=18)	53,3 ± 1,22*	51,4 ± 1,1	48,9 ±1,13	40,9 ± 1,2**	58,1 ± 1,11
ПЕМ (N=18,0±0,41 ум.од.)	1 (n=14)	13,1±0,2*	13,1±0,2	14,2±0,3	17,3±0,2	17,1±0,1
	2 (n=18)	13,0±0,2*	12,8±0,3	15,9±0,3	17,1±0,3	16,9±0,1
МДА, (N=105±10 мкмоль/мл)	1(n=14)	90 ± 5*	92 ± 5	95 ± 5	92 ± 4	91 ± 2
	2(n=18)	93 ±2*	91 ± 3	97 ± 5	96 ± 6	90 ± 5
ДК, (1,56±0,5 ум.од)	1(n=14)	3,11±0,2*	3,12±0,1	2,99±0,2	2,9±0,1	2,89±0.1
	2(n=18)	3,20±0,3*	2,97±0,3	2,59±0,2	2,95±0,2	2,71±0.2
Кагалаза, (0,09-0,125 мкмоль/мл/год)	1(n=14)	0,075 ± 012*	0,085 ±0,012	0,092 ±0,01	0,1 ± 0.01**	0,118 ± 0,009
	2(n=18)	0,071 ± 0,02*	0,091 ±0,01	0,1 ±0,09	0,1 ±,095**	0,12 ±0,095

Примітка: * - відмінності від норми при $p < 0,05$;

** - відмінності від даних попереднього етапу дослідження при $p < 0,05$;

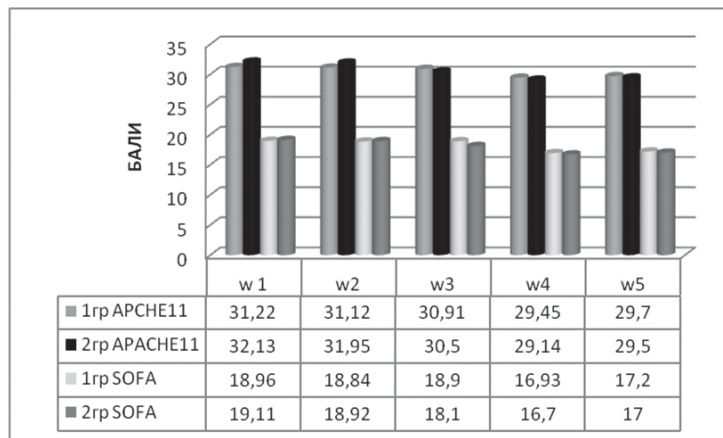


Рисунок. Динаміка тяжкості стану та поліорганної дисфункції у хворих з декомпенсованою ГПечД під час проведення плазмаферезу.

**Динаміка показників ендогенної інтоксикації під впливом операції
плазмаферезу, у хворих з декомпенсованою ГПечД**

Показник	Група хворих	w 1	w 2	w 3	w 4	w 5
Білірубін (мкмоль/л)	1 (n=14)	159,7±2,1*	120,1±7,3	118,8±8,8	120,2±3,3**	138,7±7,0
	2 (n=18)	171,4±2,7*	133,8±8,2	127,2±6,1	121,6±4,4**	139,1±4,2
АсТ (мкмоль/с. л)	1 (n=14)	2,2±0,4*	1,9±0,2	1,9±0,1	1,8±0,2**	2,1±0,1
	2 (n=18)	2,4±0,3*	2,0±0,1	1,9±0,2	1,9±0,3**	2,2±0,2
АлТ (мкмоль/с. л)	1 (n=14)	2,7±0,4*	2,4±0,3	2,3±0,1	1,6±0,4**	2,6±0,1
	2 (n=18)	2,9±0,2*	2,3±0,3	2,2±0,2	1,7±0,1**	2,5±0,1
Загальний білок (г/л)	1 (n=14)	50±5*	45±5	48±5	52±5	55±3**
	2 (n=18)	45±5*	41±2	44±3	49±2	55±2**
Альбумін (г/л)	1 (n=14)	20±2*	18±2	20±3	24±2	30±2**
	2 (n=18)	21±1*	19±2	21±2	25±2	32±3**
Протромбіновий індекс, (%)	1 (n=14)	50±0,2*	51±0,2	52±0,2	55±0,2	56±0,2
	2 (n=18)	52±0,3*	51±0,3	51±0,3	56±0,2	57±0,3
Фібриноген (г/л)	1 (n=14)	1,3±0,2*	1,3±0,1	1,4±0,2	1,7±0,1	1,9±0,2
	2 (n=18)	1,1±0,1*	1,3±0,1	1,3±0,2	2,0±0,1	2,1±0,1
Коефіцієнт сечовини (N=16,6-24,5%)	1 (n=14)	8,3±0,2*	8,2±0,3	8,9±0,3	10,2±0,2	12,6±0,1
	2 (n=18)	7,9±0,2*	9,6±0,2	9,8±0,5	10,9±0,1	13,3±0,1
Шкала Глазго (бали)	1 (n=14)	12±1*	12±1	12±1	13±1	14±1
	2 (n=18)	13±1*	14±1	14±1	14±1	15±1

Примітка: * - відмінності від норми при $p < 0,05$;

** - відмінності від даних попереднього етапу дослідження при $p < 0,05$;

Наприкінці доби, важкість СПОД у хворих першої та другої груп знову зростала, проте не досягаючи вихідних величин (відповідно - $17,2±0,5$ і $17,0±0,2$ бали $p > 0,05$). Різниця в динаміці тяжкості СПОД у хворих, яким проводили плазмаферез за допомогою дискретної та фільтраційної технологій не було.

У всіх хворих з декомпенсованою ГПечД після ПФ зменшувалися рівень загального білірубину ($p < 0,05$) та активність трансаміназ (табл. 6). Так, в результаті плазмаферезу наступало зменшення активності АсАТ у хворих першої групи з $2,2±0,4$ до $1,8±0,2$ мкмоль/с. л ($p < 0,05$), а у хворих другої

групи - з $2,4±0,3$ до $1,9±0,3$ мкмоль/с. л ($p < 0,05$). Активність АлАТ зменшувалася у хворих першої групи з $2,7±0,4$ до $1,6±0,4$ мкмоль/с. л ($p < 0,05$), а у хворих другої групи - з $2,9±0,2$ до $1,7±0,1$ мкмоль/с. л ($p < 0,05$). Натомість наприкінці доби в обох групах хворих спостерігалось повторне вірогідне зростання рівня трансаміназ.

У всіх хворих з декомпенсованою ГПечД спостерігалася виражена гіпопротеїнемія та гіпоальбумінемія. Плазмаферез приводив до подальшого зниження рівня загального білка та альбуміну. Проте через 24 год після завершення плазмаферезу у хворих першої групи рівень загального білка

зростав до 52 ± 5 г/л ($p < 0,05$), а альбуміну – до 24 ± 2 г/л ($p < 0,05$). Аналогічна динаміка протеїну та альбуміну спостерігалася і у другій групі хворих (табл. 6). Декомпенсована ГПечД супроводжувалася явищами гіпокоагуляції. Плазмаферез, за опрацьованою антикоагулянтною терапією, не приводив до поглиблення гіпокоагуляції. Так, після ПФ протромбіновий індекс у хворих першої та другої групи залишався в межах вихідного значення ($56 \pm 0,2\%$ і $57 \pm 0,3\%$, $p > 0,05$). Кількість фібриногену у хворих першої та другої групи до ПФ відповідно становила $1,3 \pm 0,2$ та $1,1 \pm 0,1$ г/л. Наприкінці першої доби після ПФ концентрація ФГ зростала ($p < 0,05$) в обох групах хворих. Зниження коефіцієнта сечовини у хворих обох груп вказувало на порушення детоксикаційної функції печінки (порушення циклу сечовинотворення). Треба відмітити, що коефіцієнт сечовини до кінця досліджен-

ня залишався нижчим норми.

Одним з ранніх симптомів ГПечД є енцефалопатія, зумовлена порушенням детоксикаційної функції печінки, і як наслідок – зростанням рівня ендотоксикозу. Оцінка рівня свідомості проводилася з допомогою шкали Глазго. Зростання балів за шкалою Глазго свідчило про зменшення ендогенної інтоксикації

Висновки.

1. Ефективність плазмаферезу визначається показником редукції рівня речовин з великою молекулярною масою.

2. Максимальне зниження рівня речовин з великою молекулярною масою досягається під час ексфузії першого ОЦП.

3. Щоденне проведення ПФ, протягом 5 діб, з ексфузією плазми в об'ємі 1 ОЦП / 24 год. приводить до регресу ознак поліорганної дисфункції і її компонента ГПечД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Демидова В.С., Марчук А.И., Карелин Л.А. Оценка эффективности плазмафереза при печеночной недостаточности. // Труды IX конференции Московского общества гемафереза. Москва.-2001.-С. 69-70.
2. Максименко В.А.,Евентов В.А., Никода В.В., Жидков И.Л., Шишло Л.А., Готьє С.В. Экспериментальное обоснование возможности применения биодиализа в клинике. Анест. и реаним. 2005.-№ 2.- С.84-86.
3. Малий В.П., Чуйков Л.І., Чуйков М.Л. Діагностика сепсису (дискусійні аспекти проблеми). Лабораторна діагностика.-2005.-№1(31).-С. 13-19.1
4. Минина К.З., Гончаров В.В., Головчина Г.В., Титов А.А., Азарова Т.П. Возможности плазмафереза и лимфореи в терапии синдрома полиорганной недостаточности. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.-2002.-№2.-С.92-94. 2
5. Мусселиус С.Г., Бердников Г.А. Плазмаферез, продленная лимфосорбция, в лечении больных с острым деструктивным панкреатитом // Труды IX конференции Московского общества гемафереза. – Москва.-2001.-С.35 5
6. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний.- М.:Медицина .-2001.- 566 с. 3
7. Наливкин А.Е., Цуман В.Г., Дурыгин Д.С. Дискретный плазмаферез при разлитом гнойном перитоните у детей.// Труды IX конференции Московского общества гемафереза. Москва.-2001.- С. 36.4
8. Сафонов А.Д., Ботвинник Б.Н., Вербанов А.В., Ботвинник М.Н. Эфферентный плазмаферез в комплексной терапии острой печеночной недостаточности. Эфферентная терапия.-2003.- №1.-С.113-114
9. Соловьева И.Н., Рагимов А.А. Плазмаферез при реперфузионном синдроме.//Труды IX конференции Московского общества гемафереза. Москва.-2001.-С. 43.
10. Черний В.И., Костенко В.С., Кабанько Т.П., Шраменко Е.К., Талаенко Ю.А. Эфферентная терапия. Фильтрационный плазмаферез. Київ.-Здоров'я.-2003.-334 с.
11. Dugirdas John T., Blake Peter G., Ing Todd S. Podręcznik Dializoterapii. Lublin.:Czelej. 2003.- 482.
12. Cascio S.M. Novell Strategies for Immortalization of Human Hepatocytes. Artifical Organ.- 2001.- Vol 25.- №7.-P.529-539.
13. Paschal McCloskey., Rosemary Tootle., Clare Selden., Fin Larsen ., Eve Roberts., Humphrey J.F. Hodgson Modulation of Hepatocyte Function in an Immortalized Human Hepatocyte Cell Line Following Exposure to Liver-Failure Plasma. Artifical Organ.-2002.- Vol 26.- №4.-P.340-394.
14. Ronco C., Brendolan A., Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy in the treatment of acute renal failure. Nephology Dialysis Transplantation.- 1998.- 13(6).- P. 79-85

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОТРІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С
ТІМАЛФАЗИНОМ, ПЕГІНТЕРФЕРОНОМ А-2А І РИБАВІРИНОМ У
НЕВІДПОВІДАЧІВ**

В.С. Топольницький

Київський медичний університет УАНМ

Ключові слова: хронічний гепатит С, α -1 тимозин, тімалфазин, пегільований інтерферон, пегінтерферон α -2а, рибавірин, потрійна терапія, невідповідачі.

**Эффективность тройной терапии хронического гепатита С
тималфазин, пегинтерфероном α -2а и рибавирином у неответчиков.**

В.С. Топольницкий

В работе представлены результаты апробации тройной терапии больных ХГС с 1-м генотипом HCV, резистентных к лечению ПЕГ-ИФН А-2А и рибавирином. В результате повторного лечения 37 больных комбинированной терапией, включавшей ПЕГ-ИФН А-2А + рибавирин + тималфазин (задаксин), стойкий вирусологический ответ был получен у 39,5% пациентов-неответчиков.

Ключевые слова: хронический гепатит С, α -1 тимозин, тималфазин, пегилированный интерферон, пегинтерферон α -А2а, рибавирин, тройная терапия, неответчики.

Efficiency of triple therapy of chronic hepatitis C with timalfazinom, Peginterferonom α -2 and Ribavirinom at non-responders.

V.S.Topol'nickiy.

Results of approbation of triple therapy of patients with chronic hepatitis C with 1 genotype of HCV, rezistent to treatment of PEG-IFN A-2 and ribavirin have been represented. In the result of the repeated treatment of 37 patients with combined therapy, included PEG-IFN A-2A + Ribavirin + Timalfazin (Zadaksin), stable virology respond was recived in 39,5% non-responders.

Keywords: chronic hepatitis C, α -1 Timozin, Timalfazin, Peginterferon, Peginterferon α -A2, Ribavirin, triple therapy, non-responders

Вступ

HCV-інфекція є головною причиною цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, найчастішим показом до трансплантації печінки [1, 2, 3]. На думку більшості фахівців, сьогодні у світі кількість хронічних носіїв HCV становить в межах від 170 млн. до 1 млрд.

За даними національних служб охорони здоров'я, у США кількість HCV-інфікованих становить біля 4 млн., щорічно реєструється від 150 000 до 170 000 нових випадків гепатиту С; від хронічного гепатиту С (ХГС) щорічно вмирає від 4000 до 10 000 людей, 1000 хворим роблять пересадку печінки; у Західній Європі інфіковано 10 млн., щорічно реєструється 170 тис. нових захворювань.

Експерти Американської Асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD) вважають, що основною метою лікування ВГС є попередження ускладнень шляхом ерадикації збудника інфекції та досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), ознакою якої є відсутність RNA HCV у сироватці крові через 6 місяців після закінчення лікування. У пацієнтів, котрим вдається досягнути СВВ, майже завжди спостерігається рання вірусологічна відповідь (РВВ), яка проявляється зменшенням концентрації RNA HCV на 2 log₁₀ або її зникненням на 12-му тижні лікування. Відсутність RNA HCV на заключному етапі лікування носить назву безпосередньої вірусологічної відповіді (БВВ).

У пацієнтів, інфікованих HCV 1-го генотипу, з інтенсивною реплікацією RNA HCV (високе «вірусне наванта-

ження»), часто не вдається досягнути стійкого ефекту від лікування [4]. Серед загальної кількості хворих, які не відреагували на лікування пегінтерфероном α-2 та рибавирином за перші 12 тижнів, лише 12% відповідають на курс повторної терапії тими самими препаратами (Пег-ІФН α-2 і рибавирин) [5].

Оскільки існуючі стандартні схеми лікування недостатньо ефективні [6], виникла необхідність апробації потрібної комбінованої терапії [7,8]. У вперше лікованих хворих на ХГС досягнути СВВ при призначенні комбінації з α-2а пегінтерферона (пегасис), рибавірина і амантадина вдалося в 65,3% випадків, тоді як терапія неpegільованим α-2а-інтерфероном (роферон А), рибавирином і амантадином сприяла досягненню СВВ тільки у 33,3% пацієнтів [8]. При вивченні ефективності потрібної терапії комбінацією амантадину, α-ІФН і рибавірину у хворих, резистентних до лікування α-ІФН та рибавирином, СВВ в кінці курсу терапії в середньому спостерігалась у 25% хворих, а серед пацієнтів, інфікованих вірусом 1 генотипу, ефективність була ще меншою – 12% [9].

Пізніше була встановлена перспективність для лікування хворих на ХГС нового препарату – тімалфазину (α-1 тімозин, задаксин).

Тімалфазин – 28-амінокислотний пептид, який стимулює проліферацію та диференціацію стовбурових клітин кісткового мозку зі збільшенням кількості лімфоцитів CD3, CD4 і CD8, підвищує активність NK-клітин та стимулює синтез інтерлейкіна-2, α-інтерферонів. Задаксин посилює

також продукцію α -інтерферону, що пригнічує апоптоз Т-лімфоцитів (з останнім пов'язують імунodefіцит, виникаючий у разі тривалої персистенції HCV) [1,2, 10, 11,12]. До того ж, задаксин володіє прямим противірусним ефектом: підвищуючи експресію молекул I класу комплексу гістосумісності, інгібуючи впливає на реплікацію вірусів.

В останні 5 – 7 років кількість хворих на хронічний гепатит С, рефрактерних до традиційної терапії, постійно зростає, відповідно збільшується необхідність у нових терапевтичних підходах – ефективніших методах лікування. У США 70 – 75% хворих на ХГС припадає на пацієнтів, інфікованих вірусом 1-го генотипу, тобто переважає низька чутливість до лікування [2]. При первинному лікуванні Пег-ІФН α -2а і рибавірином добитися СВВ вдається менше ніж у половини таких хворих [13]. Крім того, доведено, що певний вплив на ефективність лікування може чинити етнічна належність.

Для хворих, котрі погано піддаються лікуванню і рефрактерні до існуючих стандартних методів терапії, вибір лікарських засобів для повторних курсів лікування обмежений. Саме тому слід відзначити підхід М. Sherman [14], Е.Л. Krawing [15], які запропонували повторний курс лікування комбінацією пегінтерферона з рибавірином, що дало змогу досягти СВВ у значної кількості пацієнтів. Переважна більшість з них були європейцями (85-90%). За даними авторів, досягнути СВВ у рефрактерних хворих, інфікованих вірусом 1-го ге-

нотипу, вдалось в 20% і 17% випадків відповідно. В іншому дослідженні при терапії 661 раніше нелікованого пацієнта комбінацією з α -ІФН і рибавірином, найменша частота досягнення СВВ спостерігалась у афро-американців (14%) та латиноамериканців (23%), а найбільша – в азіатів (61%) і європейців (39%) [12].

Через низьку результативність противірусної терапії, виникла гостра необхідність у продовженні вивчення потенційної ефективності нових терапевтичних підходів для лікування пацієнтів, які погано піддаються лікуванню.

Подвійне сліпе, рандомізоване дослідження ефективності комбінованої терапії амантадином, ІФН α -2b і рибавірином не встановило суттєвого збільшення частоти елімінації RNA HCVу раніше нелікованих хворих [7]. В іншому дослідженні, проведеному Adinolfi et al. [9], аналогічна потрійна терапія вивчалась у хворих на ХГС, у котрих призначення α -ІФН упродовж 4 місяців виявилось неефективним. СВВ в кінці 48-тижневого курсу терапії вдалось досягнути у 25% загальної популяції пацієнтів, рефрактерних до α 2-ІФН, при цьому серед інфікованих вірусом 1-го генотипу такий показник склав лише 12%.

Teuber et al. [16] вивчали ефективність комбінації з амантадина, α 2-ІФН і рибавірина в хворих, які виявилися нечутливими до терапії α 2-ІФН з рибавірином: СВВ при використанні потрійної терапії сягала в них 25%. Проте в осіб з 1-м генотипом вірусу та високим вірусним навантаженням ($\geq 1 \times 10^6$ /мл) вказане лікування при-

звело до СВВ тільки у 14% пацієнтів. Пізніше була вивчена ефективність амантадина в комбінації з Пег-ІФН і рибавірином у раніше нелікованих пацієнтів [8]. У підгрупі інфікованих вірусом 1-го генотипу 48-тижнева потрійна терапія призвела до досягнення СВВ у 55% осіб. Проте, необхідно зауважити, що в даному дослідженні не було хворих, рефрактерних до інших схем терапії.

У рандомізованому контрольованому дослідженні Sherman et al. [17] встановили, що комбінація тімалфазину з ІФН α -2b практично вдвічі підвищує відповідь на лікування. В цьому дослідженні порівнювалась біологічна активність комбінації тімалфазина з ІФН α -2b з ефективністю ІФН α -2b + плацебо. У дослідженні приймали участь 109 пацієнтів, більшість з яких були інфіковані вірусом гепатиту С 1-го генотипу. Під впливом терапії у хворих, які отримували комбінацію тімалфазина і ІФН α -2b, спостерігалась краща біохімічна, вірусологічна та гістологічна відповідь.

Аналогічні результати були отримані і в дослідженні Rasi et al. [18], в якому прийняли участь 15 пацієнтів з хронічним гепатитом С, більшість з них (87%) були інфіковані вірусом 1-го генотипу. Усі хворі впродовж року лікувались тімалфазином (1 мг два рази на тиждень) у комбінації з лімфобластотїдним інтерфероном (3 млн МЕ три рази на тиждень). Після завершення лікування СВВ утримувалась в 40% пацієнтів. Слід зазначити, що значних побічних ефектів у хворих не було, виникав лише грипоподібний синдром, пов'язаний з Л-ІФ.

В той час як інші противірусні препарати часто призводять до побічних ефектів, через що нерідко виникає необхідність зменшення дози або, навіть, припинення лікування, тімалфазин стабільно демонструє добру переносимість.

З 1979 року дія тімалфазину вивчалась більш ніж в 70 клінічних дослідженнях, в котрих приймали участь понад 3000 пацієнтів. Доза препарату коливалась від 0,5 до 9,6 мг/м², а курс лікування складав до 18 місяців. У жодному з досліджень не зареєстровано серйозних побічних ефектів, пов'язаних з використанням препарату – тімалфазин добре переносився.

Отже, задаксин має суттєві переваги перед іншими „кандидатами” до потрійної терапії хворих на ХГС. У першу чергу це те, що додавання задаксину до стандартної терапії проблемних хворих сприяє збільшенню СВВ до 37–39%. До того ж препарат добре переноситься – частота побічної дії менша 1%, (побічні ефекти слабкі, зазвичай місцеві). Препарат зручний у використанні, достатньо його підшкірного введення лише двічі на тиждень, використовується незалежно від віку.

У рефрактерних хворих з HCV 1 генотипу із високим вірусним навантаженням призначення комбінації тімалфазина з Пег-ІФН α -2a призводило до розвитку РВВ на 12 тижні терапії у 30% пацієнтів [18]. Ці дані свідчать про те, що всіх пацієнтів, рефрактерних до раніше проведеного лікування, доцільно розглядати як кандидатів на повторну ефективнішу комбіновану терапію.

Метою нашого дослідження було вивчення можливості збільшення частоти стійкої вірусологічної відповіді у рефрактерних хворих на ХГС за допомогою потрійної терапії – тімалфазином, Пег-ІФН α -2 і рибавірином.

Матеріали та методи дослідження. Вивчались безпечність і ефективність 48-тижневого лікування дорослих пацієнтів з ХГС, резистентних до проведеної раніше терапії, комбінацією тімалфазину, Пег-ІФН α -2а і рибавірину (37 пацієнтів віком від 21 до 62 років). Резистентними до лікування вважались хворі, у котрих не було отримано вірусологічної відповіді (елімінації RNA HCV) впродовж 24 тижнів комбінованої противірусної терапії α 2-ІФН та рибавірином.

У хворих як мінімум 2 рази за 12–24 тижні до початку противірусної комбінованої терапії реєструвались підвищені рівні АлАТ, вміст α -фетопротеїну складав < 100 нг/л; не було ознак печінкової декомпенсації; протромбінова активність $> 50\%$, загальний рівень білірубину < 2 мг/дл. У анамнезі відсутні дані про печінкову енцефалопатію та асцит. За результатами УЗД, у всіх пацієнтів виключена гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК); гематологічні показники відповідали наступним значенням: гематокрит $> 30\%$, гемоглобін > 10 г/дл, кількість тромбоцитів $> 100 \times 10^9$ /л, кількість лейкоцитів $> 3 \times 10^9$ /л, нейтрофілів $> 1,5 \times 10^9$ /л; рівень креатиніну сироватки $< 1,5$ мг/дл.

Обов'язковою вимогою для проведення курсу противірусної терапії був нормальний рівень тиреотропного гормону та відсутність ознак авто-

імунного ураження щитовидної залози.

Всі пацієнти заперечували використання кортикостероїдів, будь-яких гепатотоксичних засобів, нестероїдних протизапальних та імуносупресивних препаратів (включаючи азатіоприн та циклоспорин). У досліджуваних хворих були відсутні інші захворювання печінки, в т.ч. гепатит В, гепатит D, алкогольний гепатит, пошкодження печінки ліками, первинний біліарний цироз, склерозуючий холангіт, автоімунний гепатит, гемохроматоз, хвороба Коновалова – Вільсона, дефіцит α 1-антитрипсину. У дослідження не включали вагітних жінок; осіб, зловживаючих алкоголем та наркоманів; пацієнтів, хворих на ВІЛ-інфекцію, туберкульоз, ревматоїдний артрит або інші автоімунні захворювання (ANA в сироватці $> 1:160$), гемоглобінопатії та інші хвороби, пов'язані з гемолізом; пацієнтів з тяжкими ураженнями серця та легенів, із супутними або раніше перенесеними злоякісними новоутвореннями.

Дизайн дослідження та лікування. Використовували таку схему терапії: Пег-ІФН α -2а (пегасис) – 180 мг підшкірно один раз на тиждень впродовж 48 тижнів, тімалфазин (задаксин) – 1,6 мг підшкірно, два рази на тиждень впродовж 48 тижнів, рибавірин (копегус) – 800-1200 мг/добу в два прийоми під час сніданку і вечері (впродовж 48 тижнів). Після закінчення лікування спостереження за пацієнтами проводили ще впродовж 24 тижнів. Отже, загальний період спостереження склав 72 тижні.

Клінічні та лабораторні обстеження. Під час лікування загальний аналіз крові робили кожні 1 – 2 тижні, рівень амінотрансфераз визначали кожні 2–4 тижні. Наявність в сироватці крові RNA HCV контролювали щомісячно кількісним методом за допомогою ПЛР (Roche Amplicor) з низьким порогом чутливості (до 500 МО/мл). У разі досягнення негативних результатів (зникнення RNA HCV із крові) переходили на контроль за допомогою якісного метода ПЛР (Roche Amplicor), що значно здешевлювало вартість витрат на лабораторні дослідження. Таке обстеження проводили через 1 – 3 – 6 місяців (відповідно на 52, 60 і 72 тижнях спостереження за пацієнтами).

У всіх хворих оцінювали основні параметри життєдіяльності, проводили ЕКГ, гематологічні та гепатологічні обстеження з визначенням функціонального стану печінки, досліджували стан нирок, а також реєстрували усі побічні ефекти впродовж курсу лікування і ще 6 місяців після останнього прийому тімалфазину (задаксину).

Постійно в ході дослідження здійснювали контроль безпечності і токсичності. За потреби здійснювали корекцію терапії: зменшення дози ліків і навіть їх відміну на певний час. Пацієнт, у якого за клінічними чи лабораторними показниками спостерігались ознаки тяжкої інтоксикації (3-я ступінь за модифікованою шкалою токсичності – АСТГ), негайно припиняв прийняття препаратів до зменшення токсичних проявів.

Відомо, що повна відміна дослі-

джуваних лікарських засобів проводиться в тих випадках, коли токсичні явища не припиняються, незважаючи на перерву в лікуванні, а також у разі розвитку в пацієнта загрозливих для життя станів (за модифікованою ВООЗ шкалою токсичності АСТГ). У нашому дослідженні такі випадки не зареєстровані.

Головним кінцевим результатом для оцінки ефективності лікування вважали досягнення СВВ – відсутність в сироватці крові RNA HCV в кінці 72-тижневого періоду спостереження. В якості вторинних кінцевих результатів ефективності розглядали нормалізацію рівня АЛАТ на 48-у і 72-у тижнях.

Як важливу прогностичну ознаку ймовірного досягнення СВВ розглядали зникнення RNA HCV із сироватки крові вже через 4 тижні від початку курсу противірусної терапії (RVR – швидка вірусологічна відповідь) або зникнення чи зниження вмісту RNA HCV (Amplicor Monitor) > 2 log₁₀ на 12-у тижні (EVR – рання вірусологічна відповідь) (рис.1).

Пізньою відповіддю на лікування вважається відсутність RNA HCV при дослідженні сироватки крові методом ПЛР в кінці 48 тижня. Про стійку вірусологічну відповідь мова йде тоді, коли в кінці періоду спостереження (на 72 тижні від початку дослідження) у пацієнта утримуються негативні показники RNA HCV.

Результати дослідження та їх аналіз. Загальна характеристика пацієнтів та особливості біохімічних і морфологічних показників ХГС до початку лікування наведені у табл. 1.

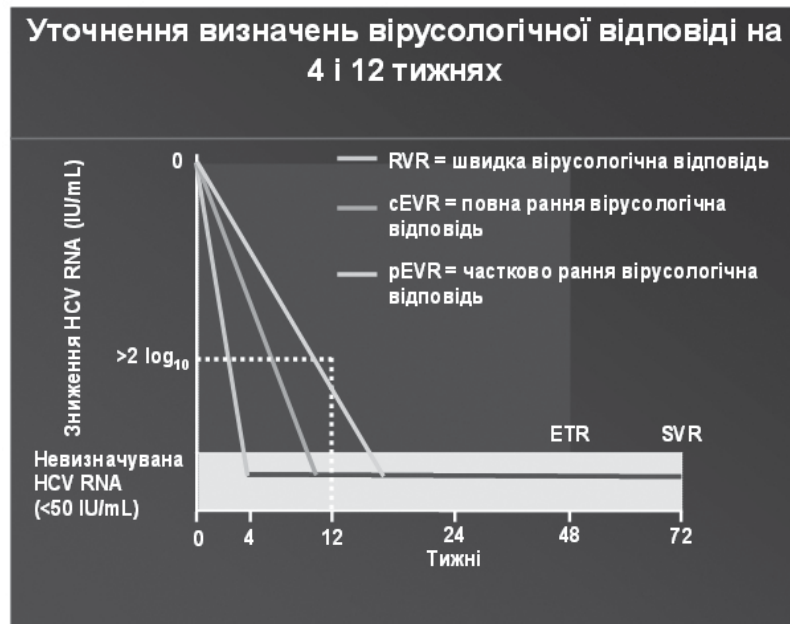


Рисунок 1.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів та результати їх попереднього обстеження

Характеристика пацієнтів	
Вік (роки)	43 (21–62)
Стать (чоловіки / жінки)	16 / 21
Європейці	37 (100%)
Генотип 1	37
(1a/1b)	(3 / 34)
Виразеність фіброзу	F1 30%
	F2 40%
	F3 20%
	F4 10%
Початкові показники функції печінки	
АлАТ (МЕ/мл)	89±69
АсАТ (МЕ/мл)	85±79
Альбумін (мг/дл)	3,9±0,6
Білірубін (мкмоль/дл)	18,9±2,3
Протромбіновий час (сек)	11,4±0,6
Початкові гематологічні показники:	
Гемоглобін (г/дл)	15,5±1,4
Лейкоцити (в мм ³)	6,20±1,81
Нейтрофіли (в мм ³)	3,35±0,73
Тромбоцити (x10 ³ /мм ³)	205±98

У наших спостереженнях побічні ефекти були характерними лише для Пег-ІФН α -2а та рибавіріну (табл. 2).

Таблиця 2

Побічні ефекти терапії

Побічний ефект	% хворих
Грипоподібні симптоми (гарячка)	65
Слабкість	63
Головний біль	71
Диспепсичні симптоми	
Нудота	14
Анорексія	10
Діарея	3
Психічні розлади	
Депресія	13
Безсоння	15
Занепокоєння	8
Симптоми з боку органів дихання	
Кашель	10
Риніт	3
Носова кровотеча	3
Дерматологічні симптоми	
Алопеція	15
Свербіж слизових оболонок	2
Висипи	3
Свербіж шкіри	10

Найчастішими небажаними проявами терапії були грипоподібні симптоми (гарячка, головний біль і слабкість), рідше виникали алопеція, нудота, анорексія, безсоння, проте побічних ефектів, властивих тімалфазину, впродовж всього періоду лікування не було. Загалом при проведенні дослідження не спостерігались тяжкі побічні ефекти з загрозою для життя пацієнтів.

Протягом лікування на 12, 24 і 44 тижнях виникала необхідність зниження дози і рибавіріну і Пег-ІФН α -2а. Найчастішими причинами цього були нейтропенія, тромбоцитопенія і анемія, проте потреби у зменшенні

дози тімалфазину (задаксину) за весь період лікування не було (табл. 3).

Внаслідок 12-тижневого лікування потрійною терапією у 57,5% пацієнтів спостерігалось зменшення вірусного навантаження більш ніж на 2 log₁₀, при цьому в 52,5% випадків RNA HCV у сироватці крові не визначалась (<500 МО/мл). Ці результати мають важливе клінічне значення, оскільки у хворих, які досягнули СВВ, практично завжди спостерігається рання вірусологічна відповідь, що проявляється значним зменшенням вірусного навантаження або зникненням RNA HCV саме на 12 тижні лікування (рис. 2).

Таблиця 3

Потреба у корекції дози препаратів у процесі лікування.

Препарат	12 тиждень	24 тиждень	44 тиждень
α1-тімозин	0	0	0
Пег-ІФН α-2а*	16,2% хворих	27%	24,3%
Рибавірин	8,1%	18,9%	18,9%

Примітка: * На 12 тижні лікування трьом пацієнтам зменшили дозу до 90 μг і ще трьом – до 135 μг; на 24 тижні трьом пацієнтам зменшили дозу до 90 μг, п'яти пацієнтам – до 135 μг, двом хворим препарат відмінили; на 48 тижні одному хворому препарат відмінили, трьом – знизили дозу до 90 μг, п'яти – до 135 μг.

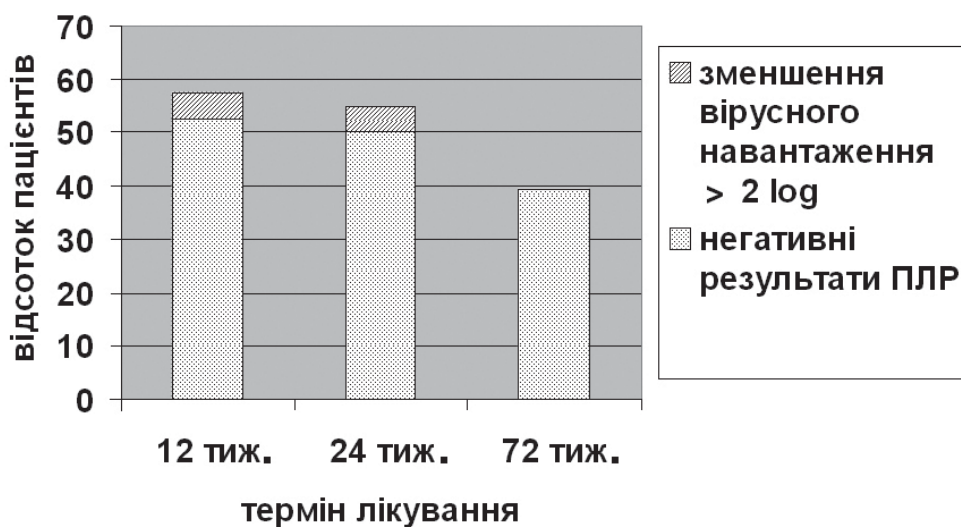


Рисунок 2. Вірусологічна відповідь у процесі лікування

На 24-у тижні зменшення вірусного навантаження більш ніж на 2 log₁₀ спостерігалось у 55% хворих, у 50% з них тест на RNA HCV виявився негативним. Крім того, зменшення вірусного навантаження спостерігалось на 4, 8, 12, 24 тижнях, що свідчить про ефективне пригнічення реплікації вірусів.

Обстеження хворих після 48-тижневого курсу лікування показало, що у 52,9% пацієнтів RNA HCV не виявлялось. Подальше спостереження за пацієнтами, які закінчили курс лікування, тривало ще 24 тижні (загальний період спостереження – 72 тижні

від початку лікування).

На 72-ому тижні від початку лікування RNA HCV не виявлена у крові 39,5% хворих-невідповідачів (рис. 2).

Нормалізація активності АлАТ після 12-тижневого лікування спостерігалася в 30% хворих, а в кінці 72-го тижня – в більшості пацієнтів. Отже, комбіноване лікування, що включало тімалфазин, призвело до стійкої вірусологічної відповіді у 39,5% хворих на ХГС з першим генотипом HCV – ці пацієнти за результатами першого курсу протівірусної терапії вважалися резистентними до лікування.

Необхідність в зменшенні дози

Пег-ІФН α -2а і рибавірина виникала на 12, 24 та 44-у тижнях лікування. Найчастіше це було пов'язано з розвитком нейтропенії, тромбоцитопенії та анемії. Необхідно зазначити, що доза тімалфазину (задаксину) впродовж усього курсу лікування залишалась стабільною, потреби уїї зменшенні не було.

Слід визнати, що наше дослідження залишило й невирішені питання, зокрема, не отримано чіткої відповіді, чи впливає на загальну ефективність потрібної терапії зниження доз Пег-ІФН α -2а і рибавірину. Так, аналіз, проведений Shiffman et al. [5], показав, що зменшення дози Пег-ІФН α -2а впродовж перших 20 тижнів лікування до рівня < 60% курсової дози суттєво не впливає ні на вірусологічну відповідь на 20 тижні, ні на СВВ на 72 тижні спостереження. На відміну від пегасису, зменшення дози рибавірину за ті ж 20 тижнів терапії до < 60% курсової дози вірогідно зменшувало вірусологічну відповідь та частоту СВВ. Проте зменшення дози вказаних лікарських засобів після 20 тижня лікування вже не впливало на досягнення СВВ. Цей факт достатньо обнадійливий, оскільки зменшення доз Пег-ІФН α -2а і рибавірину в другій половині курсу лікування без суттєвого впливу на її ефективність може значно мінімізувати побічні ефекти та

потенційно збільшити прихильність пацієнтів до лікування. Проте, для однозначної відповіді на це питання необхідні подальші дослідження.

Варто зазначити, що досліджена нами потрібна терапія комбінацією тімалфазину, пег-ІФН α -2а і рибавірину має ряд переваг при лікуванні рефрактерних хворих, інфікованих вірусом гепатиту С 1-го генотипу. Ми спостерігали як ранню так і віддалену вірусологічну відповідь на лікування, важливо, що у 39,5% пацієнтів (невідповідачів!) з 1-м генотипом досягнуто СВВ. Проте, для вірогіднішої оцінки ефективності нового терапевтичного підходу потрібно дослідження більшої кількості пацієнтів та більш контрольований дизайн досліджень. Наразі в Європі проводиться велике рандомізоване, контрольоване дослідження потрібної терапії, яке, можливо, остаточно вирішить це питання.

Висновки

Потрібна комбінована терапія тімалфазинем, ПЕГ-ІФН α -2а і рибавірином може розглядатися як ефективний і адекватний метод лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С, які не відповіли на попередній курс протівірусної терапії або, за результатами кількісного визначення RNA HCV після 12-тижневого лікування, можуть вважатися потенційними невідповідачами.

Література

1. Moscarella S, Buzzelli G, Romanelli RG, et al. Interferon and thymosin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C: preliminary results// *Liver*. –1998.– 18.–P.366–369.
2. Gish RG. Treating hepatitis C: the state of the art.// *Gastroenterol Clin North Am.*– 2004.–33(1 suppl).– P.– 1–9.
3. Bruno S, Facciotto C. The natural course of HCV infection and the need for treatment.// *Ann Hepatol.* – 2008.– 7(2).– P.– 114– 119.
4. Shiffman ML, Hoffman CM, Contos MJ, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia // *Gastroenterology.*– 1999.– 117/– P.– 1164–1172.
5. Shiffman ML, DiBisceglie AM, Lindsay KL et al // For the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. Peginterferon α -2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment// *Gastroenterology.* –2004.– 126.– P.1015–1023.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon α -2b plus ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial// *Lancet.*– 2001.–358.– P. 958–65.
7. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Mehdi J, et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial of interferon, ribavirin, and amantadine versus interferon, ribavirin, and placebo in treatment naive patients with chronic hepatitis C// *Gut.*– 2004.– 53.– 130–135.
8. Mangia A, Ricci GL, Persico M, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon α -2a (40 KD) or interferon α -2a plus ribavirin and amantadine vs interferon α -2a and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C// *J Viral Hep.*– 2005.–12.– P. 292–299.
9. Adinolfi LE, Utili R, Tonziello A, Ruggiero G. Effects of alpha interferon induction plus ribavirin with or without amantadine in the treatment of interferon non-responsive chronic hepatitis C: a randomized trial. // *Gut.*–2003.– 52.– P.701–705.
10. Centers for Disease Control (CDC). Fact Sheet. Viral Hepatitis C. Available at:www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/fact.htm. Accessed July 20, 2005.
11. Valdespino JL, Olaiz G, Conde C, de Lourdes Garcıa M, Vierya A. Hepatitis C en Mı́xico: resumen de cifras para tomadores de decisiones// *Reto de Hepatitis C.*– 2005.
12. Hepburn MJ, Hepburn LM, Cantu NS, Lapeer MG, Lawitz EJ. Differences in treatment outcome for hepatitis C among ethnic groups// *Am J Med.*– 2004.–117.– P.163–168.
13. Fried MW, Shiffman ML, Rajender Reddy K, et al. Peginterferon α -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection// *N Engl J Med.*– 2002.– 347.– P.975–982.
14. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Krajden M, Bain VG, Peltekian K, Anderson F, Kaita K, Simonyi S, Balshaw R, Lee SS, the Canadian Pegasys Study.// *Gut.*– 2006.– 55.– P. 1631–1638.
15. Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR, Ferrentino N, Ray MA, Lidofsky SD; New York New England Study Team. Peginterferon α -2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C.// *J Hepatol.*– 2005.– 43(2).– P. 243–249.
16. Teuber G, Pascu M, Berg T, et al. Randomized, controlled trial with IFN- α combined with ribavirin with and without amantadine sulphate in non-responders with chronic hepatitis C // *J Hepatol.*–2003.– 9.– P. 606–613.
17. Sherman KE, Sjogren M, Creager RL et al. Combination therapy with thymosin α 1 and interferon for the treatment of chronic hepatitis C infection: a randomized, placebo-controlled double-blind trial.// *Hepatology.*– 1998.– 27.– P/ 1128–1135.
18. Rasi G., DiVirgilio D., Mutchnick MG. et al. Combination thymosin α 1 and lymphoblastoid interferon treatment in chronic hepatitis C// *Gut.*– 1996.– 39.– P.679–683.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПОСТТРАНСФУЗІЙНОГО ГЕПАТИТУ В

Б.А. Герасун¹, Р.Ю. Грицко¹, Л.В. Мороз²

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

² Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: обстеження донорів, посттрансфузійний гепатит В, HBsAg, anti-HBc.

Современные подходы к предупреждению посттрансфузионного гепатита В

Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, Л.В. Мороз

Изучена частота выявления anti-HBc у доноров крови, рассматривается целесообразность включения теста в алгоритм обследования доноров.

Ключевые слова: обследование доноров, посттрансфузионный гепатит, HBsAg, anti-HBc.

Modern approaches to prevention of posttransfuzial hepatitis B

B.A. Herasun, R.Ju. Hrytsko, L.V. Moroz

Frequency of revealing of anti-HBc in blood donors is researched. Expedience of including of test in the algorithym of examination of donors

Keywords: examination of donors, posttransfuzional hepatitis, HbsAg, anti-HBc.

Вступ. Хоч впровадження високочутливого методу ІФА для виявлення HBsAg у донорів крові призвело до значного, майже у 100 разів, зменшення випадків гепатиту В, зумовлених інфузіями крові та її компонентів, проблема посттрансфузійного гепатиту залишається актуальною. За даними Й.В. Шахгільдяна [1], у Росії лише 0,3–1% хворих на гострий гепатит В заразилися через

переливання крові та її компоненти. Аналогічна ситуація спостерігається і в Україні. Але зв'язок з гемотрансфузіями виглядає інакше, якщо проаналізувати, який відсоток їх призводить до зараження реципієнтів. За нашими даними, цей показник аж ніяк не менше 5%.

Головними причинами неповного виявлення вірусоносіїв серед донорів крові є наступне: 1) недостатня

чутливість вітчизняних діагностичних тест-систем, призначених для ідентифікації HBsAg; 2) недостатній внутрішній та зовнішній контроль за якістю обстеження донорів; 3) зменшення імунореактивності HBsAg через модифікації амінокислотної послідовності а-детермінанти антигена (мутації S-гена); 4) «вірусоносійство» із малою інтенсивністю реплікації HBV DNA та низьким вмістом HBsAg у сироватці крові; 5) існування так званого «німого» гепатиту В (переважно хронічного) із відсутністю у крові HBsAg [2–5].

Враховуючи, що сучасна організація донорства у нашій країні не гарантує безпечність гемотрансфузій, важливе значення надається максимальному обмеженню показів для переливання крові та її компонентів. Питання це вирішено законодавчо. Відповідно до закону України «Про запобігання захворюваності на синдром набутого імунodefіциту (СНІД) та соціальний захист населення» (Відомості Верховної Ради України, 1992, №11, с.152) «з метою запобігання поширенню ВІЛ-інфекції через донорську кров її переливання застосовується лише у випадках, коли таке медичне втручання є єдиним засобом для врятування життя людини». У всіх інших випадках доцільно використовувати кровозамінники, або власну кров, заготовлену у процесі підготовки до запланованої операції. За нашими даними, попри поширеність в Україні парентеральних гепатитів та СНІДу, принцип обмеження гемотрансфузій лише життєвими показами нерідко безпідставно порушується.

Зараження ГВ можливе і через стовбурові клітини. Тому можна лише віта-

ти створення банків ретроплацентарної крові як сировини для отримання за потреби власних стовбурових клітин.

Досвід передових західних країн свідчить, що якісне обстеження донорів майже усуває небезпеку передачі вірусів гепатиту В та С з кров'ю. Так, наприклад, у Південному Лондоні при тестуванні 21923 взірців крові, відібраної для гемотрансфузій, маркери вірусних гепатитів виявлені не були. Інцидентність інфекцій, що передаються з гемотрансфузіями, складала 0 у 21043 взірцях для гепатиту В та 0 у 21800 взірцях для гепатиту С. Дослідження охопило реципієнтів крові із 22 лікарень. Три пацієнти захворіли на гепатит В у час або після перебування в лікарні, проте не внаслідок переливання крові. Результати дослідження переконують, що ризик зараження через гемотрансфузію у Об'єднаному Королівстві вкрай незначний, госпітальні інфекції з переливанням крові не пов'язані [6]. Методичні рекомендації з гепатиту С, прийняті Американською асоціацією з вивчення хвороб печінки у 2009 році, рекомендують обстежувати на гепатит пацієнтів, в анамнезі яких є згадка про переливання крові, але лише у разі, якщо вони отримали гемотрансфузію до 1992 р. [7]. Отже, високоефективні підходи для боротьби з посттрансфузійним гепатитом розроблені і впроваджені у практику ряду країн.

Відомо, що з методів ідентифікації HBsAg найчутливішим є імуноферментний аналіз, проте можливості його не вичерпані. Так, у Росії зареєстрована нова імуноферментна тест-система (ДС-ІФА-HBsAg-0,01), що виявляє HBsAg у концентрації 0,01 МО/мл, а це значно

перевищує чутливість розроблених досі діагностичних тест-систем. Зіставлення чутливості нової діагностичної тест-системи із визначенням вірусної ДНК показало, що виявлення HBsAg може випереджати початок детекції ДНК вірусу (100–400 копій/мл) [8,9]. Відкриваються нові можливості для виявлення вірусоносіїв серед донорів крові, повинна стати ефективнішою реєстрація латентних форм інфекції, здається, що нова тест-система краще працюватиме і з мутантними штамами вірусу. Проте навіть така чутлива система не гарантує стовідсоткового виявлення джерел інфекції.

Не забезпечують епідеміологічної безпеки гемотрансфузій навіть молекулярні методи виявлення контамінованої крові. Повна ж відмова у використанні крові випадкових донорів неможлива, оскільки повсюдне створення банків автологічної крові є питанням далекого майбутнього [10]. Тому у ряді країн для обстеження донорів використовують й інші, додаткові маркери інфекції. В першу чергу це стосується anti-HBc. Відомо, що серед осіб, які мають anti-HBc, та навіть anti-HBs (за відсутності HBsAg), зустрічаються вірусоносії. В Україні така технологія обстеження донорів не впроваджена, залишається недостатньо вивченою частота «носійства» антитіл. Що стосується досліджень, виконаних за межами України (і навіть практичного досвіду інших країн), то вони можуть мати лише регіональне значення. До того ж впровадження нового методу потребує його економічного обґрунтування. Саме тому метою нашого дослідження було вивчення частки донорів з антитілами до HBcAg і HBsAg та

встановлення кореляції між наявністю означених антитіл і результатами виявлення DNA HBV.

Матеріал і методи дослідження.

Для вивчення частоти зустрічання anti-HBs та anti-HBc в донорів, які за даними ІФА не мають HBsAg, обстежено 286 донорів, переважна більшість з них здавали кров вперше.

Попереднє обстеження на HBsAg здійснювали у лабораторіях станцій переливання крові, після чого сироватки, в яких антиген не було виявлено, додатково перевіряли в установах, що приймали участь у дослідженні.

Anti-HBc та anti-HBs визначали методом ІФА за допомогою тест-систем НВО «Диагностические системы» (Росія). Відповідно до інструкції виробника (2009 р.) результат дослідження на anti-HBc вважається позитивним, якщо значення оптичної щільності (ОЩ) досліджуваного взірця дорівнює або менше значення ОЩ критичного. Проте ми, для більшої вірогідності отриманих даних, розраховували ОЩ крит. за формулою:

$$\text{ОЩ крит.} = (\text{середнє знач. ОЩ К} - x 0,5) - 0,130,$$

де 0,5 та 0,130- коефіцієнти, що встановлені підприємством-виробником. Взірці сироваток із значенням ОЩ лише на 10% нижче значення ОЩ крит. перевіряли вдруге. Якщо повторні результати були аналогічними, вважалось, що сироватка не містить anti-HBc. Проте, якщо у досліджуваному взірці одночасно містились anti-HBs, такий результат приймали як вірогідний без додаткової перевірки.

Специфічність визначення anti-HBs, за даними виготовника тест-

системи, становить 100% (за результатами дослідження панелі негативних взірців). У наших попередніх дослідках за допомогою реакції нейтралізації антитіл антигеном, дані про високу специфічність цієї тест-системи підтвердились (у дослідженні використовували принцип, на якому базується раніше розроблена реакція ідентифікації антитіл до HBsAg – авторське свідоцтво СРСР № 1091384 [11]).

У сироватках крові, що містили anti-HBc або anti-HBs (або обидва види антитіл) визначали DNA HBV якісним методом Real time RT PCR (ПЛР у реальному часі).

Аналогічним чином обстежували хворих на хронічні гепатити (59), в яких етіологія хвороби не була розшифрована, але в сироватці крові були anti-HBc.

Результати дослідження та їх обговорення.

Антитіла до HBsAg виявлені у 56 з 290 обстежених донорів крові (19,31%). До цієї кількості увійшли 2 взірця, в яких ОЩ була всього на 10 та 9,7% менше значення ОЩ крит. Проте в цих досліджуваних взірцях були виявлені і anti-HBs. Таке «співпадання», на нашу думку, підтверджує вірогідність результатів визначення anti-HBc.

Частота виявлення у донорів anti-HBs була меншою і становила 10,69%.

Суттєво, що anti-HBs виявлені в сироватці крові лише тих донорів крові, що мали anti-HBc, з фактом «ізолюваного» вмісту anti-HBs ми не стикалися. Отже, загальна частота виявлення антитіл до обох антигенів дорівнює кількості донорів з антитілами до HBsAg. Саме тому створюється враження, що для обстеження донорів на інші, крім

HBsAg, маркери достатньо визначення лише anti-HBc (без anti-HBs). Вміст антитіл до anti-HBc коливався у широкому діапазоні, кореляції між вмістом anti-HBc та anti-HBs ми не встановили.

При обстеженні сироваток крові, позитивних по anti-HBc та негативних по HBsAg у 3 взірцях виявлена DNA HBV (5,36%). Отже, обстеження донорів з anti-HBc дозволяє збільшити частоту виявлення потенційних джерел інфекції серед донорів крові.

Позитивні результати за цією ознакою встановлені у осіб з високим вмістом anti-HBc (табл. 1), проте впевнено стверджувати, що існує зв'язок між концентрацією антитіл і реплікацією DNA HBV ми не можемо. Так само не встановлена кореляція із вмістом anti-HBs у досліджуваних взірцях сироватки крові.

Як видно з табл. 1, всі виявлені вірусносії мали антитіла лише до HBsAg; у донорів з наявністю anti-HBs у крові позитивна PCR не виявлена. Зрозуміло, ми не стверджуємо, що антитіла до HBsAg виключають можливість вірусносійства: добре відомо, що один із варіантів мутації S-гена серологічно проявляється відсутністю HBsAg і наявністю anti-HBs. Проте створюється враження, що наявність «ізолюваних» anti-HBc виглядає підозріліше.

При обстеженні 69 хворих на хронічні вірусні гепатити невстановленої етіології, що за особливостями клінічного перебігу та результатами лабораторного обстеження виглядали як вірусні, у 16 (23,2%) були виявлені anti-HBs, за відсутності HBsAg. З цих 16 пацієнтів у 2-х виявлена DNA HBV (12,5%). Результати цього дослідження підтверджують

**Виявлення реплікації HBV DNA у HBsAg-негативних донорів крові,
залежно від вмісту anti-HBc (n=290).**

ОЩ досліджуваних взірців	Кількість взірців з anti-HBc	Виявлено HBV DNA	Кількість взірців з anti-HBc + anti-HBs	Виявлено HBV DNA
0,240–0,150	15	0	9	0
0,149–0,02	18	0	12	0
0,019–0,010	8		3	0
0,0099–0,008	2	1	0	0
0,0079–0,001	13	2	7	0
Разом	56 (19,31%)	3 (5,36%)	31 (10,69%)	0

Примітка: між ОЩ та вмістом anti-HBc існує зворотна залежність, тобто вміст антитіл більший у взірцях з меншою оптичною щільністю.

доцільність обстеження методом PCR осіб з наявністю anti-HBc.

Відсутність HBsAg у взірцях крові, в яких виявлена DNA HBV, найчастіше зумовлена мутаціями S-гена, інфекція такого типу може не виявлятися комерційними тест-системами. Вважається, що мутації у послідовностях S гена HBV переважно виникають у вірусах, які належать до генотипів A та D [12]. Саме ці генотипи HBV поширені в Україні [13,14].

У хворого на гострий гепатит В у період розпаду хвороби з'являються антитіла до HBsAg класу Ig M (наявні і у разі субклінічного перебігу), поступово відбувається їхня інверсія в IgG; останні є в крові хворих на хронічний гепатит В та в перехворілих [15]. Саме тому обстеження донорів, що мають anti-HBc, методом PCR на наявність у крові ДНК вірусу, на нашу думку, є ефективним заходом для попередження посттрансфузійного гепатиту. Проте виявлення anti-HBc не може замінити обстеження на HBsAg: зустрічаються, хоч і рідко, випадки вірусоносійства, при якому не вдається виявити антитіла до HBsAg.

Заданими медичного центру Управління справами Президента РФ [16], ефективним є додаткове обстеження HBsAg-негативних донорів на наявність у крові anti-HBc класу IgM – виявлені в 1% первинних донорів крові. Враховуючи, що антитіла, які належать до імуноглобулінів M, свідчать про активний інфекційний процес, такий захід є цілком доцільним. Отже, обстеження донорів крові на антитіла до HBsAg себе повністю виправдовує.

Сьогодні для виявлення вірусоносіїв найефективнішими вважаються молекулярні методи обстеження, проте і PCR не є панацеєю: при низькореплікативному варіанті виявити DNA HBV не завжди вдається, але в крові таких хворих може бути HBsAg. З іншого боку, при допомозі PCR можна виявити випадки HBsAg-негативного та серонегативного гепатиту В. Тому лише використання комплексу досліджень, що доповнюють одне одного, може наблизити нас до вирішення проблеми.

Як видно з результатів нашого дослідження, скринінг на наявність anti-HBc значною мірою зменшує загрозу

використання контамінованої крові. Проте повне виключення з донорства осіб з anti-HBc наврядчи реальне через поширеність їх серед донорів. Тому включення до алгоритму обстеження донорів цього тесту, з наступною перевіркою позитивних зрізів сироватки методом PCR, є реальнішим.

Висновки. Поширеність осіб з anti-HBc у крові та виявлення серед останніх вірусоносіїв робить доцільним включення тесту на anti-HBc, з наступною перевіркою позитивних зрізів методом PCR, до алгоритму обстеження донорів крові

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. Kreutz C. Molecular, immunological and clinical properties of mutated hepatitis B viruses // J. Cell. Mol. Med. – 2002. – Vol. 6, № 1. – P. 113–143.
- 3 Корчинский Н.Ч., Король З.Р. Мутантные штаммы вируса гепатита В и их клиническое значение // Сучасні інфекції. – 2006. – №1–2. – С. 36–38.
4. Уланова Т.И., Yokosawa J., Пузырев В.Ф. и соавт. Влияние гетерогенности аминокислотной последовательности детерминанты а на антигенные свойства HBsAg вируса гепатита В // Вопросы вирусологии. – 2007. – №3. – С. 13–15.
5. Гриза П.В. Гемотрансмисивна передача гепатитів В та С: проблеми та шляхи вирішення // Гепатологія. – 2009. – №1 (3). – С. 66–73.
6. Regan F., Hewitt P., Barbabra j.a. et al. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of 20000 unit of blood. TTI Study Group // BMJ. – 2000. – Feb 12; 320. – P.403–406.
7. AASLD Practice guidelines. Diagnosis, Management. and Treatment of Hepatitis C: An Update// Hepatology. – 2009. – Vol.49, N4. – P.1335 – 1371.
8. Кувшинова И.Н., Кулешова Е.А., Рукавишников М.Ю. Чувствительность набора реагентов «HBsAg-ИФА-Бест» // Новости «Вектор-Бест». Информационный бюллетень. – №4. – 2007. – С. 2–4.
9. Егорова Н.И., Пыренкова И.Ю., Иголкина С.Н. и соавт. Высококчувствительный ИФА-тест для выявления HBsAg как альтернатива молекулярно-генетическим методам при ранней диагностике гепатита В // Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Материалы VII науч.-практич. конференции. – М., 2007. – С. 21–22.
10. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Т.А.Семенко и соавт. Трансфузионные вирусные гепатиты: традиционные и нетрадиционные аспекты медико-социального значения // Мир вирусных гепатитов. – 2005. – №2. – 4–12.
11. Герасун Б.А. Способ идентификации антител к поверхностному антигену вируса гепатита В в реакции нейтрализации. Автор. свид. СССР №1091384.
12. Gutierrez C., Devesa M., Loureiro C.L. et al. Molecular and serological evaluation of surface antigen negative hepatitis B virus infection in blood donors from Venezuela // J. Med. Virol. – 2004. – Vol. 73, № 2. – P. 200–207.
- 13 Малый В.П., Лядова Т.И., Чуланов В.П. Влияние генотипов HBV на динамику регуляторных цитокинов у больных острым вирусным гепатитом В // Гепатологія. – 2008. – №1. – 73–81.
14. Тимкович М.А., Малый В.П. Генетическая вариабельность HBV и иммунное реагирование организма при HBV инфекции // Гепатологія. – 2008. – №1. – С.66 – 72.
15. Герасун Б.А., Ворожбит О.Б., Грицко Р.Ю. Сучасні підходи до специфічної діагностики гепатиту В // Гепатологія. – 2008. – №2. – С. 72 – 79.
16. Малышев В.С., Федотова В.Д., Волков Н.Е. и соавт. Сравнительный анализ тестирования на маркеры вирусов гепатита В, С и G среди доноров крови и некоторых групп риска // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – №6. – С.64–65.

КОНФЕРЕНЦІЇ

ОБГОВОРЕННЯ ПРОБЛЕМИ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ У ДОПОВІДЯХ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ У КЛІНІЧНІЙ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ» (ЛЬВІВ, 21-22 ТРАВНЯ 2009 РОКУ)

І.О. Кіселик, І.Я. Пестушко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Хоч конференція була присвячена різним аспектам інфектології, у більшості доповідей розглядалась проблема вірусних гепатитів. Доповідь В. Малого і співав. (Харків, Ужгород; Україна) стосувалась гепатиту В. У ній подані унікальні для України дослідження з генотипування облігатно-гепатотропних вірусів та розглянуто значення генотипів HBV для клініки і терапії. Встановлено, що в Харківському регіоні та Закарпатті переважає D генотип вірусу, його частка становить 84,5%; на генотип А припадає лише 8,4%. Показано, що генотип суттєво впливає на особливості клінічного перебігу хвороби, зокрема рівень загального білірубину та активність АлАТ при гострому гепатиті В вищі у хворих на гепатит, викликаний D генотипом вірусу. На сьогодні надзвичайно важливим є проведення подібних досліджень і в інших регіонах України.

Проблема патогенезу гепатиту С розглянута в доповіді Б. Герасуна (Львів, Україна). Доповідач звернув увагу на те, що провідним фактором патогенезу гепатиту С є постійна, неконтрольована імунною системою, реплікація HCV та активний, судячи з інтенсивності синтезу антитіл, проте неефективний гуморальний імунітет.

Так само неефективним є і клітинний імунітет, судячи із особливостей специфічної реактивності імуніцитів. Персистенція збудника та неефективна імунна відповідь сприяють утворенню значної кількості перехресно реагуючих автоантитіл та формуванню поліклональної гаммаглобулінопатії, що призводить до розвитку чисельних автоімунних захворювань.

Одним із факторів імунологічної неспроможності є варіабельність збудника: в інфікованого HCV пацієнта одночасно знаходиться багато мільйонів різних квазівидів вірусу. Така здатність до утворення квазівидів рідко зустрічається серед вірусів, але вона є характерною особливістю HCV і призводить до розвитку феномена антигенної погрішності. Суть цього феномена в тому, що після сильної антигенної стимуляції виникає контакт з новим антигеном, який призводить до імунної відповіді на попередній імуноген. Саме це формує резистентність до противірусних препаратів і сприяє тривалій персистенції HCV.

Особливу увагу доповідач звернув на ті дослідження останніх років, в яких показано, що між інтенсивністю реплікації вірусу і ступенем запально-некротичних процесів у печінці не має

вірогідного зв'язку. Це розглядається як свідчення антивірусної реакції паренхіматозних клітин печінки, які нівелюють здатність HCV до інтенсивної реплікації та неспроможність імунної відповіді. Звертається увага на дослідження, в яких показано, що інфіковані гепатоцити можуть брати активну участь у антивірусному захисті шляхом активізації внутрішньоклітинних антивірусних реакцій – відповідь на «цитокінові сигнали». Типова для ХГС дрібновезикулярна субплазмолемальна ліпідна інфільтрація («перлове намисто»), розглядається як репаративна реакція клітини на прямий цитопатичний ефект вірусу і спрямована на збереження популяції гепатоцитів та архітектури органа. Отже, гепатоцит не лише жертва вірусу. На думку доповідача це повинно враховуватись у терапії ХГС. Враховуючи особливості морфогенезу – мінімальну деструкцію із збереженням здатності до регенерації – акцент варто робити не на обов'язкову ерадикацію збудника, а створення умов для формування захисних механізмів. Одним з таких підходів для лікування печінкової недостатності є пересадка стовбурових клітин. Сьогодні багато авторів висловлюють побоювання, що така терапія буде неефективною у разі реплікації HCV RNA. Проте збільшення кількості гепатоцитів може сприяти формуванню захисних механізмів, обмежуючих реплікацію та сприяючих розвитку коменсалізму – найсприятливішої форми симбіозу.

Враховуючи складність диференціації гострого та хронічного гепатиту С, О. Голубковська (Київ, Україна)

розглянула особливості специфічної діагностики HCV-інфекції. Доповідач звернула увагу на те, що жодний серологічний маркер інфекції не може бути гарантом саме гострого гепатиту С, проте HCV RNA вдається виявити задовго до появи антитіл. Отже, наявність реплікації, за відсутності антитіл у сироватці крові, може бути ознакою гострого гепатиту. В інших ситуаціях визначення у крові HCV RNA має значення лише для підтвердження інфекційного процесу у хворих з антитілами, моніторингу перинатального зараження та контролю ефективності антивірусної терапії.

У складних випадках певне значення мають інструментальні методи обстеження. Так, гострий гепатит можна підозрювати у разі відсутності морфологічних ознак фіброзу печінки. О. Голубковська пропонує ширше використовувати можливості ультразвукової діагностики. Зменшення акустичної щільності печінки, розмитість її структури, збільшення передньо-задніх розмірів, а також врахування індексу васкуляризації, індексу кровотоку та індексу кровопостачання має суттєве значення для диференціації гострого та хронічного гепатиту С.

Представник Європейської Асоціації з Вивчення Печінки (EASL) доктор Мона Монтеану (Париж, Франція) висвітлила сучасні можливості неінвазивної діагностики стадій фіброзу та некротично-запальної активності печінки методом Fibrotest та FibroMax. Вона навела найсучасніші дані з вивчення цих методик у спеціальних категоріях хворих: у пацієнтів

з позапечінковими проявами HCV-інфекції, з HBV- та HIV-коінфекцією, нирковою недостатністю та за нормальних значень активності АлАТ, АсАТ.

Доповідач з Франції не оминула увагою і проблему лікування хронічного гепатиту В. На наш погляд, особливу цікавість становлять дані, наведені доктором М. Монтеану, щодо антифібротичного ефекту адефовіру, який оцінювався методом Fibrotest у хворих на хронічний гепатит В. Зокрема, на прикладі 97 хворих показано статистично достовірне зниження стадії фіброзу після 48-тижневого курсу лікування хворих на ХГВ препаратом адефовіром.

Більшість доповідей стосувалась різних аспектів противірусної терапії хронічних гепатитів. Тактика лікування ХГС та ХГВ розглянута в доповіді Т.Сологуб (Санкт-Петербург, Росія). У доповіді, яка була побудована як лекція, наведені різні аспекти сучасної терапії хронічних вірусних гепатитів, зокрема обговорювалися механізми дії багатьох противірусних препаратів. Лікування розглядалося з врахуванням особливостей патогенезу, зверталась увага на те, що цитоліз гепатоцитів зумовлено не лише активною репродукцією вірусу або впливом його білків на функцію клітин – має значення й характер імунної відповіді. У першу чергу, це презентація вірусних антигенів на поверхні гепатоцитів, яка призводить до активації імунної відповіді, скерованої на лізис інфікованих клітин. Як наслідок CD8-T-лімфоцити та CD4-T-хелпери розпізнають T-клітинні епітопи у

структурних і неструктурних білках вірусу гепатиту С. У лекції детально розглянуті інтерферони, які використовують у лікуванні ХГС. Щодо лікування ХГВ, то ефективними вважаються такі лікарські препарати: ПЕГ ІФН альфа 2а, адефовір, ентекавір та телбівудин.

Значна увага була приділена проблемі лікування «невідповідачів». У доповіді Д. Телегіна (Львів, Україна) розглядалися можливості підвищення ефективності лікування шляхом збільшення терміну комбінованої противірусної терапії (ПЕГ ІФН + рибавірин) до 72 тижнів. Ефективність повторних курсів ПВТ є достовірно кращою у хворих з рецидивом ХГС, ніж у абсолютних невідповідачів (Null-responders); успіх переліковування є вищим у невідповідачів на стандартні ІФН, ніж у тих, хто не відповів на Пег-ІФН. Особисті спостереження автора відповідають результатам рандомізованих досліджень з цієї проблеми.

Проте, С. Топольницький навів переконливі дані, з яких видно, що ефективність лікування невідповідачів зростає, якщо використовується потрійна терапія – ПЕГ ІФН + рибавірин + задоксин.

На підставі вперше виконаних в Україні оригінальних досліджень Л. Мороз (Вінниця, Україна) звернула увагу на той факт, що у 31,7% хворих на ХГС були виявлені мутантні алелі гена гемохроматозу, з переважанням «м'якої» мутації H63D. Така мутація гена гемохроматозу супроводжується значним підвищенням рівня показників обміну заліза (порівняно із загальною групою хворих). Синдром

перевантаження залізом, за даними Л. Мороз, є у 47,75% хворих з поліморфізмом гена гемохроматозу. Ці дані заслуговують на особливу увагу, бо саме перевантаження залізом може бути важливим фактором прогресування захворювань, внаслідок активації запально-некротичного процесу.

Ціла низка доповідей була присвячена окремим аспектам противірусної терапії хронічного гепатиту С. У доповіді М. Корчинського зверталась увага на те, що противірусна терапія часто супроводжується побічними явищами та ускладненнями. У таких випадках, для лікування «проблемних» хворих перспективним є застосування натуральних людських інтерферонів – їх представником є препарат альфаферон. Досвід доповідача підтверджує, що таке лікування супроводжується суттєвим зменшенням ускладнень противірусної терапії і відповідно збільшує її ефективність. Аналогічні дані наведені і у доповіді О. Пришляк (Івано-Франківськ, Україна). За результатами дослідження ефективності лікування альфафероном (47 пацієнтів) швидка вірусологічна відповідь була досягнута в 42% пацієнтів, абсолютна більшість з яких мала 1-й генотип HCV.

У доповіді І. Зайцева розглядалися предиктори відповіді на противірусну терапію ГС та різні аспекти індивідуального підходу до лікування з врахуванням ступеня вірусного навантаження; наведено інформацію

про цілу низку противірусних препаратів (детально проаналізована література з цього питання).

А. Заплотна (Донецьк, Україна) розглянула схеми противірусної терапії гепатиту С у ВІЛ-інфікованих хворих, запропоновані Європейським клінічним товариством СНІД (EACS). Зверталась увага на те, що на відміну від попередніх рекомендацій, в яких не враховувався генотип вірусу, сьогодні пропонується збільшення терміну терапії хворих з 1-м генотипом HCV до 72 тижнів, тривалість лікування хворих з 2 та 3-м генотипом – 24 тижні.

Особливостям лікування хронічного гепатиту В присвячена друга доповідь Л. Мороз (Вінниця, Україна). Результати дослідження Л. Мороз підтвердили перспективність використання ПЕГ ІФН «Пегасис» для лікування хронічного гепатиту В.

Заключення. Аналіз доповідей з аспектів гепатології на конференції «Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці» (Львів, 2009) свідчить, що сьогодні зусилля вчених зосереджені на вивчені факторів, впливаючих на ефективність противірусної терапії хронічного гепатиту В та С, зокрема з врахуванням генотипових особливостей збудників. Важливе значення надається вдосконаленню методів ранньої діагностики, прогнозуванню ефективності лікування та пошуку шляхів підвищення її ефективності.



**ПАМ'ЯТІ
ЛЕОНІДА
ЮРІЙОВИЧА
ШЕВЧЕНКА**

Вітчизняна медицина зазнала тяжкої втрати – 27 травня 2009 року на 65-му році життя відійшов у вічність доктор медичних наук, професор Шевченко Леонід Юрійович. Не стало прекрасного, відданого своїй справі фахівця, доброї, чуйної, інтелегентної людини.

Шевченко Леонід Юрійович народився 13 травня 1945 року у м. Ходорів Львівської області. Після закінчення Львівського медичного інституту в 1969 році вступив до аспірантури при кафедрі мікробіології ЛДМІ. З 1972 року асистент кафедри мікробіології, а з 1975 почав працювати спочатку на посаді асистента, а з 1989 року – доцента кафедри інфекційних хвороб. З 1997 до 2005 року – завідував кафедрою інфекційних хвороб Львівського медичного уні-

верситету імені Данила Галицького. З 1974 року – кандидат медичних наук, а після захисту у 1995 році дисертації на тему: "НВ-вірусна інфекція та її позапечінкові форми (патогенез, клініка, діагностика)" – доктор медичних наук.

Автор понад 150-ти наукових та навчально-методичних праць та 4-ох винаходів, що переважно стосувалися проблем вивчення вірусних гепатитів. Досвід автора, знання сучасних методів діагностики та лікування відображено у його роботах. Уперше в Україні провів дослідження позапечінкових форм гепатиту В, що дало змогу опрацювати методи діагностики цієї патології, описати клініко-імунологічні особливості та запропонувати класифікацію позапечінкових форм гепатиту В. Його ім'я було ши-

роко відоме не тільки в Україні, але й за кордоном. Під керівництвом професора Л.Ю. Шевченка захищено 4-і кандидатські дисертації.

Очолюючи кафедру, Леонід Юрійович проявив себе як досвідчений педагог. Студенти пам'ятають Л.Ю. Шевченка як чудового лектора, лікаря з великої букви, який прищеплював їм любов до професії, людя-

ність, чуйність, увагу до хворої людини. Для співробітників кафедри і студентів Леонід Юрійович був прикладом сумлінного ставлення до своєї справи, високої порядності та інтелігентності, любові до сім'ї та оточуючих людей.

Світлий образ цього талановитого вченого, лікаря, вчителя назавжди залишиться в нашій пам'яті.

*Президія Асоціації інфекціоністів України
Редакційна колегія журналу „ Гепатологія ”
Колективи кафедри інфекційних хвороб
ЛНМУ імені Данила Галицького та
Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні*