

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

№ 3 (9)
Вересень, 2010 рік

Львів, 2010

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)
Ж.І. Возіанова (Київ)
О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар, Львів)
І.С. Гайдаш (Луганськ)
Р.Ю. Грицко (Львів)
Б.С. Зіменковський (Львів)
О.М. Зінчук (Львів)
В.В. Колдунов (Дніпропетровськ)
В.Ф. Марієвський (Київ)
Г.А. Мартинюк (Рівне)
Л.В. Мороз (Вінниця)
А.І. Мостюк (Львів)
Є.В. Нікітін (Одеса)
Є.Я. Склярів (Львів)
В.М. Фролов (Луганськ)
І.М. Шевчук (Івано-Франківськ)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

Рекомендовано до видання Вченою радою ЛНМУ
імені Данила Галицького
(протокол №9-ВР від 22 вересня 2010 р.)
Здано на складання 27.09.10
Підписано до друку 30.09.10
Папір офсетний. Друк офсетний.
Наклад 500 прим.

Заснований у 2008 р.
Виходить щоквартально.
ISSN 2070-8904

Розповсюдження журналу через редакцію.

Свідоцтво про державну реєстрацію

Серія КВ № 13915-2888Р

Відповідно до постанови ВАК України від 26 травня 2010 №1-05/4 журнал "Гепатологія" внесено до переліку фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини.

Засновники і видавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Благодійний фонд "Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна".

Адреса редакції:

Кафедра інфекційних хвороб ЛНМУ імені Д. Галицького,
м. Львів, 79010, вул. Пекарська, 54.
тел./факс: (032) 276-92-20
e-mail: administrator@hepatology.org.ua
www.hepatology.org.ua

Зав. редакцією А.В. Чорновіл

Друк:

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

Літературний редактор:

Ольга Дорошенко

Технічний редактор:

Сергій Прокопович

Матеріали друкуються українською та російською мовами.
Рукопис рецензується.
Редколегія залишає за собою право редагування.
За вірогідність інформації та реклами відповідають автори та рекламодавці.
У разі передруку – обов'язкове посилання на журнал

ЗМІСТ

Актуальна проблема:

- О.А. Голубовская
Исследование IDEAL – сравнение двух подходов к терапии хронического гепатита С 4

Огляди та лекції:

- Б.А. Герасун, В.М. Беседін, І.М. Анісімова, Р.Ю. Грицко
Гепатит В у вагітних жінок. Особливості патогенезу, клініки та лікування 10

Оригінальні дослідження:

- І.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, О.Н. Ершова, П.А. Хухлович, І.Н. Лыткина, Н.И. Шулакова, В.В. Романенко, А.И. Юровских, А.Н. Каира, А.А. Ясинский
Эпидемиологические особенности гепатита А в Российской Федерации: новые аспекты старой проблемы 24

- Н.А. Пентюк, Н.В.Харченко
Роль ендотоксину та вазоактивних метаболітів у розвитку декомпенсації цирозу печінки 32

- В.М. Фролов, В.А. Терешин, Я.А. Соцкая, О.В. Круглова
Интерфероновый статус больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и его коррекция 40

- В.М. Дудник, В.Г. Фурман
Порушення білково-синтетичної функції печінки та обміну заліза у дітей, хворих на гострий лейкоз 52

- О.Б. Ворожбит, О.О. Фільц
Частота нозогенної реакції як предиктора виникнення депресії у хворих на ХГС під час ІФН терапії в залежності від генотипу HCV 58

- І.Р. Трутяк
Хірургічні аспекти пошкоджень печінки при закритій поєднаній абдомінальній травмі 63

- Реферати досліджень, представлених на 45-й конференції Європейської Асоціації з вивчення печінки** 70

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

УДК: 616.36-002.2

**ИССЛЕДОВАНИЕ IDEAL – СРАВНЕНИЕ ДВУХ ПОДХОДОВ
К ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

О.А. Голубовская

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Ключевые слова: IDEAL, гепатит С, пегелированный интерферон, рибавирин.

**ДОСЛІДЖЕННЯ IDEAL – ПОРІВНЯННЯ ДВОХ ПІДХОДІВ ДО ТЕРАПІЇ
ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С**

О.А. Голубовська

В даній роботі представлені результати дослідження IDEAL в якому вивчалися два підходи до терапії хронічного гепатиту С.

Ключові слова: IDEAL, гепатит С, пегільований інтерферон, рибавірин.

**Investigation of IDEAL – a comparison of two approaches to treatment of
chronic hepatitis C**

О.А. Golubovskaya

In this review the results of research IDEAL in which studied two approaches to the treatment of chronic hepatitis C are present.

Keywords: IDEAL, hepatitis C, PEG interferon, ribavirin.

В 2001 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США предложило компании Шеринг-Плау провести клиническое исследование эффективности пониженной (1,0 мкг/кг/нед) и стандартной (1,5 мкг/кг/нед) доз пегинтерферона $\alpha 2b$ (ПегИнтрон®) в комбинации с рибавирином в одинаковых дозах для лечения ХГС. В последующем в исследовании была включена третья груп-

па больных, получавших пегинтерферон $\alpha 2a$ (Пегасис®) в дозе 180 мкг/нед в комбинации с рибавирином, но в других дозах. Так возникло рандомизированное многоцентровое исследование, получившее название IDEAL (Individualized Dosing Efficacy vs Flat Dosing to Assess Optimal Peginterferon Therapy), окончательные результаты которого были опубликованы в 2009 году (1). Его целью была сравнительная оценка индивидуального и стан-

дартного дозирования пегинтерферона. Исследование проводилось в США на базе 118 центров. В нем приняло участие 3070 ранее не лечившихся пациентов, инфицированных 1 генотипом вируса гепатита С. Средний возраст больных составил 47,5 лет. У 82% больных была высокая вирусная нагрузка (> 600 000 МЕ/мл); 11% больных имели фиброз печени F3/F4 (METAVIR). Рандомизация проводилась централизованно, все исследования выполнялись в центральной референс-лаборатории. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Пегинтерферон α2b больные получали в зависимости от массы тела в дозе 1,5 мкг/кг/нед или 1,0 мкг/кг/нед и

рибавирин в дозе 800-1400 мг/сут, или пегинтерферон α2a в дозе 180 мкг/нед и рибавирин 1000-1200 мг/сут (табл. 1). Для прогнозирования вирусологического ответа и коррекции терапии вирусная нагрузка оценивалась в следующие периоды: через 4 недели лечения, на 12 неделе лечения, на 24 неделе лечения, в конце терапии и через 24 недели после окончания терапии. В исследовании разрешалось использование эритропоэтина только после первоначального снижения дозы рибавирина.

Как видно из табл. 1, пациенты в весовой категории 75–85 кг получали меньшую дозу Ребетол.

В случае снижения показателей гемоглобина и эритроцитов предла-

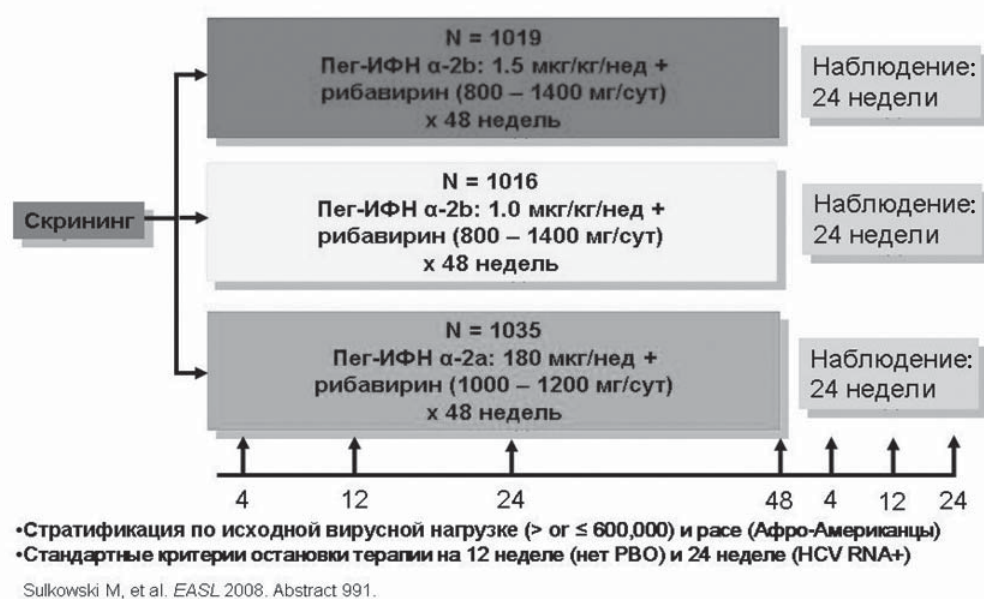


Рисунок 1. Дизайн исследования IDEAL

Таблица 1.

Протокол IDEAL: назначенные дозы рибавирина

Препарат	Дозы рибавирина по массе тела, кг				
	40 - 65	65 - 75	75 - 85	85 - 105	> 105
Ребетол	800	1000	1000	1200	1400
Копегус	1000	1000	1200	1200	1200

галось следующее уменьшение дозы рибавирина, при необходимости в два этапа (не более). В группе больных, получавших Ребетол в дозе до 1200 мг/сут, допускалось снижение дозы рибавирина на 200 мг (1 таблетка) в сутки; больным, получающим 1400 мг ребетола на первом этапе, дозировка снижалась на 400 мг, на втором этапе – на 200 мг. В группе больных, получающих Копегус согласно инструкции, дважды допускалось снижение дозы препарата на 600 мг/сут. При отсутствии положительной динамики гематологических показателей после однократного снижения дозы рибавирина допускалось назначение эритропоэтинов [1 – 5].

В ходе исследования были оценены данные предикторов успешного ответа на лечение, а именно: контроль дозы рибавирина, вирусной нагрузки, стадии фиброза печени и определение глюкозы натощак.

Частота устойчивого вирусологического ответа (УВО), в зависимости

от дозировки рибавирина, представлены на рис. 2.

Как видно из рис. 2, в группе пациентов с массой тела 75 – 85 кг, получавших меньшую дозу ребетола, наблюдалась более низкая частота УВО. В настоящее время в США идет перерегистрация дозы Ребетол для этой весовой категории больных, рекомендуемая доза будет составлять 1200 мг в сутки. Тем не менее, по мнению McHutchinson с соавторами, более чем 51% пациентов получили ту же самую дозу рибавирина в комбинации с пегинтерфероном $\alpha 2b$ и пегинтерферон $\alpha 2a$ и динамика вирусологического ответа в обеих группах пациентов была схожей. Кроме того, в исследовании было показано, что коррекция анемии путем ступенчатого снижения дозы рибавирина имеет хороший профиль безопасности и не влияет на получение вирусологического ответа [6 – 9].

Количество больных с УВО, в зависимости от исходной вирусной на-

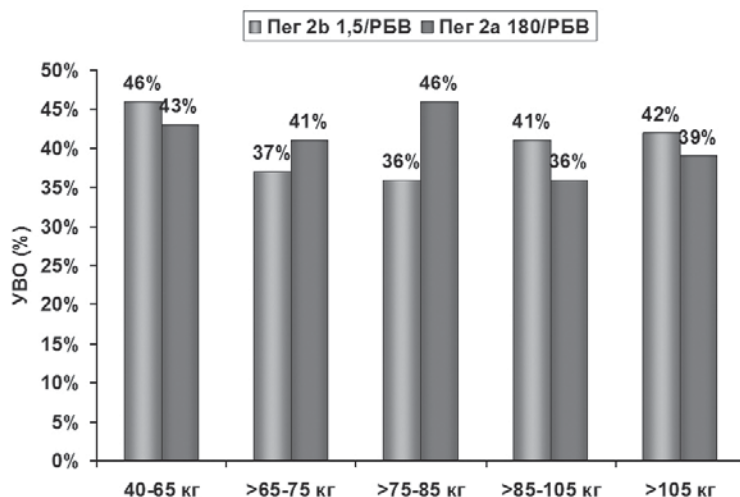


Рисунок 2. Зависимость частоты УВО от дозы рибавирина у больных, получающих пегинтерферон $\alpha 2b$ /Ребетол и пегинтерферон $\alpha 2a$ /Копегус.

грузки, представлено на следующей диаграмме (рис. 3).

Как видно из диаграммы (рис. 3), вирусная нагрузка играет большую роль в формировании УВО: при высокой вирусологической нагрузке этот эффект почти в два раза меньше, чем при низкой нагрузке.

В значительной степени на эффективность лечения влиял фиброз печени: у больных с фиброзом F0 – F2 УВО наблюдался в 42% - 44%, при лечении Пегинтерфероном $\alpha 2b$ и Пегинтерфероном $\alpha 2a$ соответственно, а при фиброзе F3/F4 – у 21% - 24% соответственно. На достижение УВО существенно влияли особенности углеводного обмена. Так, при уровне глюкозы натощак более 5,5 ммоль/л (выше нормы) у больных обеих групп достижение УВО наступало реже – примерно на 15%.

После начала лечения оценивались следующие предикторы эффективности терапии: полный вирусологический ответ, степень супрессии вируса, приверженность терапии и наличие анемии и использование эритропоэтина.

Самым надежным и эффектив-

ным предиктором достижения УВО является время возникновения полного вирусологического ответа, т.е. исчезновение РНК вируса из крови. При снижении вирусной нагрузки на 4 неделе лечения менее 1 log УВО был достигнут у 5% пациентов, а при снижении более 4 log – в 79% и 65% соответственно. У пациентов, с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки на 4 неделе лечения УВО был достигнут у 92%, получающих пегинтерферон $\alpha 2b$, и у 80%, получающих пегинтерферон $\alpha 2a$ [5,7].

Интересные данные были получены при анализе динамики снижения вирусной нагрузки. Было отмечено, что у больных, получающих пегинтерферон $\alpha 2a$, чаще определялся негативный уровень вирусной нагрузки на 4, 12, 24 неделе лечения и непосредственно после окончания лечения. Однако, частота достижения УВО в обеих группах была сопоставима – 40% и 41% соответственно. Более быстрое «исчезновение» вируса из крови у больных, лечившихся пегинтерфероном $\alpha 2a$, вероятно, объясняется большей дозировкой препарата и его высокой молекулярной

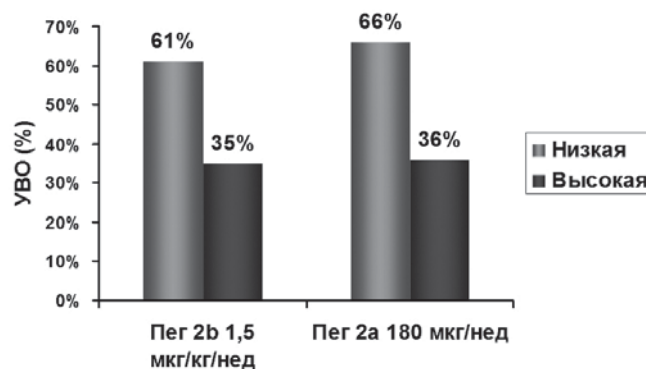


Рисунок 3. Зависимость достижения УВО от исходной вирусной нагрузки (> 600000 МЕ/мл - высокая, ≤ 600000 МЕ/мл - низкая).

массой, что позволяет достичь достаточно быстрой элиминации возбудителя из крови. Однако для полного подавления репликации вируса на субмолекулярном уровне этого недостаточно (рис. 4). Таким образом, устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 40% больных, получавших ПегИнтерферон $\alpha 2b$ (1,5 мкг/кг/нед), и у 41% больных, лечившихся ПегИнтерфероном $\alpha 2a$ в дозе 180 мкг. Во всех группах больных, получавших пегинтерферон $\alpha 2a$, несколько ранее был получен вирусологический ответ, однако за счет большего количества рецидивов у этой категории больных УВО достигался в обеих группах с практически одинаковой частотой.

Для оценки приверженности к терапии использовались следующие критерии: высокой приверженности соответствовало применение не менее 80% дозы пегинтерферона, 80% дозы рибавирина и 80% от оптимальной длительности терапии. При соблюдении этих правил УВО удалось достичь у 61 – 74% пациентов; в про-

тивном случае – в 10 – 20% случаев.

Таким образом, результатами исследования IDEAL явились следующие практически значимые подходы к тактике ведения больных:

1. УВО достигался во всех группах больных.
2. Предсказуемость УВО после достижения быстрого и раннего вирусологических ответов выше при применении пегинтерферона $\alpha 2b$ 1,5 мкг/кг/нед. плюс рибавирин.
3. Доза пегинтерферона $\alpha 2b$ 1,0 мкг/кг является безопасной и эффективной и приемлема для пациентов, нуждающихся в снижении дозы.
4. В терапевтических режимах, принятых в настоящее время, рибавирин не является значимым для предсказания рецидива.
5. Не обнаружено большего количества побочных эффектов в большей группе пациентов с 1 генотипом вируса, ранее не лечившихся, при применении указанных дозировок препарата.

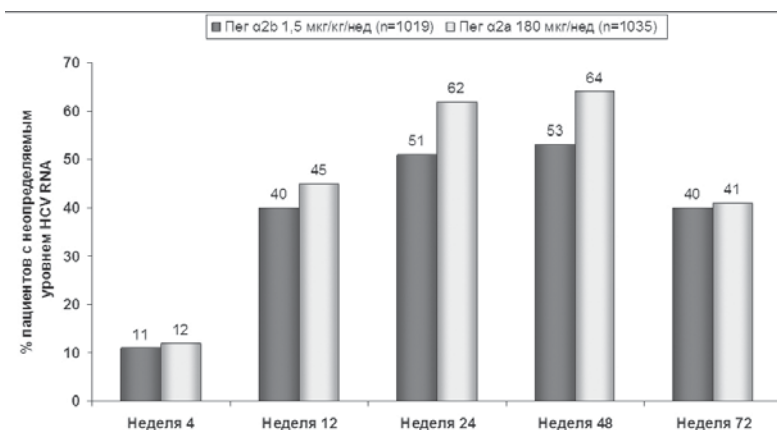


Рисунок 4. Динамика вирусной нагрузки в процессе терапии

Літераура

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
2. McHutchison JG et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580-93.
3. Sulkowski M et al. Probability of sustained virologic response (SVR) is associated with the magnitude of HCV RNA reduction at week 4 of treatment with peginterferon (PEG) plus ribavirin (RBV): results of the IDEAL trial. *Hepatology* 2008; 48 No 4 (Suppl): 1144A.
4. Poordad F et al. Hematologic safety data from the IDEAL trial: neutropenia, anemia and thrombocytopenia profiles of peginterferon alfa/ribavirin. *Hepatology* 2008; 48 No 4 (Suppl): 1145A.
5. Nyberg LM et al. Predicting the ability to achieve a sustained virologic response (SVR) in the first 12 weeks: results from the IDEAL study. *Hepatology* 2008; 48 No 4 (Suppl): 1134A.
6. Hepatitis C fact sheet. Geneva: World Health Organization. (Accessed July 13, 2009, at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.)
7. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007; 46: 971-81.
8. Rustgi VK, Esposito S, Hamzeh FM, Shiffman ML. Peginterferon alfa-2a/ribavirin in hepatitis C virus patients nontolerant or nonresponsive to peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 433-40.
9. McHutchison J, Sulkowski M. Scientific rationale and study design of the Individualized Dosing Efficacy vs Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2008;15:475 – 81.

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

УДК: 618.3-06.616.36-002-022.7

ГЕПАТИТ В У ВАГІТНИХ ЖІНОК. ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Б.А. Герасун, В.М. Беседін, І.М. Анісімова, Р.Ю. Грицко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: вагітність, гепатит В, імуносупресія.

ГЕПАТИТ В У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИНАХ. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Б.А. Герасун, В.Н. Беседин, И.М. Анисимова, Р.Ю. Грицко

В статье рассматриваются особенности патогенеза, клиники и лечения острого и хронического гепатита В у беременных женщин, обсуждается влияние иммуносупрессивной активности крови беременной женщины на течение инфекционного процесса.

Ключевые слова: беременность, гепатит В, иммуносупрессия.

Hepatitis B in pregnant women. Pathogenesis, clinical manifestations and treatment

B.A. Gerasun, V.N. Besedin, I.N. Anisimova, R.Yu. Grytsko

The features of the pathogenesis, clinical manifestations and treatment of acute and chronic hepatitis B in pregnant women and influence of immunosuppressivnoy activity of the blood of pregnant women on the course of the infection process are discussed in this article.

Keywords: pregnancy, Hepatitis B, immunosuppression.

Гострий гепатит В. Проблема вірусного гепатиту у вагітних жінок складна і недостатньо вивчена, хоча їй присвячено багато досліджень. У більшості публікацій з проблеми обговорюється важкість захворювання, особливості патогенетичного зв'язку між вагітністю і гепатитом практично не розглядаються. Зазвичай, обмежуються нагадуванням того, що вагітність створює значне додаткове навантаження на печінку. Але справа не тільки в цьому. Відомо, що процес гестації супроводжується значною перебудовою імунологічного гомеостазу. Навіть поверхневе зіставлення

провідних ланок імунопатогенезу вагітності та гострого гепатиту В вказує на їх різноскерованість.

Відомо, що вірусний гепатит В належить до хвороб імунної відповіді, тоді як вагітність супроводжується проявами хоч і фізіологічної, але імуносупресії. Процес цей у вагітних жінок відбувається заради забезпечення плоду-материнської толерантності і є обов'язковою умовою фізіологічної вагітності. Як ці процеси узгоджуються між собою, як впливають відносини у системі «мати-плід» на перебіг інфекційного процесу? Відповідей на ці запитання недостатньо. У відомій монографії Н.А. Фарбера і співавт.[1] згадується про гідрокортицизм вагітної жінки, але лише як засторога до зловживання глюкокортикостероїдними гормонами у терапії гепатиту на тлі вагітності.

Гідрокортицизм хоч і важливий, але не єдиний механізм, що бере участь у підтриманні імуносупресивної скерованості імунологічного гомеостазу вагітної жінки. Вагітність часто називають «імунологічним парадоксом», бо плід у своїй батьківській частині фактично є алотрансплантатом, несе чужорідні антигени гістосумісності, та все ж не відторгається материнським організмом [2, 3].

Певною мірою відсутність імунних реакцій материнського організму, спрямованих на відторгнення або відчуження плоду, забезпечується трофобластним бар'єром, відокремленістю кровоносних судин матері та плоду, відносною стійкістю плацентарного бар'єра до імунного впливу

[4,5]. Але тільки «бар'єрними» функціями неможливо пояснити толерантність материнського організму до плоду. Головне, майже вирішальне, значення надається комплексу імунорегулюючих факторів, які продукують плацента і плід, особливо після 18–21 тижнів вагітності. До них насамперед належать: хоріальний гонадотропін, хоріальний соматотропін (плацентарний лактоген), прогестерон, кортизолзв'язуючий глобулін, α_2 -глобулін, α_2 -фетопротейн та інші фактори, що впливають на продукцію інтерлейкінів, експресію рецепторів та антигенів [6, 7]. Значна імуносупресивна активність властива кортикостероїдним гормонам. ГКСГ пригнічують активність всіх популяцій цитотоксичних Т-лімфоцитів і знижують продукцію інтерферонів імунокомпетентними клітинами. Їх посилена продукція розглядається як один із важливих механізмів попередження відторгнення плоду, бо розширює адаптаційні можливості організму. Майже у 500–1000 разів посилюється у вагітних жінок і продукція естрогенів. Імуносупресивна активність прогестативних гормонів доведена в досліджах *in vitro*: прогестерон гальмує бластотрансформацію лімфоцитів, хоріальні соматотропін і гонадотропін у культурі трофобласту "інактивують" Т-клітини – і всі вони потенціюють імуносупресивну дію L-фетопротейну та слугують медіаторами протеїнзв'язуючої активності Т-супресорів. Особливе значення надається імуносупресивним властивостям раннього фактора вагітності, що виявляється вже в перші годи-

ни після запліднення. Всі ці фактори, разом з фетопротейном, лімфокинами стимульованих фетальних лімфоцитів та іншими речовинами з імуносупресивними властивостями, що продукуються плодом і надходять до материнського організму, викликають ту своєрідну перебудову імунної системи, яка характерна для процесу гестації. Система імунітету займає провідне місце у захисті плоду від агресії з боку материнського організму [2].

Для імунологічного гомеостазу вагітних жінок характерне посилення активності Т-супресорів. Воно починається з 3–5 тижнів вагітності та продовжується майже до кінця гестаційного процесу. Важливо, що дія супресорних факторів не є специфічною [8–10]. Вони пригнічують цитотоксичність алогенних лімфоцитів, інгібуючи їх здатність викликати реакцію “трансплантат проти хазяїна” та реагувати на мітогени і алогени. Це заслуговує на особливу увагу, бо за концепцією патогенезу ГВ, саме рівень Т-супресорної активності відіграє важливу роль у тих імунопатогенетичних процесах, що зумовлюють важкість ГВ. Одночасно у вагітних зменшується вміст і активність Т-кілерів [11, 12]. Суттєву роль у забезпеченні материнської толерантності відіграють також циркулюючі імунні комплекси, які викликають модифікацію рецепторного апарата і блокують імунокомпетентні клітини [13]. Відомо, що вагома частина механізмів, які зумовлюють плодо-материнську толерантність, не має чіткої специфічної скерованості і може впливати на різноманітні про-

цеси [14].

За нашими даними фактори, що забезпечують плодо-материнську толерантність, у досліджах *in vitro* впливають на показники специфічної реактивності імуніцитів до антигенів HBV [15], зокрема на сенсibiliзацію імуніцитів до HBsAg. Подібне було раніше встановлене при вивченні імунної відповіді на цитомегаловірус, віруси кору та краснухи [15]. Але враховуючи особливості імунопатогенезу гепатиту В, порівняно з іншими інфекційними хворобами, можна дійти висновку, що імуносупресивна активність сироватки крові вагітних жінок повинна по-різному впливати на перебіг цих захворювань.

Згідно з механізмами імунопатогенезу гепатиту В, супутні хвороби та стани, які впливають на специфічну реактивність імуніцитів, можуть зменшувати інтенсивність деструктивних процесів, що виникають під час імунної атаки на гепатоцити з інкорпорованими антигенами HBV. Можливо, саме тому у хворих з набутою імуносупресією (хвороби крові, лепра, туберкульоз, сифіліс та ін.) жовтяничні форми гепатиту В загалом перебігають дещо легше, ніж у тих, хто необтяжений зазначеними вище захворюваннями [15, 16], але в них порівняно частіше виникає хронічна персистенція HBV. Є дані про те, що у персоналу відділень гемодіалізу (імунокомпетентні особи) гепатит В перебігає важче, ніж у їх пацієнтів [17], а у хворих на програмному гемодіалізі ми, як і інші автори, часто спостерігали нормальні або незначно підвищені показники активнос-

ті АлАТ та вмісту білірубину [18]. Але питання про вплив вторинних імунодефіцитів на перебіг НВ-вірусної інфекції вивчено недостатньо. Насамперед це стосується вагітності, адже в організмі вагітної є механізми, які запобігають ініціації або реалізації багатьох імунних реакцій [15]. Питання це залишається актуальним. У наших дослідженнях, що виконані за допомогою реакцій бласттрансформації лімфоцитів, феноменів специфічного розеткоутворення, гальмування міграції лейкоцитів та ін. тестів, характеризуючих клітинний імунітет, встановлено, що специфічна реактивність імуноцитів у вагітних є значно слабшою і проявляється пізніше, ніж у невагітних жінок. У таблиці 1 наведені результати одного з таких досліджень. Встановлені й інші ознаки неадекватності іmunної відповіді на антигени збудника.

Подібні ознаки неадекватності іmunної відповіді при НВ-вірусній інфекції, не обтяженій вагітністю, виникають переважно при тяжких формах гострого гепатиту В, призводять до розвитку затяжного і хронічного гепатитів. Проте, у вагітних з гепати-

том В такої залежності не спостерігалося. У наших спостереженнях гепатит В на тлі вагітності у більшості випадків мав доброякісний перебіг.

Отже, для імунопатогенезу ГВ на тлі вагітності, як і взагалі для вагітності, характерні імунологічні парадокси. Одним з них є зменшення інтенсивності інфекційного процесу на тлі недостатньої іmunної відповіді організму. Зрозуміло, що термін "недостатність" ми вживаємо умовно, бо для оцінки специфічної реактивності на тлі вагітності повинні бути інші підходи. При гепатиті В так звана недостатність іmunної відповіді створює той характер взаємовідносин між збудником і організмом хазяїна, що сприяє зменшенню імунодеструкції клітин і ніби компенсує те додаткове навантаження на печінку, що спричиняє вагітність. Тому такий "запобіжний" захід відіграє, на нашу думку, неабияку роль у системі захисту вагітної і плоду від збудника, поширеного в людській популяції, ймовірно є результатом еволюційного пристосування.

Особливості клінічного перебігу ГТВ у вагітних жінок. Матеріали лі-

Таблиця 1.

Показники підвищеної чутливості до HBsAg у хворих на гепатит В у динаміці хвороби (за даними реакції гальмування міграції лейкоцитів)

Група хворих на гепатит В	Обстежено хворих	Виявлено ПЧСТ		Частота виявлення ПЧСТ до HBsAg по декадах хвороби (%)			
		всього	%	I	II	III	IV і пізніше
З фізіологічною вагітністю	45	20	44,4*	5	30	60	5
Невагітні	25	19	76	26,3	47,2	21	5,3

Примітка. * – різниця вірогідна при порівнянні з невагітними жінками ($p < 0,05$).

тератури щодо важкості вірусного гепатиту В на тлі вагітності є суперечливими. Значна частина дослідників, які вивчали це питання, стверджують, що вірусні гепатити у вагітних перебігають важче, ніж звичайно, частіше ускладнюються і переходять у хронічну форму. Але за даними Н.А. Фарбера і співав. [1], І.З. Закірова, Ф.І. Закірової [19], А.М. Сокола і співавт. [20], гепатит В у вагітних має, зазвичай, середньоважкий перебіг. У спостереженнях Г.І. Лі і співавт. [21], І.К. Мусабаєва і співавт. [22, 23], поділ за ступенем важкості гепатиту В у вагітних був таким: легка форма – 9,3%, середньої тяжкості – 75,0–81,4%, тяжка – 9,3–15,7%. Але ці показники малоінформативні, бо у вищезгаданих роботах відсутні контрольні групи невагітних жінок зіставного віку. Н.А. Фарбер і співавт.[1] стверджують, що кількість важких форм гепатиту В у вагітних значно зменшилась після того, як для їхнього лікування перестали використовувати ГКСГ.

Згрупувати та проаналізувати дані літератури про важкість ГВ у вагітних складно, оскільки не завжди автори чітко тлумачать поняття важкості хвороби: за критерії важкості приймають і тривалість хвороби, і ускладнення, і навіть віддалені наслідки. Робіт, у яких чітко характеризується частота проявів саме інтоксикації, значно менше. Але справа не тільки в тому: сама по собі суперечливість цих даних вказує на відсутність чітких (однозначних) даних про обтяжуючий вплив вагітності на перебіг гепатиту. І це на тлі потужного навантаження на печінку, що створює

гестаційний процес.

З літератури випливає, що важкість перебігу вірусних гепатитів (зокрема й ГВ), наслідки хвороби, можливість формування затяжного перебігу або хронізації певною мірою залежать від терміну вагітності під час маніфестації інфекційного процесу. Результати досліджень В.Є. Ричнева [24, 25]. Н.А. Фарбера і співав. [1] переконують у тому, що в другій половині вагітності кількість випадків важких форм хвороби вірогідно більша, ніж у першій.

Більшість авторів, що займалися цією проблемою, відзначали у вагітних тільки важчий перебіг, але не знаходили істотних відмінностей у клінічній картині. Об'єм іноземної літератури з проблеми гепатиту В у вагітних за останні роки суттєво скоротився, що зумовлено значним зменшенням захворюваності вагітних на гепатит В у країнах Західної Європи та Північної Америки завдяки успіхам специфічної профілактики НВ-вірусної інфекції.

Саме тому розглянемо особливості перебігу гострого гепатиту В у різні триместри вагітності. Почнемо з початкового періоду хвороби. У наших спостереженнях клінічні прояви початкового періоду гепатиту В не мають істотних відмінностей порівняно з перебігом хвороби у невагітних, але у вагітних дещо частіше виникають слабкість, порушення сну, закрепи ($P > 0,05$).

Вважається, що це зумовлено не гепатитом, а є проявом вагітності. Так, закрепи зазвичай зв'язані з властивою вагітності атонією кишки; по-

рушення сну у хворих з відносно не-тяжким перебігом гепатиту В можна пояснити змінами психоемоційного стану, зокрема неспокоєм через загрозу зараження дитини.

Вірогідно частіше у вагітних жінок спостерігається свербіж шкіри (19,7% у вагітних проти 8% у невагітних жінок, $P < 0,05$). Високу частоту свербіжу пояснюють схильністю вагітних до холестазу. Відмінності у частоті інших симптомів продромального періоду є неістотними. Однотипно розподіляються в обох групах і варіанти початкового періоду хвороби.

Подібними є і прояви жовтяничного перебігу хвороби. Проте інтенсивність гіпербілірубінемії у вагітних жінок залежить від терміну вагітності. Так, у I триместрі помірний рівень білірубину (до 100 мкмоль/л) реєструвався частіше, ніж у групі зіставлення (53% і 26,7% відповідно, $P < 0,05$), тоді як в III триместрі вміст білірубину частіше становив 200–300 мкмоль/л (32,1% і 15,3%, $P > 0,05$). Загалом у групі вагітних з гепатитом В частота білірубінемії в діапазоні 200–300 мкмоль/л була вірогідно більшою, ніж у групі зіставлення ($P < 0,05$). Проте треба

підкреслити, що в наших спостереженнях гіпербілірубінемія понад 300 мкмоль/л все ж частіше зареєстрована серед невагітних жінок (10,6% проти 1,5%, $P < 0,05$).

Середня тривалість періоду гіпербілірубінемії у вагітних та невагітних жінок подібна (табл. 2), та існує тенденція до більшої кількості хворих з відносно помірною (до 20 днів) тривалістю гіпербілірубінемії серед вагітних, що захворіли на I триместрі вагітності (29,4% проти 17,4% в контролі, $P > 0,05$). Значна тривалість гіпербілірубінемії (понад 30 днів) найчастіше реєструвалась у хворих на III триместрі вагітності (67,8% проти 38,6% у контролі, $P < 0,05$).

Характерне для вірусних гепатитів підвищення активності сироваткових амінотрансфераз також має певні особливості, що заслуговують на обговорення. Розподіл хворих на ГВ з різною активністю АлАТ за триместрами вагітності дещо відрізняється від встановленого при аналізі особливостей гіпербілірубінемії. Так, кількість хворих з інтенсивною і тривалою гіпербілірубінемією найбільша на III триместрі вагітності, а високі показники АлАТ в цей час реєстру-

Таблиця 2.

Тривалість періоду гіпербілірубінемії у вагітних, хворих на гепатит В

Групи хворих	Число хворих	Кількість днів									
		до 20		21–30		31–45		46–60		понад 60	
		а/к	%	а/к	%	а/к	%	а/к	%	а/к	%
Вагітні	132	26	19,7	40	30,3	46	34,8	14	10,6	6	4,6
I триместр	34	10	29,4	12	35,3	10	29,4	2	5,9	-	-
II триместр	42	8	19,0	18	42,9	10	23,8	4	9,5	2	4,8
III триместр	56	8	14,3	10	17,9*	26	46,4	8	14,3	4	7,1
Невагітні	150	26	17,4	66	44,0	36	24,0	11	7,3	11	7,3

Примітки: а/к - абсолютна кількість; * - різниця вірогідна при порівнянні з невагітними жінками ($p < 0,05$).

ються рідше (табл. 3). На III триместрі активність АлАТ понад 15 ммоль/л (год. л) зареєстрована у наших спостереженнях лише у 3,6%, тоді як на I і II триместрах – у 17,6 та 14,3% хворих відповідно ($P < 0,05$). Частота помірно підвищеного рівня АлАТ (до 8 ммоль/л (год. л) не залежала від стадії вагітності і реєструвалася у вагітних хворих частіше, ніж у невагітних).

Кількість лейкоцитів у периферичній крові в ранньому періоді жовтяниці зазвичай нормальна, хоча можлива лейкопенія. У другій декаді жовтяниці зростає вміст лімфоцитів, може прискорюватися ШОЕ. Але у частини вагітних жінок в цей час реєструється нейтрофільний лейкоцитоз (кількість вагітних жінок, в яких кількість лейкоцитів перевищує 9×10^9 /л, у 2–2,5 рази більша, ніж серед невагітних хворих). Частіше в них підвищена ШОЕ. Страждає і червона кров. Про це свідчать морфологічні зміни еритроцитів, стан їх мембран, підвищена активність ЛДТ. Виникає помірна тромбоцитопенія. Ці особливості гематологічних показників зумовлені вагітністю, адже вони властиві її фізіологічному перебігу.

У більшості хворих наприкінці першої–другої декади жовтяниці з крові зникають HBsAg і HBeAg. Тривала персистенція антигенів вірусу характерна для важкого перебігу хвороби або свідчить про тенденцію до хронізації.

Повертаючись до питання про важкість гепатиту В на тлі вагітності, зазначимо, що у наших спостереженнях, середні показники, які характеризують частоту різних за важкістю форм ГВ, серед вагітних та невагітних жінок відрізняються неістотно. Та це не дає підстав вважати, що вагітність не впливає на клініку хвороби. Важливіше, що у різні триместри вагітності перебіг гепатиту В має певні особливості (табл. 4). Так, найбільша частота легких форм хвороби зустрічається на I триместрі вагітності. Цікаво, що у цей час їх навіть більше, ніж у невагітних жінок. Існує тенденція до важчого, ніж у невагітних жінок, перебігу гепатиту В на II і III триместрах вагітності (частота важких форм хвороби у ці терміни вагітності становить відповідно 28,6% та 21,4%, у невагітних жінок – 17,3%) (табл. 4).

Таблиця 3.

Активність АлАТ у вагітних і невагітних жінок, хворих на гепатит В (у ммоль/(год.л))

Групи хворих	до 8		9-20		понад 20	
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%
Вагітні (n=66)	39	59,1*	20	30,3*	7	10,6
I триместр (n=17)	11	64,8*	3	17,6	3	17,6
II триместр (n=21)	11	52,4*	7	33,3	3	14,3
III триместр (n=28)	17	60,7*	10	35,7	1	3,6*
Невагітні (n=150)	43	28,7	78	52,0	29	19,3

Примітка: * – різниця вірогідна при порівнянні з невагітними жінками ($p < 0,05$).

Таблиця 4.

Розподіл важкості гепатиту В залежно від триместру вагітності, на який припадає ГВ

Важкість хвороби	Триместр вагітності (n=132)						Разом		Невагітні	
	I		II		III					
	а/к	%	а/к	%	а/к	%	а/к	%	а/к	%
легка	18	52,9	12	28,6	16	28,6	46	34,8	37	24,7
середня	14	41,2	18	42,8	28	50	60	45,5	87	58,0
важка	2	5,9	12	28,6	12	21,4	26	19,7	26	17,3
Разом	34	100	42	100	56	100	132	100	150	100

Примітка: а/к - абсолютна кількість.

Отже, вагітність впливає на клінічні прояви гепатиту В, і цей вплив регулюється особливими для кожного періоду вагітності взаємовідносинами у системі «мати-плід». Те, що на I триместрі вагітності хвороба має легший перебіг, ніж у невагітних жінок, ймовірно, зумовлено розвитком в цей час тих змін імунологічного гомеостазу, які імуносупресивно впливають на більшість реакцій клітинного імунітету. Подальший розвиток вагітності посилює навантаження на функції печінки. Можливо, саме тому частота тяжких форм хвороби у II-III триместрах вагітності зростає до 28,6% і 21,4% відповідно (у I триместрі – 5,9%), що формує тенденцію до важчого перебігу гепатиту В, порівняно з невагітними. У третьому триместрі значно зростає (порівняно із групою зіставлення) і тривалість жовтяниці, що загалом добре пояснюється комплексом фізіологічних та анатомічних факторів, характерних для цього періоду вагітності. Проте спостерігається зменшення кількості хворих з високим рівнем активності АлАТ, що свідчить про помірність цитолізу. Пояснити це можна лише виходячи з того, що значна перебудова імунологічного гомеоста-

зу (навіть у порівнянні з першим триместром) призводить до послаблення ушкоджувальної дії імунної відповіді на антигени збудника, «вбудовані» у гепатоцити. Хоч у III триместрі виникає тенденція до важчого перебігу ГВ, кількість особливо важких, фульмінантних, форм ГВ у вагітних і невагітних жінок в наших спостереженнях відрізняється неістотно, відповідно і показники летальності у цих групах подібна. В літературі це питання розглядається неоднозначно, часто наводяться дані про значну материнську летальність, пов'язану з ГВ. Переважно це дані застарілі, одержані на недостатньо верифікованому матеріалі. До відкриття маркерів НВ-вірусної інфекції всі важкі випадки гепатиту (ймовірно, і гепатит Е) відносили до ГВ. До того ж без методів специфічної діагностики буває складно відрізнити гострий гепатит від загострення хронічного гепатиту та декомпенсації до того латентного цирозу печінки, від жовтяниць іншого генезу (наприклад, синдрому Шихана). Інша справа, що важкий ГВ часто виникає у вагітних з несприятливим преморбідним фоном. Попередній стан печінки суттєво впливає на збереження вагітності і, знижуючи її

потенційні можливості, може істотно вплинути на важкість хвороби. Саме тому в регіонах з особливо несприятливим комплексом екологічних факторів (в Україні це переважно регіони з високорозвинутою металургійною і хімічною промисловістю) гепатит В має важчий перебіг [26, 27].

Має свої особливості і синдром холестазу. Розвиток синдрому холестазу при гострих вірусних гепатитах у вагітних жінок пов'язують із фазою овуляційного циклу. Виражений холестаза частіше виникає на першому тижні фолікулінової фази та другому тижні лютеїнової фази. Це підтверджує залежність частоти та інтенсивності холестазу від вихідного рівня статевих гормонів [26].

Типове для вагітності посилення синтетичної функції печінки супроводжується виснаженням її енергетичного потенціалу і відповідно погіршенням стану окисно-відновних процесів. Саме тому у вагітних, хворих на ГВ, активація перекісного окислення ненасичених жирних кислот, фосфоліпідів клітинних і субклітинних мембран гепатоцитів виражена значно слабше, ніж у невагітних хворих, та виникає виражена інгібіція монооксигеназної ферментної системи. А це сприяє відкладанню холестерину в мембрані гепатоцитів. Показово, що воно особливо помітно в біліарній мембрані клітин. Гіперпродукція холестерину закономірно призводить до зниження секреторної функції гепатоцитів [27, 28].

Сприяють розвиткові холестазу і характерні для вагітності анатомо-функціональні зміни, що спричи-

няють порушення моторної функції жовчного міхура, вегетативні зміни з перезбудженням блукаючого нерва, зміни фізико-хімічних властивостей жовчі тощо.

Хронічний гепатит В. Хронічні запальні процеси печінки – хронічні гепатити (ХГ) належать до екстрагенітальних хвороб, що негативно впливають на становлення репродуктивної функції у дівчат та жінок і є часто причиною перинатальної патології. За даними Київського НДІ педіатрії, акушерства і гінекології, хронічні запальні процеси гепатобіліарної зони виявляють у 9,2% вагітних, а перинатальна летальність у таких випадках коливається в межах 2–3% [29]. При окремих формах цієї патології, перинатальна летальність внаслідок мертвонародження та значної неонатальної смертності недоношених дітей, виникає значно частіше і коливається, за даними літератури, в межах 18% – 64,5%.

Щодо хронічного гепатиту В, то вважається, що у більшості хворих вагітність не впливає на перебіг гепатиту, а гепатит не створює ризику для матері [30, 31]. Дійсно, у більшості вагітних із ХГВ вагітність перебігає доброякісно, особливих проблем не виникає [32]. Вважається, що це зумовлено притаманним вагітності послабленням імунного руйнування гепатоцитів. Не погодитись із таким поясненням важко: належність гепатиту В до хвороб імунної відповіді не викликає сумнівів. Однак не можна ігнорувати й те, що у жінок із важким хронічним гепатитом досить часто вини-

кає безпліддя, а це може призводити до збільшення питомої ваги захворювань із відносно сприятливим перебігом хвороби. Складніше із тими випадками, коли вагітність виникає на тлі гепатиту, який ще до вагітності набув несприятливого перебігу: почастишали загострення, порушена синтетична функція печінки, зокрема виражена гіпоальбумінемія. Але таке у вагітних спостерігається відносно нечасто.

Хоч на тлі вагітності часто відбувається зменшення активності інфекційного процесу, інтенсивність реплікації HBV DNA і у цьому випадку зберігає своє значення.

Низькореплікативний ХГВ практично не впливає на перебіг вагітності. Треба, однак, сказати, що оцінити стан печінки на тлі вагітності буває складно, бо ті помірні зміни, що характерні для цієї форми хронічного гепатиту, можуть виникати і під впливом гестаційного процесу. У вагітних зростає активність лужної фосфатази, може дещо підвищуватися активність сироваткових амінотрансфераз, виникає гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, гіпергаммаглобулінемія. Тим більше, за нашими даними, біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки у здорових вагітних і у вагітних з низькореплікативною формою ХГВ, відрізняються не істотно.

Що стосується ХГВ з інтенсивнішою реплікацією HBV DNA, то його клінічні і біохімічні прояви залежать від ступеня ураження печінки. Добре відомо, що типове для ХГ порушен-

ня синтетичної функції печінки відбивається на обміні білків: в час загострення гепатиту страждає утворення «основних» білків, особливо альбумінів, глобулінів, факторів зсідання крові. Одночасно як прояв запально-мезенхімальних процесів виникає гіпергаммаглобулінемія. Для вагітності, навіть фізіологічної, характерне помірне зменшення вмісту білків, насамперед альбумінів, що пояснюють потребою плода. Але як відбивається притаманне ХГ виснаження резерву білків на процесі гестації?

У вагітних з реплікативною формою ХГВ, навіть у стадії ремісії, середні показники вмісту білків дещо нижчі, ніж у здорових вагітних: зазвичай не перевищують 70 г/л (у наших спостереженнях у 12% вагітних нижчий за 60 г/л). Різниця у показниках обміну білка стає особливо помітною у III триместрі. У всі триместри в таких вагітних спостерігалася гіпергаммаглобулінемія (відносна і абсолютна).

Страждає у вагітних з реплікативною формою ХГВ і синтез факторів зсідання крові. За даними Е.Т. Михайленка і співавт. [29], у вагітних із загостренням хронічного гепатохолециститу, синтез протромбіну зменшується, а фібриногену – посилюється. Автори розглядають це як компенсаторно-захисну реакцію організму у відповідь на зниження синтезу протромбіну. У наших спостереженнях при реплікативній формі ХГВ, навіть з помірною активністю процесу, збільшення синтезу фібриногену відстає від показників падіння протромбінового індексу.

Протромбіновий індекс є одним з найоперативніших показників стану синтетичних процесів і відповідно важкості хвороби. Саме тому цей показник має важливе значення для оцінки стану печінки, особливо у вагітних. Зниження синтезу фібриногену відбувається через триваліший період піврозпаду – 4 дні, лабораторно проявляється пізніше.

Протромбіновий індекс у вагітних, хворих на реплікативну форму ХГВ, зменшується, навіть у разі помірної активності процесу (у більшості коливається в межах 60–70%, у 12% випадків – нижчий за 60%), в той час як у здорових вагітних жінок дещо зростає. Особливо це стає помітним у III триместрі. У наших спостереженнях середні показники протромбінового індексу по триместрах розподілялися так:

I триместр	70,3± 3,1;
II триместр	69,5± 2,9;
III триместр	60,6± 0,8.

З наведених даних видно, що з розвитком вагітності збільшується навантаження на печінку і погіршується біосинтез факторів зсідання.

Вважається, що сама по собі наявність HB-вірусної інфекції не впливає на перебіг вагітності, не збільшує ризику розвитку гестозів і викиднів, не сприяє збільшенню вроджених вад, хоча часто є причиною передчасних пологів [30, 31]. Головною проблемою, що пов'язана саме з вірусною інфекцією, є ризик передачі інфекції від матері до дитини

Можливість ускладнень вагітності у хворих на ХГВ визначає ступінь печінкової недостатності, вираже-

ність холестазу, наявність портальної гіпертензії [33, 34]. У хворих з активним ХГВ (за клініко-біохімічними показниками) спостерігаються часті гестози, передчасні пологи, антенатальна загибель плода.

Особливості діагностики. Специфічна діагностика гепатиту В у вагітних жінок здійснюється за загальними принципами. Діагностувати вроджену HB-вірусну інфекцію, при відсутності маніфестних ознак хвороби, складніше. У дітей, що інфіковані HBV пренатально (трансплацентарно) або перинатально, при народженні виявити HBsAg в крові зазвичай не вдається, його частіше знаходять на 3–4 місяцях життя. У разі виявлення HBsAg на 3–4 місяці життя важко встановити, коли саме відбулось зараження. Але вже в перші дні життя у новонароджених, що інфіковані трансплацентарно, можна виявити вірусну ДНК у сироватці або в лейкоцитах периферичної крові (останнє має ту перевагу, що виключає можливий вплив материнсько-плодної інфузії). Наявність вірусної ДНК у периферичній крові у ранній період життя свідчить про трансплацентарне зараження, навіть за відсутності HBsAg. Отже, виявлення вірусної ДНК у перші дні життя дає змогу диференціювати антенатальну і інтранатальну передачу HBV.

У периферичній крові новонародженого можна виявити материнські анти-HBc, анти-HBe, анти-HBs – всі вони IgG. У інфікованих дітей через деякий час спостерігається «інверсія» анти-HBc IgG на анти-HBc IgM. Це вказує на первинну імунну відповідь

і є достатньою підставою для діагностики гепатиту В, але не завжди (з урахуванням терміну інверсії), дає змогу диференціювати антенатальну та перинатальну передачу HBV.

Що стосується клінічної діагностики гепатиту В у вагітних жінок, то є певні особливості, зумовлені виникненням жовтяниць, патогенетично пов'язаних з вагітністю. До патології вагітності, що супроводжується ураженням печінки, насамперед належать: холестатичний гепатоз вагітних, ранній гестоз із синдромом жовтяниці, пізній гестоз з нирково-печінковим синдромом, жировий гепатоз вагітних (синдром Шихана), Hellp-синдром.

Лікування гепатиту В. Алгоритм лікування вагітних жінок загалом відповідає загальним принципам терапії вірусного гепатиту В, аналогічно враховується клінічна форма та фаза процесу, інтенсивність реплікації HBV DNA. Однак є певні особливості, зумовлені вагітністю. Насамперед це стосується дієти. Потребам лікування гепатиту відповідає стіл №5 або 5а, але у вагітних жінок виникають додаткові вимоги до харчування, зумовлені розвитком плода. У цьому відношенні досить вдалою є дієта, розроблена КНДІПАГ для вагітних жінок з хронічним гепатохолециститом. Вона відрізняється вищим вмістом вуглеводів та мінеральних речовин, особливо магнію (1,2 г) та калію (6,2 г). Дієта містить молочні продукти, рибу, жири (близько 40 г, переважно олію), що позитивно впливає на обмін холіну та забезпечення вітаміном Е.

У разі ХГ ми рекомендуємо вводити до раціону як цінну харчову добавку кумис з коров'ячого молока. Методика виготовлення кумису в домашніх умовах опублікована раніше [15]. Встановлено, що кумис, виготовлений з дотриманням температурного режиму, містить до 2000 мкг/л рибонуклеотидів. За цим показником його можна зіставити з фармацевтичним препаратом нуклеїнатом. Містить він також значну кількість вітамінів групи В, цінні білки, амінокислоти, глютамінову кислоту, дріжджові манани та інші біологічно цінні компоненти у фізіологічно оптимальному співвідношенні. Така дієта повністю задовольняє потреби вагітних жінок у вітамінах. Проте додатково вітаміни можуть призначатися за спеціальними показами. Так, вітаміни К рекомендують при геморагічному синдромі. Вагітним, що перехворіли на середньоважкий або важкий гепатит протягом II–III триместру, або продовжують хворіти у III триместрі доцільне введення вікасолу протягом 2-х тижнів перед пологами (треба враховувати, що на тлі ВГ пологи часто передчасні). Такий захід не тільки компенсує зумовлену холестазом недостатність вітаміну К, але й зменшує загрозу значної кровотечі під час та після пологів.

Рекомендується зберігати обережність при призначенні вітаміну А через можливість тератогенного впливу (зазвичай достатньою є добова доза 33000-66000 МО). Але у вагітних з холестазом це мало ймовірно, бо через порушення всмоктування виникає нестача вітаміну. Та все ж

для зменшення загрози передозування одночасно призначають вітамін С, доцільно також призначити і В₁₂. Так само, зростає потреба і у вітаміні Е. Нестача його може призводити до переривання вагітності. При холестаичному гепатиті найчастіше призначають розчин токоферолу ацетату по 50-100 мг на добу.

Що стосується інтенсивної терапії хворих з фульмінантним гепатитом, то вона проводиться так само як і у невагітних.

Від противірусної терапії вагітних з ХГВ звичайно утримуються: призначення ІФН є небажаним, рибаверин – категорично протипоказаний, можливість використання аналогів нуклеозидів, зокрема ламівудину, вивчена недостатньо.

Вірусний гепатит В будь-якої важкості не є показом для переривання вагітності, більше того, відомо, що переривання вагітності призводить до погіршення стану хворої. Якщо ж потреба у перериванні вагітності пов'язана з іншими причинами,

то аборт бажано відкласти на післяжовтяничний період.

Для попередження перинатальних заражень, дитину, що народилася від матері-вірусоносія (HBsAg+), щеплять вакциною проти гепатиту В за схемою: перша доба життя–1–6 місяців. Перша доза вводиться незалежно від маси тіла у перші 12 годин життя; одночасно (але не пізніше 1-го тижня життя) в іншу ділянку тіла необхідно ввести специфічний імуноглобулін проти гепатиту В з розрахунку 40 МО/кг маси тіла, але не менше 100 МО. Вакцинація у таких випадках проводиться навіть якщо маса тіла новонародженої дитини менша 2000 г. Вакцинація ефективно захищає від перинатальних заражень, але не впливає на реалізацію заражень, що відбулись у антенатальному періоді. Тому доцільно обстежувати жінок дитородного віку і лікувати виявлених «вірусоносіїв» до вагітності.

Інші можливості попередження антенатальної передачі HBV розглядалися раніше [35].

Література

1. Фарбер Н.А., Мартынов, Гуртовой Б.Л. Вирусные гепатиты у беременных // М.: Медицина. – 1990. – 208 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология // М.: ООО «Медицинское информ. агентство». – 2003. – 604 с.
3. Якобисяк М. Иммунологія / Пер. з польської; За ред. В.В. Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
4. Ronssev R.G., Minev M.G. Investigation the barrier function of placenta in relation to the HLA antibodies // Докл. Болг. АН.- К.А., 1985. – N3. – P.421–424
5. Billington W.D. The foetus, qua tissue homograft: an assessment of the possible mechanisms for its survival // Immunol. Lett. – 1989. – Vol.21. – N1. – P.45–50.
6. Diffurth M., Kuhn U., Kuntz V.M.E., Distler N. Early abortion caused by the immune factors // Z. Geburtshilfe Perinatol. – 1989. – N6. – P.247–250.
7. Говалло В.И. Иммунология репродукции // М.: Медицина. – 1987. – 394 с.
8. Чернышов В.П., Валецкий В.Л., Радыш Т.В. Сравнительный анализ белков беременности в регуляции функциональной активности супрессоров при гестационном процессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1989. – №8. – С. 229–231.
9. Чернышов В.П., Радыш Т.В., Валецкий В.Л. Характеристика супрессоров при физиологической

- беременности и угрозе невынашивания беременности // Вопр. охраны материнства и детства. – 1989. – №11. – С.48–52.
10. Шабалов Н.П., Шабалова Н.Н. Абсолютное содержание лимфоцитов при физиологическом течении беременности // Вопр. охраны материнства и детства. – 1987. Лікарська справа. – 1993. – №8. – С. 7–12.
11. Анісімова І. М. Особливості перебігу вагітності та стан плода у жінок з НВ-вірусною інфекцією залежно від типу репродукції вірусу гепатиту В // Автореф. дис. ... к.м.н. - Київ. - 2001. - 23 с.
12. Грязнова И.М., Ковальчук Л.В., Краснова Т.А., Цветков В.В. Естественные киллеры и другие показатели клеточного иммунитета при физиологически протекающей беременности и осложненной поздним токсикозом // Акушерство и гинекология. – 1987. – №4. – С.15–18..
13. Беседин В.Н. Гетерогенность позднего токсикоза беременности по данным иммунологических исследований // Врач. дело. – 1989. – №8. – С. 89–91
14. Аничкова С.И., Шляхтенко Г.Н., Федоренко А.Б. Некоторые гуморальные факторы в иммунорегуляции при физиологической беременности // Бюлл. СО АМН СССР. – 1987. – №5. – С. 50–52.
15. Беседин В.М., Герасун Б.А., Шевченко Л.Ю // Жовтяниці у вагітних. – Львів: ЛДМУ, 1999. – 240 с.
16. Лапин Н.Н., Лещук С.И., Богданов Ю.П., Реморчук А.А. // Австралийский антиген и лепра // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1975. – №1. – С.134–135.
17. Тареев Е.М., Ермоленко В.М., Ананьев В.А. и соавт. Вирусные гепатиты у больных, находящихся на поддерживающем гемодиализе. Особенности клиники, вопросы эпидемиологии и нозологии // Вестник АМН СССР. – 1979. – №4. – С. 20–26.
18. Б.А. Герасун, О.Б. Ворожбит, О.Б. Герасун та ін. // Гепатити В та С у хворих, що лікуються програмним гемодіалізом. – Інфекційні хвороби. – 2006. – №2. – С. 24–27.
19. Закиров И.З., Закирова Ф.И. Ведение беременности и родов у больных вирусным гепатитом // Акушерство и гинекология. – 1987. – №8. – С.72–75. 20. Сокол А.М., Носова Г.А., Трефаненко А.Г. Стан окисно-відновних процесів у жінок // Інфекційні хвороби. – Львів. – 1994. – Вип.1. – С. 23.
21. Ли Г.И. Клинико-иммунологические показатели у беременных, больных вирусным гепатитом В // Автореф. дис. ... к.м.н. -Ташкент. – 1990. – 20 с.
22. Мусабаев И.К., Вафакулов Б.Х., Ли Г.И. Серологические маркеры вирусного гепатита В при беременности // Мед. журн. Узбекистана. – 1989. – №2. – С.4–7.
23. Мусабаев И.К., Ли Г.И. Влияние вирусного гепатита В на беременность, состояние плода и новорожденного // Мед. журн. Узбекистана. – 1990. – №2. – С.33–35.
24. Рычнев В.Е. Вирусный гепатит у беременных // Врач. дело. – 1976. – №10. – С.134–139.
25. Рычнев В.Е. Вирусный гепатит у беременных и кормящих женщин // Воронеж: И-во Воронежского университета. – 1980. – 132 с.
26. Фролов В.М., Германов В.Т., Пересадин Н.А. Функциональное состояние гепатобилиарной системы и иммунный статус беременных, перенесших вирусный гепатит // Акушерство и гинекология – 1991. – №9. – С.24–26
27. Фролов В.М., Германов В.Т., Пересадин Н.А. Некоторые показатели иммунитета в диагностике персистирующей НВs-антигемии у беременных // Акушерство и гинекология. – 1993. – №2. – С.13–15.
28. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты, циррозы печени. Современная классификация, диагностика и лечение. - К.: ЗАО "Віпол", - 2010. - 310 с.
29. Михайленко Е.Т., Закревский А.А., Богдашкин Н.Г., Гутман Г.Б. Беременность и роды при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы // К. : Здоровье. – 1990. – 184.
30. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Шехтман М.М., Сухих Г.Т. Вирусные хронические заболевания печени и беременность. // Акуш. и гин. – 1993. – №2. – С.20–24.
31. Игнатова Т.М. Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных: тактика ведения, лечения // Информационный бюллетень Вирусные гепатиты, достижения и перспективы. – 2002. – №1(14). – С.3–10.
32. Литвин К.Ю., Біла-Попович Г.С., Шевченко О.П. Клініко-біохімічні особливості перебігу НВV-інфекції у вагітних // Матеріали VII з'їзду інфекціоністів України (27-29 вересня 2006 р.). Тернопіль: "Укрмедкнига". - 2006. - С. – 66.
33. Michelsen P.P., Van Damme P. Viral hepatitis and pregnancy. // Acta Gastroenterol. Belg. – 1999. – V.25. – P.306–311.
34. Everson G.T. Liver problems in pregnancy: part 2 – managing pre-existing and pregnancy-induced liver disease. // Medscape Womens Helph. – 1998. – V.3. – P.2.
35. Герасун Б.А., Беседин В.Н., Мартынюк Г.А., Каминская И.В. Антинатальная передача гепатита В // Гепатологія. – 2008. – №1. – С. 44–52.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК: 616.36-002.1

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТИТА А
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ СТАРОЙ ПРОБЛЕМЫ**

И.В. Шахгильдян¹, М.И. Михайлов², О.Н. Ершова¹, П.А. Хухлович¹,
И.Н. Лыткина³, Н.И. Шулакова³, В.В. Романенко⁴,
А.И. Юровских⁴, А.Н. Каира⁵, А.А. Ясинский⁶

¹ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва

² НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Москва

³ Управление Роспотребнадзора по Москве

⁴ Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области, Екатеринбург

⁵ Управление Роспотребнадзора по московской области, Мытищи

⁶ Федеральный центр гигиены и эпидемиологии, Москва

Ключевые слова: дети, гепатит А, вакцинопрофилактика, поствакцинальный иммунитет.

**ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТИТУ А В РОСІЙСЬКІЙ
ФЕДЕРАЦІЇ: НОВІ АСПЕКТИ СТАРОЇ ПРОБЛЕМИ**

І.В. Шахгільдян, М.І. Михайлов, О.Н. Єршова, П.А. Хухлович,
І.Н. Литкіна, Н.І. Шулакова, В.В. Романенко, А.І. Юровських,
А.Н. Каїра, А.А. Ясинський

В статті наведені сучасні епідеміологічні особливості гепатиту А в Росії. Обґрунтовано доцільність проведення масової вакцинації проти цієї інфекції. Проаналізовано результати такої вакцинації після її включення в регіональні календарі щеплень.

Ключові слова: діти, гепатит А, вакцинопрофілактика, поствакцинальний імунітет.

Epidemiological peculiarities of hepatitis A, new aspects of old problem

I.V. Shakhgil'dyan, M.I. Mikhaylov, O.N. Yershova, P.A. Khukhlovich, I.N. Lytkina,
N.I. Shulakova, V.V. Romanenko, A.I. Yurovskikh, A.N.Kaira, A.A. Yasinskiy

Authors described modern epidemiological peculiarities of hepatitis A in Russia. They prove reasonability of mass vaccination implementation against this infection. Results of a vaccination in children after its inclusion in regional Calendars of Prophylactic immunization are analyzed in this article.

Keywords: children, hepatitis A, vaccinal prophylaxis, posvaccinal immunity.

Гепатит А (ГА) в Российской Федерации сохраняет важное социально-экономическое значение, оставаясь распространенным инфекционным заболеванием и стойко занимая в этиологической структуре острых вирусных гепатитов доминирующее положение (в 2006 г. – 55,2%; в 2009 г. – 55,3%). В последние годы прослеживается отчетливое снижение заболеваемости ГА: в 2001 – 79,5 на 100 тыс. населения; в 2005 – 30,1; в 2006 – 15,6; в 2007 – 10,2; в 2008 – 8,1; в 2009 г. – 7,3 случая, соответственно. Это связано не только с характерными для ГА циклическими колебаниями уровня заболеваемости или отчетливым улучшением коммунального хозяйства, а с действием ряда социальных факторов (заметным снижением рождаемости и уменьшением во многих регионах в 2-2,5 раза числа детей, посещающих детские дошкольные учреждения, сокращением числа выезжающих в летние месяцы в южные регионы страны для отдыха в детских лагерях и др.).

Рост актуальности проблемы в ГА в последние годы [1] определяет появление большой когорты взрослого населения, не имеющего в крови антител к вирусу ГА. Кроме того, активно возрастает число случаев ГА на фоне хронических гепатитов В и С [2, 3].

Эпидемиологическая ситуация с ГА в Российской Федерации в 2009 г. была наиболее сложной в Южном Федеральном округе, где показатели заболеваемости значительно превышали таковые по стране (соответственно – 18,96 и 7,3 на 100 тыс. население).

В то же время в Дальневосточном и Уральском округах эти показатели были почти вдвое ниже общероссийских (соответственно – 3,82 и 3,91 на 100 тыс. населения).

Обращает на себя внимание сохранение в 2009 г. высоких показателей заболеваемости ГА в отдельных регионах РФ (в Карачаево-Черкесской Республике – 223,6; Чеченской Республике – 106,7 на 100 тыс. населения). В некоторых областях Центральной России эти показатели были почти в 3-5 раз выше, чем в среднем по стране (в Рязанской области – 38,6, Ивановской – 19,56 на 100 тыс. населения), хотя в других областях этого региона показатели оставались очень низкими (0,97 – в Орловской, 1,45 – в Белгородской и 1,89 на 100 тыс. населения – в Тамбовской областях). Следует иметь в виду, что проводимые показатели – результат регистрации только желтушных форм ГА, составляющих, как сегодня твердо установлено, лишь ”видимую часть айсберга” (около 20%) [2, 3].

Характерными эпидемиологическими чертами ГА в настоящее время по-прежнему являются отчетливые циклические колебания (чаще всего с интервалами в 5-6 лет) и осенне-зимняя сезонность заболеваемости. В отличие от прошлых лет (70-е – начало 80-х годов прошлого века), когда дети составляли большинство заболевших ГА, в последние годы во многих регионах РФ отмечается активное вовлечение в эпидемический процесс лиц в возрасте 15-29 лет. В 2009 г. в России дети в возрасте до 14 лет составляли 39,3% заболевших ГА

(в Москве в 2008 году – 25,8%, в 2009 году – 20,6%, в то время как в начале 80-х годов – 70%). Однако на территориях с постоянно высокими показателями заболеваемости гепатитом А и в 2009 г. дети составляли большинство больных (в Республике Тыва, например, – 86%). По данным анализа возрастного состава больных ГА в Москве, как и во многих других регионах РФ, в 2008 г. эта возрастная группа составляла 39,9% всех заболевших гепатитом А. Смещение заболеваемости ГА на возрастную группу 15-29-летних, которые также активно вовлечены в эпидемический процесс гепатитом В и С, нередко приводит к появлению гепатитов смешанной этиологии.

Источником ГА служат пациенты с острой формой инфекции, причем, главным образом те, у кого заболевание протекает без желтухи [2]. По нашим данным, желтуха выявлена только у 20% больных в очагах ГА – в детских учреждениях при динамическом обследовании детей. Преобладающие по частоте больные с безжелтушной формой ГА – основной источник этой инфекции. Установлено, что антиген вируса ГА в фекалиях больных удавалось обнаружить методами иммуноферментного и радиоиммунного анализа уже в последние дни инкубационного периода (за 5-7, реже – за 10 дней до повышения активности аланинаминотрансферазы). Выделение этого антигена чаще всего завершалось уже в продромальном периоде. С появлением желтухи, как правило, обнаружить антиген вируса ГА в фекалиях больных не удава-

лось (лишь в единичных случаях его выявляли в первые дни желтушного периода). Только у 1-го ребенка с безжелтушной формой ГА антиген вируса ГА выделяли в течение 28 дней со дня повышения активности аланинаминотрансферазы [2, 3].

Гепатит А остается типичной инфекцией с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. В настоящее время многие авторы считают главным путем передачи вируса ГА – водный, а остальные пути (контактно-бытовой, пищевой) – дополнительными. В России доля подобных путей передачи вируса ГА составляла, по данным В.В. Малышева и соавт., соответственно, 62,6; 33,0 и 4,4% [4]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ГА закономерно регистрируют на территориях с постоянными проблемами в обеспечении населения доброкачественной питьевой водой. Реализация водного фактора передачи возбудителей ГА обусловила вспышки этой инфекции во многих российских регионах (в Серпухове Московской области, Ртищеве Саратовской области, в одном из районов Республики Якутия и др.). Крупная водная вспышка ГА произошла в Нижнем Новгороде, где осенью 2005 г. заболели около 3 тыс. человек. Вспышка ГА была обусловлена серьёзными дефектами в состоянии городских водопроводных и канализационных сетей, их аварийностью и большой изношенностью [5]. Существенные недостатки в обеспечении населения страны доброкачественной питьевой водой, не сокращавшиеся на протяжении последних

лет, объясняют рост числа подобных вспышек ГА. Расшифровать причину многих из них помогли положительные результаты определения в воде антигена вируса ГА методом иммуноферментного анализа, а в последнее время – РНК вируса с помощью полимеразной цепной реакции [2, 5].

Пищевые вспышки ГА регистрируют не часто, хотя некоторые из них, благодаря отечественным средствам массовой информации, стали широко известными. Одна из таких вспышек произошла весной 2005 г. в Санкт-Петербурге среди сотрудников 24 магазинов торговой компании “Пятерочка”, расположенных в 6 районах города (заболели более 100 человек). Как и другие подобные вспышки, она была связана с употреблением в пищу продуктов, контаминированных вирусом ГА и не подвергавшихся термической обработке [2].

Разумеется, работа по установлению имеющихся во многих регионах дефектов в санитарно-гигиенических условиях проживания населения проводится и должна непрерывно совершенствоваться. Но полностью устранить недостатки в короткие сроки и без серьезных финансовых затрат трудно. Следует согласиться с мнением В. К. Таточенко, считающего, что “в борьбе с гепатитом А в настоящее время именно применение вакцин является наиболее мощным методом борьбы с этой инфекционной патологией” [6].

Это особенно важно, так как в настоящее время регистрируется отчетливый рост числа взрослых восприимчивых к вирусу ГА. [2, 7, 8]. В

Москве антитела к вирусу ГА у лиц старше 30 лет определяли в последние годы вдвое реже, чем в начале 80-х годов прошлого века. В Нижнем Новгороде, по данным Т. Н. Быстровой и соавт., эти антитела выявляли лишь у 39,8% лиц в возрасте 18—39 лет [7]. Такая ситуация стала результатом снижения интенсивности эпидемического процесса среди детей. Во многом это связано со значительным сокращением рождаемости. В 90-е годы в России стало на 10 млн меньше детей дошкольного возраста, которые ранее в основном и болели гепатитом А, тем самым формировали популяционный иммунитет к вирусу ГА [2].

Создание в 1992 г. вакцин против ГА и их широкое применение обеспечили значительный прогресс в борьбе с этой инфекцией.

В РФ зарегистрированы и нашли применение 4 вакцинных препарата: отечественная вакцина Геп-А-ин-ВАК, разработанная под руководством М.С. Балаяна и используемая с 1997 г. (в настоящее время выпущена с включением полиоксидония), Хаврикс – первая вакцина, созданная еще в 1992 г. компанией Смит Кляйн Бичем (с 2008 г. производится в России), вакцины Аваксим (Авентис Пастер) и Вакта (Мерк Шарп и Доум) содержат инактивированный формальдегидом вирус ГА.

Российским Национальным календарем профилактических прививок 2001 г. предусмотрено проведение вакцинации против ГА по эпидемиологическим показаниям. Широкое использование вакцин приводит

ло к успешному купированию вспышек ГА и предотвращает развитие болезни у тех, кто был привит в первые дни инкубационного периода.

Вместе с тем в настоящее время общепризнано, что эффективный контроль ГА возможен при проведении универсальной массовой вакцинации против этой инфекции. Осуществление в Израиле, начиная с июля 1999 г., иммунизации вакциной Хаврикс всех детей в возрасте 18 мес. и повторно – в 24 мес., позволило снизить показатели заболеваемости ГА с 50,4 (в среднем за 1990—1998 гг.) до 2,2 в 2002 г. и до 1,1 на 100 тыс. детского населения – в 2006 г. (предварительно было установлено, что наиболее высокие показатели ГА в этой стране отмечаются в группе детей в возрасте 5 – 9 лет, при этом случаи заболевания детей в возрасте до 18 мес. регистрировались редко). Было привито 90% детей, подлежащих иммунизации 1-й дозой вакцины, и 85% - 2-й. Важно отметить, что реализация в Израиле программы универсальной массовой вакцинации детей младшего возраста привела к снижению заболеваемости ГА и в более старших возрастных группах, а также к значительному уменьшению циркуляции вируса ГА.

В США первоначально (с 1996 г.) вакцинировали детей лишь в тех штатах, где уровень заболеваемости ГА вдвое превышал среднеамериканский (10 на 100 тыс. населения). Однако лишь с введением в 2006 г. иммунизации детей в возрасте 12 и 23 мес. удалось добиться значительного повсеместного уменьшения числа за-

болевших этой инфекцией (снижение показателей до 1,0 на 100 тыс. населения). Заслуживает внимания, что, добившись низких показателей заболеваемости ГА, в США продолжали реализацию программы массовой вакцинопрофилактики среди детей. Причиной этому явились путешественники и туристы с хроническими заболеваниями печени, посещающие страны с высокой эндемичностью; американцы, усыновившие детей из других стран; лица, составляющие профессиональные группы риска: гомосексуалисты и наркоманы.

В Российской Федерации наибольший опыт плановой массовой вакцинопрофилактики ГА накоплен в Свердловской области. Следует отметить, что первоначально (с 1999 г.) в области вакцинировали против ГА лиц, входивших в декретированные контингенты, проводили специфическую профилактику этой инфекции по эпидемическим показаниям. В 2001 – 2002 гг. впервые в 2-х городах (Нижняя Тура и Каменск-Уральский) с высоким уровнем заболеваемости ГА была начата иммунизация против этой инфекции всех 6-летних жителей детской дозой вакцины Хаврикс. В результате иммунизации, на протяжении последующих 3-х лет не было зарегистрировано случаев ГА у привитых, значительно снизились показатели общей заболеваемости. В дальнейшем (2003 – 2008 гг.) была реализована иммунизация против ГА всех детей в возрасте 6 лет по всей территории области. Одновременно широко прививали серонегативных лиц из числа медицинских работников, со-

трудников водопроводных и канализационных сетей, торговли, детских дошкольных учреждений, общественного питания. Наряду с вакциной Хаврикс использовали вакцины Аваксим, реже – Геп-А-ин-ВАК.

Показатели заболеваемости ГА в области снизились с 47,0 в 2003 г. и 37,9 в 2004 г. до 5,6 на 100 тыс. населения – в 2007 г. В ноябре 2008 г. в Свердловской области принят новый региональный календарь профилактических прививок, в котором предусмотрено с 2009 г. продолжить проведение вакцинации против ГА всех детей, но уже более младшего возраста (первоначально – в 20 мес. и повторно – в 30 мес.). Следует отметить, что показатель заболеваемости ГА в 2009 г. снизился до 2,8 на 100 тыс. населения. Всего по состоянию на 01.01.2010 г. вакцинировано против ГА большинство детей в Свердловской области (в Екатеринбурге привито 89,4–93,4% детей в возрасте 6 – 10 лет и 15,7% населения города в целом). Одновременно в области были охвачены прививками против ГА 89,5% лиц, составляющих профессиональные группы риска. Финансирование плановой вакцинопрофилактики ГА осуществляли за счет средств областного и муниципальных бюджетов, а также из собственных средств граждан (чему во многом способствовала активная работа среди населения по пропаганде важности вакцинации против ГА).

Вакцинация против ГА в Москве также прошла определенные этапы. С 2000 г. специфическую профилактику ГА осуществляли среди лиц, имевших контакт с больными в очагах этой ин-

фекции, а с 2005 г. – в группах риска (помимо имевших контакты с больными в очагах ГА, в них включали персонал и детей из учреждений закрытого типа, работников сферы обслуживания, лиц, выезжающих в районы и страны с высоким уровнем заболеваемости ГА). С января 2009 г. вакцинация против ГА введена в региональный календарь профилактических прививок города. Была предусмотрена вакцинация среди детей в возрасте 3-6 лет, посещающих детские дошкольные учреждения. Всего в 2005 – 2009 гг. в Москве было иммунизировано против ГА 164500 человек (привито 10% организованных дошкольников), что следует расценивать как первый шаг на пути широкого проведения вакцинопрофилактики. Показатели заболеваемости ГА уменьшились в городе с 33,0 в 2002 г. и 26,4 в 2004 г. до 5,9 на 100 тыс. населения в 2009 г. Отметим, что вакцинировать против ГА детей, посещающих дошкольные учреждения, начали в Краснодарском крае, Перми, Сургуте и других городах РФ.

Необходимо подчеркнуть, что все вакцины, применявшиеся для иммунизации против ГА, были слабо реактогенными (местные, быстро проходящие реакции отмечены у 1–3% привитых). Поствакцинальные осложнения не зарегистрированы.

В настоящее время признана целесообразность двукратного введения вакцины против ГА с интервалом 6 – 18 мес. Вместе с тем установлено длительное сохранение в крови специфических антител в защитной концентрации у однократно приви-

тых лиц (у иммунизированных вакциной Хаврикс – в течение 5 лет и более). Это позволило в инструкции по применению вакцины 2007 г. увеличить интервал между 1-м и повторным ее введением до 60 мес. (в настоящее время этот интервал варьирует от 6 до 60 мес.). Введение в эти сроки вакцины обеспечивает защиту от инфекции, по данным компьютерного моделирования эпидемического процесса, на протяжении 25 лет. При проведении широкомасштабной вакцинопрофилактики ГА следует принять во внимание необходимость иммунизации пациентов с хроническими заболеваниями печени (прежде всего хроническим гепатитом В и С). Наслоение ГА на предшествующий парентеральный вирусный гепатит (отмечено у 11–16,3% больных в Москве и Санкт-Петербурге) резко изменяет клинический облик ГА, течение и прогноз этой инфекции. Важно, что у 97,7% больных хроническим гепатитом В и 94,3% - хроническим ГС введение вакцины Хаврикс обуславливало появление специфических антител в защитной концентрации и не активизировало патологический процесс в печени [1].

Во всех регионах, где проводилась универсальная массовая вакцинация детей против ГА, достигнуто существенное снижение заболеваемости этой инфекцией. В результате резко сокращались расходы на обследование и лечение больных ГА, что давало значительную экономию финансовых средств. Полностью подтвердилось мнение F. Andre и соавт., что “унция профилактики значит

больше, чем фунт лечения” [1].

Масштабы вакцинации против ГА продолжают расти и сегодня. В 2007 г. в стране против этой инфекции было привито 421852 человека, в 2008 г. – 503256. По мнению академика А. А. Баранова, “это лучше чем было, но хуже чем надо”.

Целесообразность дальнейшего расширения универсальной массовой вакцинопрофилактики ГА в стране, включение ее в Национальный календарь профилактических прививок находит все больше сторонников [9]. При этом может быть использован план 3-этапного проведения иммунизации против ГА в стране, предложенный в 1999 г. М.С. Балаяном, а также рекомендации более широкого применения комбинированных вакцин против гепатитов А и В (например, вакцины Твинрикс, зарегистрированной в России в 2006 г.). Несомненно, заслуживает внимания отмеченное еще 1984 г. В.М. Ждановым сходство ситуаций гепатита А с полиомиелитом середины 50-х годов. «Активная массовая иммунизация против полиомиелита, - писал он в статье «Нерешенные вопросы вирусных гепатитов», - позволила в короткие сроки снизить заболеваемость этой инфекцией до спорадических случаев. Для того, чтобы достигнуть такого результата санитарно-гигиеническими методами, потребовались бы десятилетия. Аналогично и при гепатите А» [10].

Важность проведения широкомасштабной вакцинопрофилактики ГА в стране находит все большее понимание. По мнению Главного сани-

тарного врача РФ Г. Г. Онищенко, «в настоящее время есть необходимость рассмотреть вопрос о переводе вакцинации против гепатита А из Календаря по эпидемиологическим показаниям в Национальный календарь» [11].

Таким образом, накопленный в России опыт проведения в отдельных регионах универсальной массовой вакцинации против гепатита А с включением ее в региональные календари профилактических прививок, свидетельствует о ее значитель-

ной эффективности. Снижение заболеваемости ГА до отдельных спорадических случаев – реальная задача при таком построении работы по специфической профилактике этой инфекции. С предложением включить в Календарь вакцинацию против гепатита А (наряду с проведением иммунизации против ряда других инфекционных заболеваний) в феврале 2010 г. к Минздравсоцразвитию РФ обратился своей резолюцией XIV-й Конгресс педиатров России.

Литература

1. Andre F, Van Damme P, Safary A. et al. Infected hepatitis A vaccine: immunogenicity, efficacy, safety and review of official recommendations for use // *Expert Rev.* – 2002; 1 (1): 9-23.
2. Михайлов М. И., Шахгильдян И. В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ВУНМЦ, 2007. – 352 с.
3. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Попова О.Е. и др. Современные эпидемиологические закономерности и эффективность вакцинации против гепатита А в Российской Федерации // *Инфекционные болезни.* – 2006; 1: 20-27.
4. Малышев В.В., Шляхтенко Л.И., Мукомолов С.А. и др. Эпидемиологическая характеристика гепатита А в Российской Федерации / *Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения».* – М., 2005: 194-196.
5. Онищенко Г.Г., Шахгильдян И. В., Петров Е.Ю. и др. Водная вспышка гепатита А в Нижнем Новгороде // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2007; 3: 4-9.
6. Таточенко В.К. Гепатит А: В кн. *Практика педиатра.* – М., 2005: 4-6.
7. Быстрова Т.Н., Рахимов С.Г., Макарова Т.Г. и др. Сравнительная характеристика гепатитов А и Е на территориях с разной интенсивностью эпидемического процесса / *Материалы VI Всероссийской научно-практ. конференции «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения».* – М., 2005: 44-46.
8. Юровских А.И. Эпидемиологические особенности и вакцинопрофилактика гепатита А в крупном промышленном регионе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 26 с.
9. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Ершова О.Н. и др. Эффективность вакцинации против гепатита А для профилактики и купирования вспышек в Российской Федерации // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2009; 2: 63-64.
10. Жданов В.М. Нерешенные вопросы вирусных гепатитов: В кн. *Вирусные гепатиты.* – Москва, 1984: 7-11.
11. Онищенко Г.Г. Жить по календарю // *Российская газета.* – 2009: 119.

**РОЛЬ ЭНДОТОКСИНУ ТА ВАЗОАКТИВНИХ МЕТАБОЛІТІВ
У РОЗВИТКУ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ**

Н.О. Пентюк¹, Н.В. Харченко²

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Ключові слова: цирроз печінки, ендотоксин, гідроген сульфід, монооксид карбону, оксид азоту.

**РОЛЬ ЭНДОТОКСИНА И ВАЗОАКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ
В РАЗВИТИИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ**

Н.А. Пентюк, Н.В. Харченко

Формирование асцита и гипердинамического типа кровообращения у пациентов с циррозом печени ассоциируется с эндотоксинемией и гиперпродукцией vasoактивных медиаторов гидроген сульфида, оксида азота и монооксида карбона. Минутный объём кровообращения и среднее артериальное давление у пациентов с декомпенсированным циррозом печени коррелируют с уровнями гидроген сульфида ($r=0,50, -0,45$), нитратов и нитритов ($r=0,52, -0,46$) и эндотоксина ($r=0,48, -0,40$) в сыворотке крови. Наиболее значительное повышение уровней гидроген сульфида, нитратов и нитритов в сыворотке крови и асцитической жидкости выявляется у больных с резистентным асцитом.

Ключевые слова: цирроз печени, эндотоксин, гидроген сульфид, монооксид карбона, оксид азота.

**The role of endotoxine and vasoactive substances
in liver cirrhosis decompensation**

N.O. Pentiuk, N.V. Kharchenko

The formation of ascites and hyperdynamic circulation at patients with liver cirrhosis was associated with high serum endotoxine level and hyperproduction of vasoactive substances such as hydrogen sulfide, carbon monoxide and nitric oxide. Cardiac output and mean arterial pressure at patients with decompensated cirrhosis was correlate with serum levels of hydrogen sulfide ($r=0,50,-0,45$), nitrate and nitrite ($r=0,52,-0,46$) and endotoxine ($r=0,48,-0,40$). The most significant increase of hydrogen sulfide and nitrate and nitrite levels in serum and ascitic fluid was identified at patients with refractory ascites

Keywords: liver cirrhosis, endotoxine, hydrogen sulfide, carbon monoxide, nitric oxide.

Вступ. Прогресування цирозу печінки обумовлено поглибленням гепатоцелюлярної недостатності, портальної гіпертензії та розвитком асоційованих з ними ускладнень. Відомо, що вже на ранніх стадіях портальної гіпертензії внаслідок повнокров'я в мезентеріальному басейні виникає погіршення кровообігу в слизовій оболонці кишечника, порушення цілісності кишкового бар'єру та проникнення в кровоток мікробних токсинів, що стимулюють системну продукцію вазорелаксуючих медіаторів [1]. Надмірне утворення вазодилаторів спричиняє формування гіпердинамічної циркуляції, яка характеризується зниженням загального судинного опору, артеріальною гіпотензією та спричиняє глибокі порушення органної циркуляції при цирозі [2].

Механізми прогресування портальної гіпертензії та системних гемодинамічних розладів при цирозі печінки мало з'ясовані, що стримує розробку терапевтичних підходів до їх корекції [3]. Сьогодні доведена роль оксиду азоту як патогенетичного чинника формування гіпердинамічної циркуляції при цирозі печінки [4], тоді як вплив інших вазоактивних сполук вивчений недостатньо. Нещодавно в експерименті ми показали, що важкість портальної гіпертензії та органної дисфункції у щурів з цирозом печінки асоціюється з гіперпродукцією двох потужних вазорелаксуючих медіаторів – монооксиду карбону та гідроген сульфід [5]. Проте залишається невідомим, чи причетне надмірне утворення цих метаболітів до прогресування портальної гіпертензії та ге-

модинамічних порушень у пацієнтів з цирозом печінки.

Мета дослідження: дослідити роль ендотоксину та вазоактивних медіаторів гідроген сульфід, монооксиду карбону та оксиду азоту у формуванні асцити та гіпердинамічного типу кровообігу у хворих на цироз печінки.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 151 хворого на цироз печінки (ЦП), чоловіків – 94, жінок – 57, середній вік $50,9 \pm 1,01$ років. У 71 хворого був діагностований ЦП вірусної етіології (HCV, HBV), у 29 – вірусно-алкогольної етіології, у 51 – алкогольної етіології. Важкість захворювання оцінювали за відомою класифікацією Child-Turcotte-Pugh. У сироватці крові хворих визначали вміст ендотоксину хромогенним LAL-тестом (Nucult Biotechnology) та гідроген сульфід адаптованим нами методом [6]. Продукцію оксиду азоту оцінювали за вмістом нітратів і нітритів в сироватці крові (R&D Systems), продукцію монооксиду карбону – за рівнем карбоксигемоглобіну в крові. Досліджували також наступні показники гемодинаміки: частоту серцевих скорочень (ЧСС), систолічний і діастолічний артеріальний тиск (САТ, ДАТ), середній артеріальний тиск (середній АТ = $ДАТ + (САТ - ДАТ) / 3$), ударний об'єм лівого шлуночка та хвилиний об'єм кровообігу (ехокардіографія, "Logic 500 Sono Series", Корея). Статистичну обробку результатів проводили в "MS Excel XP" та SPSS - 17.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що прогресування цирозу печінки супроводжується формуванням гіпердинаміч-

ного типу кровообігу (табл. 1). Так, у хворих з субкомпенсованим ЦП ЧСС, ударний об'єм лівого шлуночка та хвилинний об'єм кровообігу були вірогідно вищими, а САТ та ДАТ – вірогідно меншими, ніж у хворих з компенсованим ЦП. Середній АТ, який є постійною величиною і визначає рух крові через артеріоли і капіляри, у хворих на ЦП класу В був на 8% меншим, ніж у хворих на ЦП класу А. Найбільш виразні зміни вивчених показників гемодинаміки виявилися у пацієнтів з декомпенсованим ЦП. Зокрема, ЧСС, ударний та хвилинний об'єми були, відповідно, на 21, 12 та 37% більшими, а рівень середнього АТ – на 16% меншим, ніж у хворих з компенсованим ЦП. З'ясувалось, що вказані гемодинамічні порушення реєструються переважно у пацієнтів з асцитом. Так, у

хворих з накопиченням рідини в черевній порожнині хвилинний об'єм кровообігу був на 28% більшим, а середній АТ – на 14% меншим, ніж у хворих із преасцитичною стадією ЦП.

Встановлено, що збільшення важкості цирозу печінки асоціюється з вірогідним зростанням вмісту ендотоксину в сироватці крові, що свідчить про надмірну проникність кишечника і потрапляння мікробних ліпополісахаридів до кровотоку (табл. 2). Так, у пацієнтів з субкомпенсованим та декомпенсованим ЦП вміст ендотоксину виявився, відповідно, в 1,4 та 2 рази вищим, ніж у хворих з компенсованим ЦП.

Рівень ендотоксину корелював з бальною шкалою важкості ЦП за Child-Turcotte-Pugh ($r=-0,60$, $p<0,005$). З'ясувалось, що важкість ендотокси-

Таблиця 1.

Показники центральної гемодинаміки у хворих на ЦП (M±m)

Показники	Класи ЦП за Child-Pugh			Наявність асциту	
	Клас А, n=32	Клас В, n=47	Клас С, n=72	Без асциту n=34	З асцитом n=117
	1	2	3	4	5
ЧСС, уд./ хв.	70,6±1,12	74,7±1,29	85,1±1,18	69,7±1,05	81,4±0,98
		P1,2<0,01	P1,3<0,001 P2,3<0,001		P4,5<0,001
Систолічний АТ, мм рт. ст.	129±1,77	121±1,73	108±1,65	130±1,66	113±1,31
		P1,2<0,005	P1,3<0,001 P2,3<0,001		P4,5<0,001
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	77,4±1,49	71,5±1,49	64,9±1,24	78,0±1,48	67,1±0,98
		P1,2<0,01	P1,3<0,001 P2,3<0,001		P4,5<0,001
Середній АТ, мм рт. ст.	94,6±1,42	88,0±1,37	79,4±1,33	95,1±1,39	82,3±1,02
		P1,2<0,005	P1,3<0,001 P2,3<0,001		P4,5<0,001
Ударний об'єм, мл	75,3±1,58	80,0±2,03	84,4±1,59	76,1±1,80	82,3±1,28
		P1,2<0,05	P1,3<0,001 P2,3<0,05		P4,5<0,005
Хвилинний об'єм кровообігу, л/хв.	5,32±0,14	5,96±0,20	7,30±0,19	5,28±0,14	6,75±0,15
		P1,2<0,005	P1,3<0,001 P2,3<0,001		P4,5<0,001

немії чітко залежить від важкості портальної гіпертензії. Вміст ендотоксину в сироватці хворих з преасцитичною стадією ЦП був суттєво меншим, ніж у пацієнтів з чутливим та резистентним до діуретичної терапії асцитом (в 1,6 та 2,4 рази, відповідно).

У хворих на ЦП відбувається надмірна продукція вазодилатуючих медіаторів. Зокрема, сироватковий рівень гідроген сульфід у пацієнтів з декомпенсованим цирозом був на 24 та 15% вищим від такого у пацієнтів з компенсованим та субкомпенсованим ЦП, відповідно. По мірі прогресування цирозу печінки вірогідно зростає і вміст метаболітів оксиду азоту. Так, рівень нітратів і нітритів в

сироватці крові у пацієнтів з ЦП класу В та С був, відповідно, на 8 та 22% вищим, ніж у хворих на ЦП класу А. Вміст карбоксигемоглобіну у хворих з субкомпенсованим ЦП виявляв тенденцію до зростання, а у хворих з декомпенсованим ЦП був на 26% вищим, ніж у пацієнтів з компенсованим цирозом. Найвищий вміст гідроген сульфід, метаболітів оксиду азоту та монооксиду карбону реєструвався у хворих з резистентним асцитом. З'ясувалось, що між рівнем ендотоксину та вмістом вазоактивних метаболітів встановлюються вірогідні прямі кореляційні зв'язки, при цьому їх рівень зростає із збільшенням важкості цирозу (табл. 3).

Таблиця 2.

Показники центральної гемодинаміки у хворих на ЦП (M±m)

Показники	Класи ЦП за Child-Pugh			Важкість асциту		
	Клас А, n=32	Клас В, n=47	Клас С, n=72	Відсутній, n=34	Нерезистентний, n=92	Резистентний, n=25
	1	2	3	4	5	6
Ендотоксин, пг/мл	0,53±0,03	0,75±0,04 P1,2<0,01	1,06±0,05 P1,3<0,001 P2,3<0,001	0,53±0,03	0,86±0,03 P4,5<0,001	1,27±0,07 P4,6<0,001 P5,6<0,001
Нітрати і нітрити, мкмоль/л	41,8±1,32	45,2±0,81 P1,2<0,02	50,7±0,79 P1,3<0,001 P2,3<0,001	39,7±1,47	47,5±0,67 P4,5<0,001	53,7±1,39 P4,6<0,001 P5,6<0,001
Гідроген сульфід, мкмоль/л	72,5±1,84	78,1±1,23 P1,2<0,01	89,7±1,15 P1,3<0,001 P2,3<0,001	72,2±1,47	83,2±1,08 P4,5<0,001	93,0±2,09 P4,6<0,001 P5,6<0,001
Карбоксигемоглобін крові, %	2,14±0,09	2,31±0,10 P1,2>0,05	2,69±0,12 P1,3>0,001 P2,3>0,01	2,17±0,10	2,43±0,09 P4,5<0,03	2,91±0,21 P4,6<0,01 P5,6<0,03

Таблиця 3.

Коефіцієнти кореляції між вмістом ендотоксину та вазоактивних метаболітів в сироватці крові хворих на ЦП (r)

Показники	Класи ЦП за Child-Pugh		
	Клас А, n=32	Клас В, n=47	Клас С, n=72
Гідроген сульфід	0,36*	0,45**	0,47**
Нітрати і нітрити	0,46**	0,53**	0,54**
Карбоксигемоглобін	0,36*	0,43**	0,50**

Примітки: * - p<0,05 2. ** - p<0,01

Додаткові докази причетності гіперпродукції гідроген сульфід та оксиду азоту до формування асцити при ЦП ми отримали при проведенні абдоміоцентезу та дослідженні асцитичної рідини у пацієнтів, які не відповідали на діуретичну терапію (рис.1). З'ясувалось, що вміст гідроген сульфід та нітратів і нітритів в асцитичній рідині хворих з резистентним асцитом був, відповідно, на 25 та 18% вищим, ніж в сироватці крові, і складав $116 \pm 2,69$ мкмоль/л та $63,4 \pm 1,58$ мкмоль/л, відповідно.

Результати кореляційного аналізу підтверджують, що стан гемодинаміки у хворих на ЦП безпосередньо пов'язаний з рівнем циркулюючого ендотоксину та вазоактивних метаболітів, при цьому інтенсивність їх зв'язку зростає з прогресуванням цирозу (табл. 4). Так, у хворих з компенсованим цирозом слабкі вірогідні кореляційні зв'язки встановлювались лише між вмістом гідроген сульфід, нітратів і нітритів в сироватці крові

та рівнем середнього АТ.

У пацієнтів з субкомпенсованим ЦП вміст гідроген сульфід та метаболітів оксиду азоту слабо корелював не лише з рівнем середнього АТ, але і з ЧСС та ударним об'ємом, і помірно корелював з хвилиним об'ємом кровообігу. У пацієнтів з ЦП класу В встановлювались вірогідні кореляційні зв'язки між вмістом ендотоксину та вивченими показниками гемодинаміки.

У хворих з декомпенсованим цирозом печінки відзначалось посилення кореляційних зв'язків між рівнем ендотоксину, гідроген сульфід, метаболітів оксиду азоту, з одного боку, та ЧСС, АТ, ударним та хвилиним об'ємами, з іншого боку. Крім того, у пацієнтів з декомпенсованим ЦП встановлювались вірогідні кореляційні зв'язки між рівнем карбоксигемоглобіну та показниками гемодинаміки.

Отже, встановлено, що прогресування ЦП та формування асцити су-

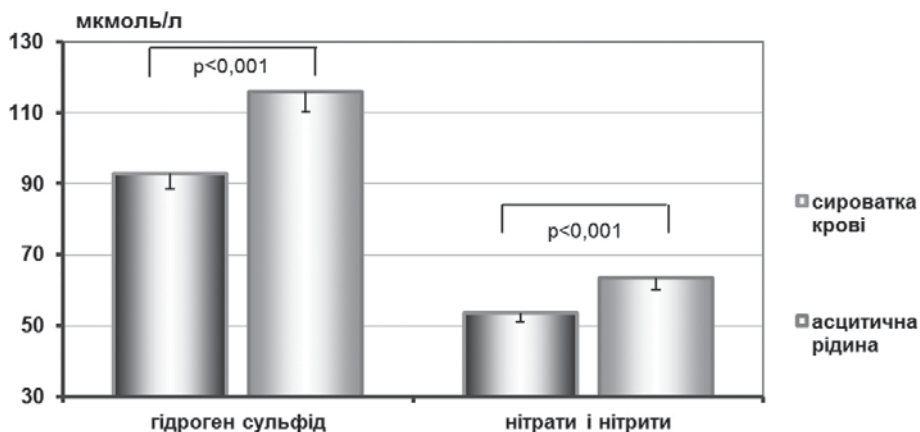


Рисунок 1. Вміст гідроген сульфід, нітратів і нітритів в сироватці крові та асцитичній рідині у хворих з резистентним асцитом (n=25).

проводжується порушенням системної гемодинаміки та розвитком гіпердинамічного типу кровообігу. Свідченням цього є суттєве збільшення ЧСС, ударного об'єму лівого шлуночка, хвилинного об'єму кровообігу та зниження АТ. Як відомо, провідним механізмом формування гіпердинамічного типу кровообігу при цирозі печінки є периферична вазодилатація, обумовлена як надмірною системою продукцією вазорелаксуючих медіаторів, так і порушенням печінкової деградації окремих з них [2]. Раніше було показано, що у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки реєструється суттєве збільшення циркулюючих метаболітів оксиду азоту, адренomedуліну, аденозину та простагліцину [1].

Наведені дані дають підстави вважати, що до формування гемодинамічних порушень при цирозі печінки причетні й інші вазоактивні сполуки. Зокрема ми встановили, що збільшення важкості ЦП асоціюється зі зростанням вмісту гідроген сульфід у сироватці крові. Встановлено, що сироватковий рівень цього медіатора виявляє досить тісний обернений кореляційний зв'язок з середнім АТ та прямий зв'язок з ЧСС, ударним об'ємом та хвилиним об'ємом кровообігу. Нещодавно було показано, що гідроген сульфід утворюється в реакціях транссульфатування сірковмісних амінокислот за участю цистатіонін-β-синтази та цистатіонін-γ-ліази та виявляє потужну вазорелаксуючу дію як через відкриття АТФ-залежних К ка-

Таблиця 4.

Коефіцієнти кореляції між рівнями ендотоксину, вазоактивних метаболітів та показниками гемодинаміки у хворих на ЦП (r)

Показники гемодинаміки	Медіатори	Класи ЦП за Child-Pugh		
		Клас А, n=28	Клас В, n=42	Клас С, n=49
ЧСС	Ендотоксин	0,12	0,32*	0,39**
	Гідроген сульфід	0,17	0,31*	0,38*
	Нітрати і нітрити	0,10	0,33*	0,39**
	Карбоксигемоглобін	0,26	0,29	0,36*
Середній АТ	Ендотоксин	-0,02	-0,33*	-0,40**
	Гідроген сульфід	-0,37*	-0,37*	-0,45**
	Нітрати і нітрити	-0,37*	-0,36*	-0,46**
	Карбоксигемоглобін	-0,22	-0,19	-0,36*
Ударний об'єм	Ендотоксин	0,05	0,31*	0,34*
	Гідроген сульфід	0,33	0,32*	0,37*
	Нітрати і нітрити	0,26	0,31*	0,35*
	Карбоксигемоглобін	0,17	0,28	0,30*
Хвилинний об'єм кровообігу	Ендотоксин	0,11	0,43**	0,48**
	Гідроген сульфід	0,24	0,45**	0,50**
	Нітрати і нітрити	0,20	0,48**	0,52**
	Карбоксигемоглобін	0,27	0,29	0,39**

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

налів гладеньких міоцитів, так і через взаємодію з ендотеліальними факторами релаксації [7, 8]. Наші дані дозволяють вважати, що гіперпродукція гідроген сульфіді причетна і до формування асцити. Ми показали, що у пацієнтів в преасцитичній стадії ЦП вміст гідроген сульфіді був суттєво меншим ніж у хворих з асцитом, при тому найвищі рівні цього медіатора рееструвались в сироватці крові та асцитичній рідині у пацієнтів з резистентним асцитом. Як відомо, мезентеріальна вазодилатація при цирозі є провідним фактором надмірного лімфоутворення та накопичення рідини в черевній порожнині [9].

За нашими даними, у пацієнтів з декомпенсованим ЦП рееструється вірогідне зростання рівня карбоксигемоглобіну в крові, що свідчить про надмірне утворення вазодилатора монооксиду карбону. Як відомо, монооксид карбону утворюється при деградації гему за участю гемоксигенази і регулює судинний тонус через активацію гуанілатциклази та Ca^{2+} залежних K каналів [7]. Ми показали, що у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки встановлюється досить тісний кореляційний зв'язок між рівнем карбоксигемоглобіну та величиною середнього АТ, ЧСС та хвилинним об'ємом кровообігу.

Про можливу участь цього медіатора в формуванні гемодинамічних розладів при цирозі печінки свідчать і результати нещодавніх експериментальних досліджень. Так, було показано, що у циротичних щурів має місце зростання експресії гемоксигенази в мезентеріальних артеріях, а інгібу-

вання цього ферменту веде до покращення гемодинаміки та регресу портальної гіпертензії [10, 11].

Дані, які ми отримали, дозволяють вважати, що одним із патогенетичних чинників гіперпродукції вазоактивних медіаторів при цирозі є наростаюча ендотоксинемія. За нашими даними, між вмістом ендотоксину в сироватці крові та рівнями гідроген сульфіді, нітратів і нітритів, карбоксигемоглобіну встановлюються вірогідні кореляційні зв'язки, які посилювались із збільшенням важкості цирозу печінки. Нещодавно було встановлено, що мікробні ліпополісахариди є потужними активаторами не лише синтази оксиду азоту, але і гемоксигенази та цистатіонін-γ-ліази, тобто ензимів синтезу гідроген сульфіді та монооксиду карбону [12, 13].

Отже, ми показали, що надмірне утворення гідроген сульфіді, монооксиду карбону та оксиду азоту причетне до прогресування портальної гіпертензії та формування гемодинамічних порушень у хворих на ЦП. Слід очікувати, що модуляція продукції вазоактивних медіаторів та усунення ендотоксинемії є перспективним напрямком фармакологічної корекції гемодинамічних розладів у хворих на ЦП.

Висновки:

1. Прогресування цирозу печінки супроводжується надмірною продукцією вазоактивних метаболітів гідроген сульфіді, оксиду азоту та монооксиду карбону. Патогенетичним чинником, що визначає надмірну продукцію цих медіаторів, є ендотоксинемія.

2. У хворих з декомпенсованим цирозом печінки формується гіпердинамічний тип кровообігу, що проявляється зростанням ЧСС, ударного об'єму лівого шлуночка, хвилиного об'єму кровообігу та зниженням АТ. Хвилиний об'єм кровообігу та середній АТ виявляють залежність від рівня гідроген сульфід ($r=0,50, -0,45$), нітратів і нітритів ($r=0,52, -0,46$) та ендотоксину ($r=0,48, -0,40$) в сироватці крові.
3. Формування асцитів асоціюється зі зростанням рівня ендотоксину, гідроген сульфід, нітратів і нітритів та карбоксигемоглобіну в крові. Найвищий вміст гідроген сульфід, нітратів і нітритів виявляється в сироватці крові та асцитичній рідині пацієнтів з резистентним асцитом.

Література

1. Colle I., Geerts A.M., Van Steenkiste C., Van Vlierberghe H. Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension // *Anat. Rec.*– 2008.– №291(6).– P.699–713.
2. Moller S., Henriksen J. H. Cardiovascular complications of cirrhosis // *Gut.*– 2008.– №57.– P.268–278.
3. Iwakiri Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule // *Hepatology.*– 2006.– №43.– P.121–131.
4. Cichoz-Lach H., Celiński K., Słomka M., Kasztelan B. Pathophysiology of portal hypertension // *J. Physiol. Pharmacol.*– 2008.– №59.– P.231–238.
5. Пентюк Н.О., Харченко Н.В. Гіперпродукція вазоактивних медіаторів як патогенетичний чинник розвитку ускладнень цирозу печінки у щурів// *Сучасна гастроентерологія.*– 2010.– №2(52).– С.37–43
6. Заїчко Н.В., Пентюк Н.О., Пентюк Л.О. Визначення вмісту гідроген сульфід в сироватці крові // *Вісник наукових досліджень.*– 2009.– №1.– С.29–32.
7. Mustafa A.K., Gadalla M.M., Snyder S.H. Signaling by gasotransmitters // *Sci. Signal.*– 2009.– №28(68).– P.2–17.
8. Wang R. Hydrogen sulfide: new EDRF // *Kidney Int.*– 2009.– №7.– P.700–704.
9. Kashani A, Landaverde C, Medici V, Rossaro L. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management // *QJM.*– 2008.– №2.– P.71–85.
10. Bolognesi M., Sacerdoti D., Piva A. et al. Carbon monoxide-mediated activation of calcium-activated potassium channels contributes to vasodilatation in cirrhotic rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*– 2007.– №321(1).– P.187–194.
11. Chen Y.C., Gines P., Yang J. et al. Increased vascular heme oxygenase-1 expression contributes to arterial vasodilation in experimental cirrhosis in rats // *Hepatology.*– 2004.– т№39.– P.1075–1087.
12. Abraham N.G., Kappas A. Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase // *Pharmacol. Rev.*– 2008.–№60(1).– P.79–127
13. Zhou X.H., Huang X.L., Wei P. et al. Role of hydrogen sulfide/ cystathionine-gamma-lyase system in acute lung injury induced by lipopolysaccharide in rats // *Zhongguo Wei Zhong.*– 2009.– №21(4).–P.199–202.

**ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ
СТЕАТОГЕПАТИТОМ, СОЧЕТАННЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ
НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ**

В.М. Фролов, В.А. Терешин, Я.А. Соцкая, О.В. Круглова

Луганский государственный медицинский университет

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хронический некалькулезный холецистит, интерфероновый статус, лечение, циклоферон.

**ИНТЕРФЕРОНОВИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ
СТЕАТОГЕПАТИТ, У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ
НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ**

В.М. Фролов, В.О. Терьошин, Я.А. Соцька, О.В. Круглова

Вивчений інтерфероновий статус хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом. Встановлено, що у хворих з цією коморбідною патологією мало місце пригнічення показників системи інтерферону. При лікуванні з використанням імуноактивного препарату циклоферону спостерігається нормалізація вивчених імунологічних показників.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічний некалькульозний холецистит, інтерфероновий статус, лікування, циклоферон.

**Interferon status of the patients with nonalcoholic steatohepatitis on background
of chronic uncalculosis cholecystitis and it's correction**

V.M. Frolov. V.O. Tereshin, Ya.A. Sotskaya, O.V. Kruglova

Interferon status of the patients with nonalcoholic steatohepatitis on background of chronic uncalculosis cholecystitis was studied. It was set that at inspected patients was depressing of interferon system indexes. During the treatment lead through with the immunoactive preparation cycloferon provided to normalization of the studied immunological indexes.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, chronic uncalculosis cholecystitis, interferon status, treatment, cycloferon.

Вступление. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является одной из ключевых проблем современной гепатологии ввиду увеличения заболеваемости лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, высокой вероятности прогрессирования заболевания, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, с последующей трансформацией в фиброз или цирроз печени [1, 2, 3, 4]. Клинический опыт свидетельствует, что наиболее частой фоновой (сопутствующей) патологией у больных НАСГ является хронический некалькулезный холецистит (ХНХ). Это обусловлено тесными анатомо-функциональными связями органов гепатобилиарной системы (ГБС) – печени и желчевыводящих путей [5]. Наличие сопутствующих заболеваний у больных НАСГ неблагоприятно влияет как на клиническое течение стеатогепатита, так и на функциональное состояние печеночной паренхимы [5]. Частые обострения ХНХ закономерно вызывают активацию процессов липопероксидации и сдвиги со стороны цитокинового статуса организма [6, 7]. При коморбидности патологии ГБС достаточно часто происходит прогрессирование НАСГ, частота и скорость которого определяется такими патофизиологическими механизмами, как активация продукции провоспалительных цитокинов и усиление процессов перекисного окисления липидов [2, 3]. Известно, что в патогенетическом плане общими чертами большинства хронических заболеваний внутренних органов, в особенности коморбидных, являются нарушения иммунологического гомеоста-

за, а также расстройства со стороны системы интерферона (СИ) [8, 9].

СИ в настоящее время придается важное значение в оптимизации процессов сохранения гомеостаза организма [9, 10]. Это обуславливает все большее внимание исследователей к анализу изменений со стороны интерферонового статуса организма (ИФС) при разнообразной хронической патологии, в том числе при хронических диффузных заболеваниях печени [11]. Установлено, что у больных стеатозом печени при наличии повторных рецидивирующих инфекционных эпизодов, а также явлениях вирусной персистенции, существенно ускоряется трансформация хронического патологического процесса печени, собственно в НАСГ, причем в патогенетическом плане закономерно регистрируются нарушения ИФС [12]. В то же время в научной литературе практически отсутствуют сообщения касательно состояния СИ у больных НАСГ, в том числе при наличии фоновой хронической билиарной патологии в виде ХНХ. В связи с этим целесообразно изучение данной проблемы.

В настоящее время пересматриваются подходы к лечению и медицинской реабилитации больных НАСГ, причем становится очевидным, что в ряде случаев целесообразным является включение в комплексную терапию стеатогепатитов, наряду с препаратами гепатопротекторного действия, антиоксидантов и иммуномодуляторов [12, 13, 14]. Однако детально данный вопрос не изучен, в частности не разработаны рациональные подходы к коррекции ИФС у больных коморбид-

ной патологией ГБС в виде НАСГ, сочетанного с ХНХ.

При разработке данной проблемы наше внимание привлекла возможность применения в комплексной терапии сочетанной патологии современного иммуноактивного препарата циклоферона – индуктора синтеза эндогенного интерферона, обладающего также детоксицирующими и противовоспалительными свойствами, активирующего стволовые клетки костного мозга и оказывающего иммуномодулирующий эффект при вирусных и бактериальных инфекциях [10, 15].

Цель работы: оценка интерферонового статуса и интерферонпродуцирующей способности мононуклеаров периферической крови больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с ХНХ, коррекция выявленных нарушений со стороны СИ.

Материалы и методы исследования.

Под наблюдением находилось 125 больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, в возрасте от 25 до 50 лет, из них 78 мужчин (62,0%) и 47 (38,0%) – женщин. Пациенты были распределены на две группы – основную (60 больных) и сопоставления (65 пациентов), рандомизованные по полу, возрасту, тяжести и частоте обострений хронической патологии ГБС. Пациенты, включенные в исследование, постоянно проживали в условиях крупного промышленного региона Донбасса с неблагоприятной экологической ситуацией, что негативно влияло на их здоровье и иммунный статус [16, 17].

Диагноз хронической патологии ГБС в виде НАСГ и ХНХ был установ-

лен в соответствии со стандартизированными протоколами диагностики и лечения болезней органов пищеварения (Приказ МЗ Украины № 271 от 2005 г.) на основании результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального (УЗИ органов брюшной полости) исследования [18]. Для исключения вирусного поражения печени все пациенты двукратно обследованы на маркеры гепатитов В, С, Д методом ИФА. В исследование также не включали больных с наличием в анамнезе даже однократного приема наркотических веществ или злоупотребляющих алкоголем. При обострении НАСГ больным проводили общепринятую терапию: эссенциале Н, препараты расторопши пятнистой – силибор или карсил, согласно существующих рекомендаций [1, 14]; при обострении ХНХ – спазмолитики, желчегонные средства, при необходимости – антибактериальные препараты [6, 7]. Кроме того, пациенты основной группы дополнительно получали циклоферон в виде 12,5% раствора по 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки на протяжении 5 дней подряд, а потом еще 5 инъекций через день [16]. В дальнейшем, при необходимости, циклоферон назначали внутрь по 1 таблетке (150 мг) 2 раза в неделю в течение 4-6 недель, под контролем показателей иммунного статуса организма [16, 19]. Применяли циклоферон фирмы Полисан (СПб, РФ).

Кроме общепринятого клинико-лабораторного обследования, исследовали показатели ИФС. Уровень α - и γ -ИФН в сыворотке крови определяли методом ИФА с помо-

щью тест-систем производства НПО “Протеиновый контур” (ProCon; РФ-СПб) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя [20]. Исследование активности сывороточного интерферона (СИФ) осуществлялось в соответствии с методом [21]. С целью определения интерферонпродуцирующей способности мононуклеары периферической крови больных выделяли в градиенте плотности фикол-верографина, трижды отмывали в среде 199 и ресуспендировали в культуральной среде RPMI-1640. Для получения супернатантов со спонтанной продукцией ИФН мононуклеары в количестве $1,5 \times 10^6$ клеток/мл инкубировали (без добавления индукторов) на протяжении 24 часов в CO₂-инкубаторе при 37°C в соответствии с рекомендациями Г.Н. Дранника и В.Е. Дрянской [2]. Для оценки стимулированной продукции ИФН клетки инкубировали в аналогичных условиях, однако в присутствии митогенов. После инкубации клетки осаждали центрифугированием, собирали супернатанты, замораживали их и сохраняли для тестирования при -20 С. Содержание ИФН определяли с помощью ИФА на анализаторе PR 2100 фирмы Sanofi Diagnostic Pasteur с по-

мощью тест-систем ProCon IFγ plus и ProCon IFγ plus [17]. Результаты исследования сопоставляли с показателями ИФС, полученными при обследовании 32 практически здоровых лиц.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере AMD Athlon 3600+ методом дисперсионного анализа с применением стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Windows professionalxp, Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof и Statistica.

Результаты и их анализ.

До начала лечения – в периоде умеренного обострения или нестойкой ремиссии НАСГ, сочетанного с ХНХ – у всех обследованных пациентов наблюдалось снижение активности СИ (табл. 1).

В обеих группах обследованных больных до начала лечения отмечались разнонаправленные сдвиги активности СИФ: у подавляющего большинства больных (49; 75,0%) основной группы и группы сопоставления (45; 75,0%) активность СИФ была достоверно сниженной; у 7 (11,0%) и у 5 пациентов (8,0%) соответственно повышенной. Лишь у 9 пациентов (14,0%) основной группы и 10 боль-

Таблица 1.

Показатели СИ у больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, до начала лечения (M±m)

Показатели	Норма	Группы обследованных больных		P
		основная (n=65)	сопоставления (n=60)	
СИФ, МЕ/мл	2,85±0,06	1,65±0,03***	1,69±0,04***	> 0,1
α-ИФН, пг/мл	22,1±0,8	16,2±1,9**	16,5±1,5**	> 0,05
γ-ИФН, пг/мл	18,6±0,6	12,7±0,5**	12,9±0,7**	> 0,05

Примечания: в табл. 1, 2 вероятность различий относительно нормы:

* - при $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$; столбик P – вероятность различий между соответствующими показателями основной группы и группы сопоставления.

ных (17,0%) из группы сопоставления активность СИФ была в пределах нормы. В целом активность СИФ до начала лечения у больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, в основной группе была сниженной в 1,73 раза, составляя в среднем $1,65 \pm 0,03$ МЕ/мл (при норме $2,85 \pm 0,06$ МЕ/мл.; $P < 0,001$). В группе сопоставления активность СИФ в среднем равнялась $1,69 \pm 0,04$ МЕ/мл, что было в 1,68 раза ниже нормы ($P < 0,001$). До начала лечения отмечались также разнонаправленные сдвиги в концентрации сывороточного α -ИФН. Так, повышенная концентрация α -ИФН выявлена у 8 обследованных (12,3%) из основной группы и у 6 (10,0%) – с группы сопоставления; у 10 пациентов (15,4%) основной группы и 9 больных (15,0%) из группы сопоставления оказалась в пределах нормы. У большинства пациентов в обеих группах (72,3 и 75,0%, соответственно) концентрация α -ИФН была существенно снижена. Средний уровень α -ИФН в сыворотке крови больных основной группы

был в 1,36 раза ниже нормы, составлял $16,2 \pm 1,9$ пг/мл ($P < 0,01$), у пациентов группы сопоставления – в 1,34 раза ниже нормы, в среднем составлял $16,5 \pm 1,5$ пг/мл ($P < 0,01$) (рис. 1).

При этом уровень γ -ИФН в основной группе был снижен в 1,46 раза, и составлял в среднем $12,7 \pm 0,5$ пг/мл ($P < 0,01$), а в группе сопоставления – в 1,44 раза, составлял в среднем $12,9 \pm 0,7$ пг/мл ($P < 0,01$).

Таким образом, у большинства обследованных больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, отмечается угнетение показателей СИ, что проявлялось снижением активности СИФ, а также уменьшением концентрации α - и γ -ИФН в сыворотке крови. Угнетение СИ может способствовать развитию обострений хронической патологии, поскольку ИФН обладают иммуномодулирующими свойствами, в частности, реализующимися через систему мононуклеарных фагоцитов [3, 4, 13]. Исходя из этого, в комплекс лечения таких больных целесообразно

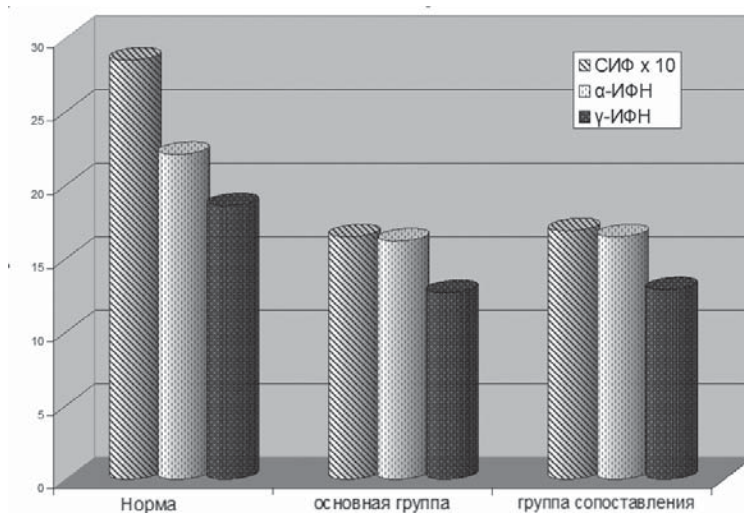


Рисунок 1. Показатели СИ у больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, до начала лечения.

включать иммуноактивные препараты, обладающие интерферонпродуцирующими свойствами [4, 13].

При иммунологическом обследовании после завершения лечения установлено выраженное положительное влияние иммуноактивного препарата циклоферона на интерфероновый статус больных НАСГ, сочетанным с ХНХ. При этом активность СИФ, а также уровень как α -ИФН, так и γ -ИФН на момент завершения лечения достигали нижней границы нормы ($P > 0,1-0,05$) (табл. 2).

Как отображено в таблице 2, активность СИФ у больных основной группы на момент завершения лечения составляла в среднем $2,78 \pm 0,09$ МЕ/мл, при норме $2,85 \pm 0,06$ МЕ/мл ($P > 0,05$), концентрация α -ИФН в сыворотке крови – $21,8 \pm 0,7$ пг/мл, при норме $22,1 \pm 0,8$ пг/мл ($P > 0,05$), уровень γ -ИФН – $18,3 \pm 0,6$ пг/мл, при значениях нормы $18,6 \pm 0,6$ пг/мл ($P > 0,1$).

Применение общепринятой терапии у пациентов группы сопоставления положительно влияло на СИ, однако не обеспечивало полного восстановления изученных показателей ИФС организма. Так, после завершения лечения больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, в группе сопоставления активность СИФ составила в среднем

$2,04 \pm 0,8$ МЕ/мл, что было в 1,4 раза меньше нормы ($P < 0,05$) и в 1,36 раза ниже соответствующего показателя в основной группе ($P < 0,05$). При этом кратность увеличения (относительно исходного значения) составляла 2,1 ($P < 0,01$).

Концентрация α -ИФН в сыворотке крови больных группы сопоставления увеличилась по сравнению с первоначальным уровнем в среднем в 1,4 раза и составила $17,9 \pm 0,6$ пг/мл, однако оставалась ниже нормы в 1,23 раза ($P < 0,05$) и меньше концентрации α -ИФН у больных основной группы в среднем в 1,22 раза ($P < 0,05$). Аналогичные результаты получены и при сопоставлении уровней γ -ИФН в крови пациентов обеих групп. Так, в основной группе средняя концентрация γ -ИФН в этот период обследования была 1,2 раза выше, чем в группе сопоставления ($P < 0,05$) (рис. 2).

Таким образом, включение иммуноактивного препарата циклоферона в комплекс лечения НАСГ, сочетанного с ХНХ, способствует нормализации показателей СИ.

Эти данные подтверждаются результатами, полученными при исследовании спонтанной и митогенстимулированной продукции ИФН мононуклеарными клетками (таблица 3).

Таблица 2.

Показатели СИ у больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, после завершения лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группы обследованных больных		P
		основная (n=65)	сопоставления (n=60)	
СИФ, МЕ/мл	$2,85 \pm 0,06$	$2,78 \pm 0,09$	$2,04 \pm 0,08^{**}$	$< 0,05$
α -ИФН, пг/мл	$22,1 \pm 0,8$	$21,8 \pm 0,7$	$17,9 \pm 0,6^*$	$< 0,05$
γ -ИФН, пг/мл	$18,6 \pm 0,6$	$18,3 \pm 0,6$	$15,2 \pm 0,4^*$	$< 0,05$

Как видно из таблицы 3, до начала лечения в основной группе больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, спонтанная продукция α -ИФН мононуклеарами периферической крови составила в среднем $12,4 \pm 0,2$ пг/мл, что в 1,5 раза меньше нормы ($P < 0,01$); у пациентов группы сопоставления аналогичный показатель составлял $12,9 \pm 0,22$ пг/мл, что было в 1,43 раз ниже нормы ($P < 0,01$). Стимулированная митогеном (ФГА) синтетическая активность мононуклеаров у лиц, составляющих

основную группу, до начала лечения составляла $25,3 \pm 0,8$ пг/мл, что в 2,1 раза ниже нормы ($P < 0,001$); у пациентов из группы сопоставления ($26,2 \pm 0,9$ пг/мл), – в 2,0 раза меньше, чем в контроле ($P < 0,001$) (рис. 3).

Таким образом, при изучении показателей ИФС до начала лечения было установлено, что в обеих группах больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, наблюдалось угнетение как спонтанной, так и индуцируемой ФГА продукции α -ИФН мононуклеарами периферической крови.

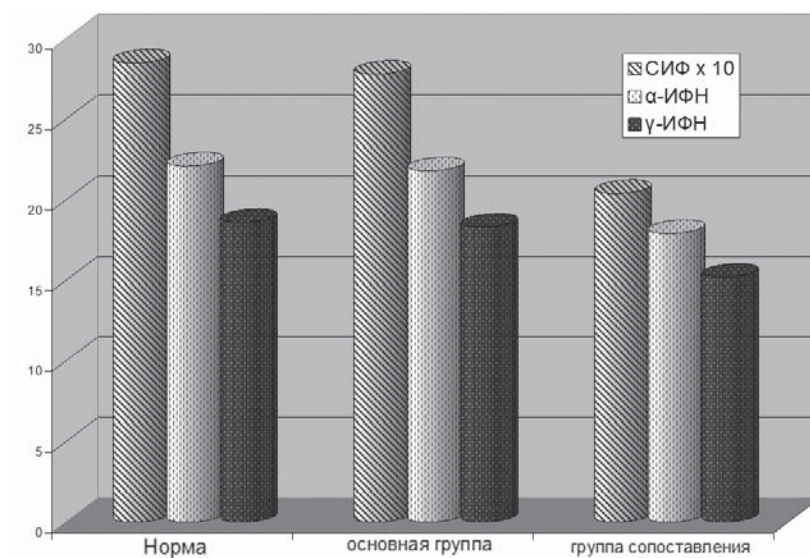


Рисунок 2. Показатели СИ у больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, после завершения лечения.

Таблица 3.

Показатели спонтанной и индуцированной продукции ИФН мононуклеарами периферической крови больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, до начала лечения ($M \pm m$), пг/мл

ИФН в супернатанте культуры мононуклеаров	Норма	Группы больных		P
		основная (n=65)	сопоставления (n=60)	
α -ИФН спонтан.	$18,5 \pm 0,9$	$12,4 \pm 0,2^{**}$	$12,9 \pm 0,22^{**}$	$> 0,05$
α -ИФН индуцир.	$53,6 \pm 1,6$	$25,3 \pm 0,8^{***}$	$26,2 \pm 0,9^{***}$	$> 0,05$
γ -ИФН спонтан.	$26,2 \pm 1,3$	$13,7 \pm 0,4^{***}$	$14,2 \pm 0,5^{***}$	$> 0,1$
γ -ИФН индуцир.	$67,9 \pm 1,8$	$28,7 \pm 2,4^{***}$	$29,5 \pm 2,1^{***}$	$> 0,05$

Спонтанная продукция γ -ИФН у больных основной группы в среднем равнялась $13,7 \pm 0,4$ пг/мл, что в 1,9 раза меньше, чем в контроле ($P < 0,001$); у пациентов группы сопоставления этот показатель составил $14,2 \pm 0,5$ пг/мл, что в 1,8 раза ниже референтной нормы ($P < 0,001$). Индуцированная ФГА продукция γ -ИФН иммунокомпетентными клетками у больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, составляла в среднем $28,7 \pm 2,4$ пг/мл, что в 2,4 раза ниже, чем у практически здоровых лиц. У больных из группы сопоставления аналогичный

показатель был в 2,3 раза ниже нормы.

Таким образом, как видно из полученных данных, до начала лечения у больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, наблюдалось угнетение как спонтанной, так и индуцированной ФГА продукции α -ИФН и γ -ИФН мононуклеарами периферической крови.

При исследовании спонтанной и индуцированной продукции ИФН после завершения курса терапии получены следующие результаты (табл. 4).

Как следует из таблицы 4, в основной группе больных, получав-

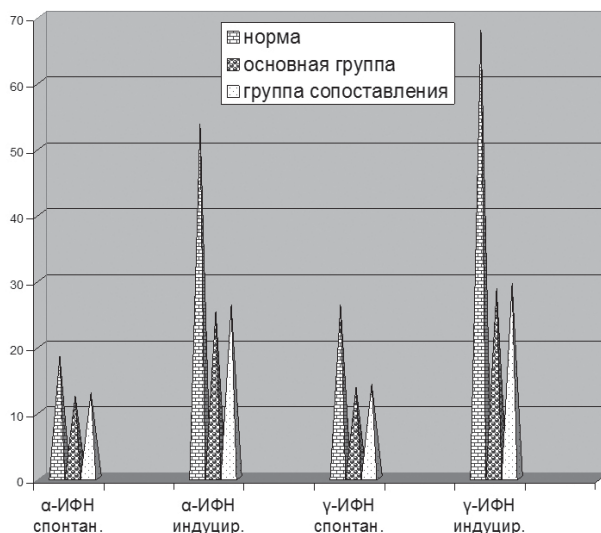


Рисунок. 3. Показатели спонтанной и индуцированной продукции ИФН мононуклеарами у больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, до начала лечения.

Таблица 4.

Показатели спонтанной и индуцированной продукции ИФН мононуклеарами периферической крови больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, после завершения лечения ($M \pm m$), пг/мл

ИФН в супернатанте культуры мононуклеаров	Норма	Группы больных		P
		основная (n=65)	сопоставления (n=60)	
α -ИФН спонтан.	$18,5 \pm 0,9$	$17,9 \pm 0,8$	$14,2 \pm 0,3^*$	$< 0,05$
α -ИФН индуцир.	$53,6 \pm 1,6$	$50,4 \pm 1,8$	$35,3 \pm 1,6^{**}$	$< 0,01$
γ -ИФН спонтан.	$26,2 \pm 1,3$	$25,8 \pm 1,1$	$16,7 \pm 0,9^*$	$< 0,05$
γ -ИФН индуцир.	$67,9 \pm 1,8$	$64,8 \pm 1,9$	$39,5 \pm 1,5^{**}$	$< 0,01$

ших в комплексе лечения циклоферон, изученные показатели ИФС на момент завершения лечения достигали нижней границы нормы ($P > 0,05$), в то время как у больных группы сопоставления, несмотря на некоторую положительную динамику, показатели интерферогенеза оставались достоверно ниже нормы ($P < 0,05-0,01$). Так, в ходе лечения спонтанная продукция α -ИФН мононуклеарами у больных основной группы повысилась в среднем в 1,4 раза, по сравнению с исходными значениями, и равнялась на момент завершения лечения $17,9 \pm 0,8$ пг/мл, что достоверно от нормы не отличалось ($P > 0,05$). В то же время у больных группы сопоставления спонтанная продукция α -ИФН в ходе лечения увеличилась лишь в 1,1 раза и составила на момент завершения лечения $14,2 \pm 0,3$ пг/мл, что в 1,3 раза ниже нормы ($P < 0,05$) и в 1,26 раза меньше данного показате-

ля в основной группе ($P < 0,05$).

Относительно индуцированной продукции ИФН были получены следующие результаты. Стимулированная митогеном продукция α -ИФН у больных основной группы увеличилась, по сравнению с первоначальным значением, в среднем в 2,0 раза и составляла $50,4 \pm 1,8$ пг/мл, что находилось в пределах нижней границы нормы ($P > 0,05$) (рис. 4).

Митогенстимулированная продукция α -ИФН в группе сопоставления в результате лечения увеличилась в 1,35 раза и достигла значения $35,3 \pm 1,6$ пг/мл, что в 1,52 раза меньше, чем у практически здоровых лиц ($P < 0,01$), и в 1,43 раза ниже, чем у больных основной группы ($P < 0,01$). Спонтанная продукция γ -ИФН у больных основной группы после завершения лечения составила в среднем $25,8 \pm 1,1$ пг/мл, при норме $26,2 \pm 1,3$ пг/мл, что в 1,9 раза выше

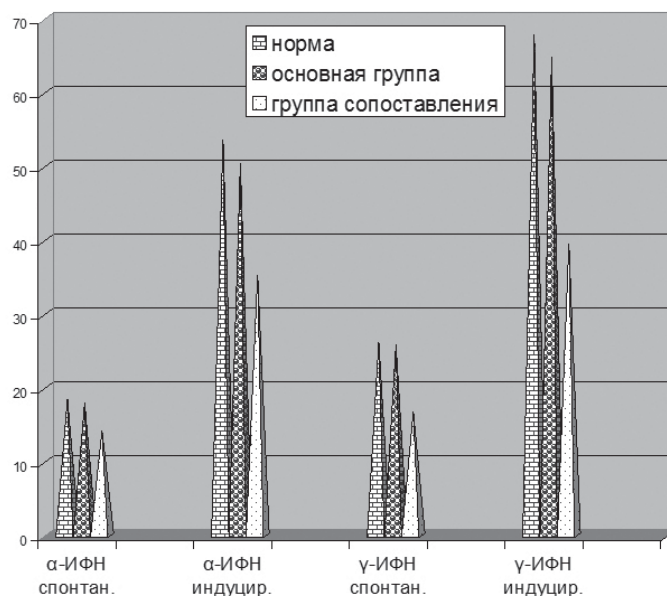


Рисунок. 4. Показатели спонтанной и индуцированной продукции ИФН мононуклеарами у больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, после завершения лечения.

первоначального (исходного) уровня γ -ИФН. У пациентов группы сопоставления спонтанная продукция γ -ИФН повысилась по сравнению с исходными значениями в среднем лишь в 1,18 раза и составляла на момент завершения лечения $16,7 \pm 0,9$ пг/мл, что в среднем в 1,57 раз меньше нормы ($P < 0,05$) и в 1,54 раза ниже значений данного показателя в основной группе ($P < 0,05$). Индуцированная ФГА продукция γ -ИФН у обследованных больных основной группы в ходе терапии увеличилась (по отношению к исходному уровню) в 1,9 раза и составила на момент окончания лечения в среднем $64,8 \pm 1,9$ пг/мл, что несущественно отличалось от нормы ($P > 0,05$). У больных группы сопоставления индуцированная продукция γ -ИФН увеличилась в ходе лечения только в 1,34 раза и достигла значения $39,5 \pm 1,5$ пг/мл, что в 1,72 раза ниже референтной нормы ($P < 0,01$) и в 1,64 раза ниже, чем у больных основной группы ($P < 0,01$). Таким образом, как свидетельствуют полученные данные, включение циклоферона в комплекс лечения больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, позволило восстановить интерферонпродуцирующую способность мононуклеаров.

Выводы.

1. У больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, в периоде обострения хронического патологического процесса в ГБС наблюдались угнетение показателей СИ: активность СИФ в основной группе была ниже нормы в среднем в 1,73 раза, уровень α -ИФН в сыворотке крови – в 1,36 раза, γ -ИФН – в 1,46 раза ниже нормы; спонтанная про-

дукция α -ИФН – в 1,5 раза меньше нормы, индуцированная ФГА продукция α -ИФН – в 2,1 раза, спонтанная продукция γ -ИФН – в 1,9 раза, индуцированная – в 2,4 раза. У больных группы сопоставления до начала лечения активность СИФ была в среднем в 1,68 раза ниже нормы, концентрация α -ИФН в сыворотке – в 1,34 раза, концентрация γ -ИФН – в 1,44 раза; спонтанная продукция α -ИФН – в 1,48 раза, индуцированная ФГА продукция α -ИФН – в 2,0 раза, спонтанная продукция γ -ИФН – в 1,8 раза, индуцированная – в 2,3 раза ниже нормы.

2. Включение циклоферона в комплекс лечения больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, способствовало нормализации изученных показателей СИ. Так, у больных основной группы активность СИФ в ходе терапии повышалась в среднем в 1,68 раза и на момент завершения курса лечения составляла в среднем $2,78 \pm 0,09$ МЕ/мл, при норме $2,85 \pm 0,06$ МЕ/мл; концентрация α -ИФН в сыворотке крови увеличилась в ходе лечения с применением циклоферона в 1,35 раза и составила $21,8 \pm 0,7$ пг/мл, при норме $22,1 \pm 0,8$ пг/мл. Уровень γ -ИФН в сыворотке крови больных основной группы под влиянием лечения повысился в 1,44 раза и достиг $18,3 \pm 0,6$ пг/мл при норме $18,6 \pm 0,6$ пг/мл.

3. Спонтанная продукция α -ИФН мононуклеарами периферической крови у больных основной группы увеличилась в ходе терапии циклофероном в среднем в 1,4 раза, по сравнению с исходными значениями, и составила $17,9 \pm 0,8$ пг/мл, что приближалось к норме ($P > 0,05$); продукция α -ИФН, индуцированная ФГА, возросла, по

сравнению с первоначальным значением, в среднем в 2,0 раза и составила $50,4 \pm 1,8$ пг/мл, что соответствовало нижней границе нормы. Спонтанная продукция γ -ИФН мононуклеарами у больных основной группы после завершения лечения составила в среднем, $25,8 \pm 1,1$ пг/мл, при норме $26,2 \pm 1,3$ пг/мл, что в 1,9 раза выше первоначального (исходного) уровня; индуцированная ФГА продукция γ -ИФН увеличилась по отношению к исходному уровню в 1,9 раза и составила на момент завершения лечения в среднем $64,8 \pm 1,9$ пг/мл, что несущественно отличалось от значения нормы ($P > 0,05$).

4. При лечении с использованием общепринятых препаратов у обследованных больных группы сопоставления, несмотря на некоторую

положительную динамику, полной нормализации изученных показателей ИФС организма не наблюдалось, при этом активность СИФ на момент завершения терапии была в 1,4 раза ниже нормы; концентрация α -ИФН в сыворотке крови – в 1,23 раза, γ -ИФН – в 1,2 раза; спонтанная продукция α -ИФН – в 1,3 раза, γ -ИФН – в 1,72 раза; индуцированная продукция α -ИФН – в 1,52, спонтанная продукция γ -ИФН – в 1,52 раза, спонтанная продукция γ -ИФН – в 1,57 раза меньше нормы.

5. Полученные данные позволяют считать патогенетически обоснованным и клинически целесообразным включение современного иммуноактивного препарата циклоферона в комплекс лечения больных НАСГ, сочетанным с ХНХ.

Література

1. Гарник Т.П. Клініко-експериментальні аспекти терапії стеатогепатитів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Т.П. Гарник. – Київ, 2004. – 33 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – Киев: Полиграф Плюс. – [3-е изд.], 2006. – 482 с.
3. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
4. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: Гэотар-Медиа, 2005. – 356 с.
5. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова. – М.: Атмосфера, 2006. – 416 с.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
7. Микрометод определения интерферонового статуса человека в пробах цельной крови / И.В. Дзюблик, Л.Д. Кривохатская, Е.П. Трофименко, Е.В. Ковалюк // Лабораторная диагностика. – 2001. – №1. – С. 34-37.
8. Неалкогольный стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології / А.С. Свінцицький, Г.А. Соловйова, К.Л. Кваченюк, Н.Є. Долгая // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 4 (42). – С. 38-43.

9. Никольский И.С. Иммуный статус как динамическое отражение реакции организма / И.С. Никольский, В.В. Никольская, Л.И. Тарануха // Иммунология та алергологія. – 2007. – № 2. – С. 87.
10. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б.А. Никулин. – М. : Гэотар-Медиа, 2007. – 376 с.
11. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могильный // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33-35.
12. Романцов М.Г. Индукторы интерферона / М.Г. Романцов, Ф.П. Ершов, А.И. Коваленко // Врач. – 1999. – № 2. – С. 36-39.
13. Спивак Н.Я. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов / Н.Я. Спивак, Л.Н. Лазаренко, О.Н. Михайленко. – Киев: Фитосоциоцентр, 2002. – 164 с.
14. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інш.] – Київ, 2005. – 56 с.
15. Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 4 – 7.
16. Терьошин В.О. Стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит на тлі рецидивуючих респіраторних інфекцій: клініка, патогенез, оптимізація лікування та медичної реабілітації: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / В.О. Терьошин. – Луганськ, 2007. – 40 с.
17. Тест системы ProCon IFγ plus, ProCon IFγ plus [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
18. Фадеенко Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №3 (23). – С. 88 – 95.
19. Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // Ann. Hepatol. – 2002. – № 1. – P. 12 – 19.
20. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M. Brunt // Sem. Liv. Dis. – 2001. – Vol. 21. – P. 3 – 16.
21. Chitturi S. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / S. Chitturi, G. Farrell // Seminars in Liver Disease. – 2001. – Vol. 21(1). – P. 27 – 41.
22. Nesland J.M. Chronic cholecystitis / J.M. Nesland // Ultrastruct. Pathol. – 2004. – Vol. 28 (3). – P. 121.
23. Schirmer B.D. Cholelithiasis and cholecystitis / B.D. Schirmer, K.L. Winters, R.F. Edlich // J. Long Term Eff. Med. Implants. – 2005. – Vol. 15 (3). – P. 329–338.

**ПОРУШЕННЯ БІЛКОВО-СИНТЕТИЧНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ТА
ОБМІНУ ЗАЛІЗА У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЛЕЙКОЗ**

В.М. Дудник¹, В.Г. Фурман²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

²Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня

Ключові слова: діти, лейкоз, білковий обмін.

**НАРУШЕНИЕ БЕЛКОВО-СИНТЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И
ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

В. М. Дудник, В.Г. Фурман

Целью исследования было изучение нарушений белкового обмена у детей с острым лейкозом, связь белкового обмена с синдромом холестаза, цитолиза и липидного обмена. Снижение уровня общего белка был замечен у всех пациентов с острой миелоидной лейкемией и в 71, 8% пациентов с острым лимфолейкозом, L2 - FAB типа. В 58,3% пациентов с острой миелоидной лейкемией отмечено снижение уровня сывороточного железа. Уровни глобулина положительно коррелировали с уровнем общего билирубина. Подтверждена отрицательная корреляция между уровнями общего белка и общего билирубина.

Ключевые слова: дети, лейкоз, белковый обмен.

**Disorders of protein syntetic function of liver and metabolism of iron
in children with acute leucosis**

V.M. Dudnyk, V.G. Furman

The aim of the study was to investigate disorders of protein metabolism in children with acute leukemia, relationship of protein metabolism with syndromes of cholestasis, cytolysis, and lipid metabolism. Decreased level of total protein was seen in all patients with acute myelogenous leukemia and in 71, 8% of patients with acute lymphocytic leukemia, L2 – FAB type. In 58,3% of patients with acute myelogenous positively correlated with levels of total bilirubin. Negative correlation was considered between levels of total protein and total bilirubin

Keywords: children, leukemia, protein metabolism

Вступ. Відомо, що гепатобіліарна система при гострому лейкозі (ГЛ) у дітей зазнає мультифакторного впливу внаслідок дії багатьох чинників. Серед них інфільтрація тканини печінки бластними клітинами, синдром ендотоксикозу, що розвивається в результаті інтоксикації, приєднання бактеріальних та вірусних інфекцій, а також масивний лізис пухлинної маси у відповідь на введення протипухлинних препаратів.

Особливої уваги заслуговує факт зниження активності монооксигеназ печінки в процесі метаболізму цитостатичних засобів, що призводить до збільшення токсичного впливу препаратів на організм хворої дитини та підсилює чутливість до ендотоксинів, внаслідок зниження антитоксичної функції печінки. Окрім того, протипухлинні препарати мають низьку селективність дії, що зумовлює виникнення у більшості хворих небажаних побічних ефектів, які в свою чергу, призводять до ураження печінки та порушення її функції.

Метою дослідження було вивчення порушень білкового обміну у дітей, хворих на гострий лейкоз, в залежності від віку, статі, клінічної форми хвороби, FAV-типу, лінійності та наявності коекспресії мієлоїдних антигенів при ГЛЛ.

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставленого завдання було обстежено 78 дітей з ГЛ від 1 до 16 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні.

Верифікація клінічного діагнозу

ГЛ проведена на основі цитоморфологічних, цитохімічних та імунофенотипічних досліджень, згідно наказу МОЗ України № 364 від 20. 07.2005 р.

У процесі дослідження, з метою відстеження основних порушень білкового обміну, визначали рівень загального білка крові, альбумінів та глобулінів, сироваткового заліза.

Отримані числові дані обробляли методами математичної статистики за допомогою пакету комп'ютерних програм Microsoft Exel з використанням варіаційно-статистичного аналізу і розрахунком відносних середніх величин та їх похибок. Оцінку вірогідності порівнюваних показників проводили за критерієм Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Доведено, що рівень загального білка крові у дівчаток, хворих на ГЛ, менший на 6,3% в порівнянні з хлопчиками. Вірогідної різниці інших показників білково-синтетичної функції печінки та рівня сироваткового заліза не виявлено.

Рівень сироваткового заліза у дітей віком 0–6 років на 19,6% більший, ніж у групі дітей 7-11 років, і на 48,3% – в порівнянні з підлітками (табл.1) (відповідно, на 35,7% у дітей 7–11 років в порівнянні з підлітками).

Спостерігається достовірна різниця показників білково-синтетичної функції печінки у дітей, хворих на ГЛ, в залежності від клінічної форми хвороби. Так, у дітей, хворих на ГМЛ, рівень загального білка крові на 13,4% нижчий рівня даного показника у дітей з ГЛЛ. Відповідно, змінювалося співвідношення рівня альбумінів (їх рівень зменшувався на 8,7%) та глобу-

лінів (їх рівень збільшувався на 9,23%) (табл. 2).

Виявлено достовірне зменшення рівня загального білка крові на 13,7% у дітей, хворих на ГЛЛ L2 FAB-тип, в порівнянні з дітьми, що хворі на L1/L2 тип та на 10,6% в порівнянні з рівнем даного показника у дітей, хворих L1 FAB тип ГЛЛ (табл. 3). Відмічено вірогідне зменшення на 13,4% рівня загального білка крові у дітей, хворих на ГЛЛ Т-лімфоїдно-асоційовану форму, в порівнянні з дітьми, хворими на ГЛЛ В-лімфоїдно-асоційованими лінійну форму. Вірогідної різниці інших показників білково-синтетичної функції печінки не виявлено.

Спостерігається вірогідне зменшення рівня загального білка крові на 13,4 % у дітей, хворих на Му+ ГЛЛ, в порівнянні з дітьми, хворими на МУ- ГЛЛ. Достовірної різниці інших показників білково-синтетичної функції печінки та рівня сироваткового заліза в залежності від коекспресії міелоїдних антигенів не спостерігається (табл. 4.).

У 71,8% хворих на ГЛ дітей спостерігається відхилення від референтного інтервалу контролю показника загального білка крові у дітей віком 7– 11 років, переважно у дівчаток. Встановлено, що в усіх дітей підлітків, хворих на ГЛ, рівень сироват-

Таблиця 1.

Показники білково-синтетичної функції печінки та вміст сироваткового заліза у дітей, хворих на гострий лейкоз, в залежності від віку (M ± m)

Показники	Всі хворі на ГЛ n=78	1-6 років (n=48)	7-11 років (n=15)	12-16 років (n=15)	Здорові діти, (n=40)
Загальний білок (г/л)	59,9±0,88	60,3±1,05	57,2±1,72	61,5±2,58	72,19±0,64
Альбуміни (г/л)	53,1±0,46	53,7±0,56	52,4±1,30	51,6±0,90	57,99±0,53
Глобуліни (г/л)	46,9±0,46	46,3±0,56	47,6±1,30	48,4±0,90	41,52±0,60
Сироваткове залізо (ммоль/л)	12,4±0,40	14,3±0,39*	11,5±0,55**	7,4±0,32***	16,96±0,45
Альб/Глоб коеф.	1,15±0,02	1,18±0,03	1,1±0,06	1,1±0,04	1,42±0,03

Примітки:

* - вірогідна різниця між віковими групами 1– 6 років та 7–11 років ($p < 0,01$); -1

** - вірогідна різниця між віковими групами 7–11 років та 12–16 років ($p < 0,01$).

Таблиця 2.

Показники білково-синтетичної функції печінки та вміст сироваткового заліза у дітей, хворих на гострий лейкоз, в залежності від клінічної форми (M ± m)

Показники	Всі хворі на ГЛ, n=78	ГЛЛ n=66	ГМЛ n=12	Здорові діти, n=40
Загальний білок (г/л)	59,9±0,88	61,2±0,94*	53,0±1,34	72,19±0,64
Альбуміни (г/л)	53,1±0,46	53,8±0,48*	49,1±0,76	57,99±0,53
Глобуліни (г/л)	46,9±0,46	46,2±0,48*	50,9±0,76	41,52±0,60
Сироваткове залізо (ммоль/л)	12,4±0,40	12,7±0,44	10,9±0,79	16,96±0,45
Альб/Глоб коеф.	1,15±0,02	1,18±0,02*	1,0±0,03	1,3±0,03

Примітка. * - різниця вірогідна між групами дітей, хворих на ГЛЛ та ГМЛ ($p < 0,05$).

Таблиця 3.

Показники білково-синтетичної функції печінки та вміст сироваткового заліза у дітей, хворих на гострий лімфобластний лейкоз, в залежності від FAB-типу (M ± m)

Показники	Всі хворі на ГЛЛ, n=66	L1 n=30	L1/L2 n=24	L2 n=10	Здорові діти, n=40
Загальний білок (г/л)	61,2±0,94	61,2±1,49	63,0±1,39	54,7±0,94*	72,19±0,64
Альбуміни (г/л)	53,8±0,48	54,2±0,64	53,7±0,79	52,3±1,67	57,99±0,53
Глобуліни (г/л)	46,2±0,48	45,8±0,64	46,3±0,79	47,7±1,67	41,52±0,60
Сироваткове залізо (ммоль/л)	12,7±0,45	13,7±0,62	12,0±0,79	12,3±1,02	16,96±0,45
Альб/Глоб коеф.	1,18±0,02	1,2±0,03	1,2±0,04	1,1±0,08	1,42±0,03

Примітка. * - різниця вірогідна між групами дітей, хворих на ГЛЛ L2 FAB тип та ГЛЛ L1/L2, L1 FAB типи (p<0,001).

Таблиця 4.

Показники білково-синтетичної функції печінки та вміст сироваткового заліза у дітей, хворих на гострий лімфобластний лейкоз, в залежності від коекспресії мієлоїдних антигенів (M ± m)

Показники	Всі хворі на ГЛЛ, n=66	MY- n=55	MY+ n=11	Здорові діти, n=40
Загальний білок (г/л)	61,2±0,94	62,5±1,02*	54,1±0,87	72,19±0,64
Альбуміни (г/л)	53,8±0,48	53,7±0,51	53,2±1,49	57,99±0,53
Глобуліни (г/л)	46,2±0,48	46,3±0,51	46,8±1,49	41,52±0,60
Сироваткове залізо (ммоль/л)	12,7±0,45	12,7±0,49	12,8±1,04	16,96±0,45
Альб/Глоб коеф.	1,18±0,02	1,18±0,03	1,2±0,07	1,3±0,03

Примітка. * - різниця вірогідна між групами дітей, хворими на ГЛЛ з коекспресією мієлоїдних антигенів та без коекспресії мієлоїдних антигенів (p<0,05).

кового заліза крові має відхилення від референтного інтервалу контролю.

Рівень загального білка крові у всіх дітей, хворих на ГМЛ та ГЛЛ L2 тип, був нижчий референтного інтервалу контролю (<66,0 г/л). Відхилення рівнів альбумінів та глобулінів від референтного інтервалу контролю спостерігалось у 28 (35,9%) дітей, хворих на ГЛ, переважно при ГМЛ 11 (91,6%) дітей та L2 FAB типі ГЛЛ 5 (50%) дітей.

Відхилення рівня сироваткового заліза від референтного інтервалу контролю спостерігається у 7 (58,3%)

дітей, хворих на ГМЛ, що на 12,8% більше, ніж при ГЛЛ. Кореляційний зв'язок між показниками синдрому холестазу та білково-синтетичної функції печінки є різнонаправленим: помірної сили позитивний між рівнем глобулінів та загальним (rxy=+0,448), прямим білірубіном (rxy=+0,441) і ЛФ (rxy=+0,486), сильний зворотний – між загальним білірубіном та загальним білком rxy=-0,63 (p=0,001), прямим білірубіном та загальним білком rxy=-0,692 (p=0,001), ЛФ та загальним білком rxy=-0,623 (p=0,001), ГГТ та загальним білком rxy=-0,605 (p=0,001); помірної сили зворотний зв'язок між

альбумінами та: загальним білірубінном $r_{xy} = -0,448$ ($p = 0,001$), прямим білірубінном $r_{xy} = -0,441$ ($p = 0,001$), ЛФ $r_{xy} = -0,486$ ($p = 0,001$) (табл. 5).

Взаємозв'язок між показниками білково-синтетичної функції печінки та синдрому цитолізу є різнонаправленим: помірний зворотний визначено між рівнем загального білка крові та АЛТ $r_{xy} = -0,566$ ($p = 0,001$) та АСТ $r_{xy} = -0,516$ ($p = 0,001$), слабкої сили зворотний зв'язок між рівнем альбумінів та АЛТ і АСТ (відповідно $r_{xy} = -0,207$ ($p = 0,069$) і $r_{xy} = -0,176$ ($p = 0,122$)), між рівнем глобулінів та АЛТ $r_{xy} = -0,207$ ($p = 0,069$) (табл. 6).

Висновки

Отже, у дітей, хворих на гострий

лейкоз, спостерігається порушення білково-синтетичної функції печінки, що проявляється зниженням рівня загального білка крові у всіх хворих на ГМЛ, у 71,8% хворих на ГЛЛ Т-асоційований, L2-FAB тип, з коекспресією мієлоїдних антигенів.

Виявлено вірогідне зменшення рівня загального білка крові на 13,7% у дітей, хворих на ГЛЛ L2 FAB тип, в порівнянні з дітьми, що хворі на L1/L2 тип та на 10,6% в порівнянні з аналогічним показником у дітей, хворих L1 FAB тип ГЛЛ.

Відмічено вірогідне зменшення на 13,4% рівня загального білка крові у дітей, хворих на ГЛЛ Т-лімфоїдно-асоційовану форму, в порівнянні з

Таблиця 5.

Взаємозв'язок між показниками синдрому холестазу та показниками білково-синтетичної функції печінки і вмісту сироваткового заліза у дітей, хворих на гострий лейкоз

Показники	Загальний білок (г/л)	Альбуміни (г/л)	Глобуліни (г/л)	Сироваткове залізо (ммоль/л)
Білірубін загальний (мкмоль/л)	-0,63 ($p = 0,001$)	-0,448 ($p = 0,001$)	+0,448 ($p = 0,001$)	-0,262 ($p = 0,021$)
Прямий білірубін (мкмоль/л)	-0,692 ($p = 0,001$)	-0,441 ($p = 0,001$)	+0,441 ($p = 0,001$)	-0,313 ($p = 0,005$)
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	-0,311 ($p = 0,006$)	-0,261 ($p = 0,021$)	+0,261 ($p = 0,028$)	-0,103 ($p = 0,37$)
Лужна фосфатаза (Од/л)	-0,623 ($p = 0,001$)	-0,486 ($p = 0,001$)	+0,486 ($p = 0,001$)	-0,058 ($p = 0,845$)
Гамаглутаматтрансфераза (Од/л)	-0,605 ($p = 0,001$)	-0,272 ($p = 0,016$)	+0,272 ($p = 0,01$)	-0,194 ($p = 0,089$)

Таблиця 6.

Взаємозв'язок між показниками білково-синтетичної функції печінки і вмісту сироваткового заліза та показниками синдрому цитолізу дітей, хворих на гострий лейкоз

Показники	ЛДГ (Од/л)	АЛТ (ммоль/год*л)	АСТ (ммоль/год*л)
Загальний білок (г/л)	-0,285 ($p = 0,011$)	-0,566 ($p = 0,001$)	-0,516 ($p = 0,001$)
Альбуміни (г/л)	+0,001 ($p = 0,996$)	-0,207 ($p = 0,069$)	-0,176 ($p = 0,122$)
Глобуліни (г/л)	-0,001 ($p = 0,996$)	-0,207 ($p = 0,069$)	+0,176 ($p = 0,122$)
Сироваткове залізо (ммоль/л)	+0,161 ($p = 0,16$)	-0,026 ($p = 0,822$)	-0,053 ($p = 0,003$)

дітьми, хворими на ГЛЛ В-лімфоїдно-асоційовану лінійну форму.

Рівень сироваткового заліза у дітей віком від 0 до 6 років на 19,6% вірогідно більший, ніж у групі дітей від 7 до 11 років, і на 48,3% в порівнянні з підлітками.

Встановлені кореляційні зв'язки між показниками синдрому холестазу

та показниками білково-синтетичної функції печінки, між показниками білково-синтетичної функції та активністю показників синдрому цитолізу.

Помірний зворотний зв'язок спостерігається також між активністю показників цитолізу та рівнем загального білка крові.

Література

1. Шипулин В.П., Губская Е.Ю. «Современные подходы к лечению заболеваний гепатобилиарной системы с применением препарата «урсохол». Метод. реком., Киев.-2005.
2. Лейшнер У. // Практическое руководство по заболеваниям жёлчных путей.-М: ГЭОТАР-МЭД.-2001.-264 с.
3. Поспелова Т.И., Лосева М.И, Агеева Т.А. и др.// Особенности поражения печени у больных гемобластозами в отдалённом периоде клиничко-гематологической ремиссии / Информ. бюллетень.-№2(9).-2000.
4. Афанасьева О.А., Одинец Ю.В.// Клиничко-функціональна характеристика серцево-сосудистой системы у детей с острыми лейкозами на фоне химиотерапии / Таврический медикобиологический вестник. Материалы III Всеукр. Научно-практ. конференц. (Актуальные вопросы детской кардиоревматологии).-2004.-т.7.-№3.-С.19.
5. Волошин М.А., Візир В.А. // Застосування тіотриазоліну в гастроентерології / Здоров'я України.-№21.- (178).-2007.-С.64-65.
6. Lindros K.D. // Zonation of cytochrome P-450 expressoin. Drug metabolism and toxicity in liver/ Gen Pharmacol.-2004.-28.- (2).-191-196.
7. Watkins M.D.// Role of cytochromes P-450 in drug metabolism and hepatotoxicity. Seminars in liver disease.-2002.-10(4).-235-250.

**ЧАСТОТА НОЗОГЕННОЇ РЕАКЦІЇ ЯК ПРЕДИКТОРА ВИНИКНЕННЯ
ДЕПРЕСІЇ У ХВОРИХ НА ХГС ПІД ЧАС ІФН-ТЕРАПІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ
ВІД ГЕНОТИПУ HCV**

О.Б. Ворожбит, О.О. Фільц

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: генотип HCV, нозогенія, депресія, хронічний гепатит С, ІФН-терапія.

**ЧАСТОТА НОЗОГЕННОЙ РЕАКЦИИ КАК ПРЕДИКТОРА ВОЗНИКНО-
ВЕНИЯ ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ С ХГС ВО ВРЕМЯ ИФН-ТЕРАПИИ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА HCV**

О.Б. Ворожбыт, А.О. Фильц

В статье рассматривается частота возникновения и клинических проявлений нозогенной реакции у больных на ХГС в зависимости от генотипа HCV, а также ее связь с депрессией, возникающей как осложнение интерферонотерапии, у больных с ХГС.

Ключевые слова: генотип HCV, нозогенія, депрессия, хронический гепатит С, интерферонотерапия.

**Frequency of nozogenic reaction as predictor of interferon induced depression at
patients with chronic hepatitis C depending of the genotype HCV**

О.В. Vorozhbyt, О.О. Filts

In the article, a frequency and clinic manifestations of nozogenic reaction, in patients with chronic hepatitis C depending on the genotype of HCV as well as its relation to depression arising as a complication of interferonotherapy are examined

Keywords: genotype HCV, nozogenic reaction, depression, chronic hepatitis C, interferonotherapy.

Вступ. Наведені в роботі дані є результатом продовження дослідження

нозогенної реакції як предиктора виникнення депресії у хворих на ХГС з 1b генотипом HCV під час ІФН-терапії (початок в журналі "Гепатологія", №2(8)

2010 р.) [1].

Генотипи і підтипи ВГС розподіляються по світу нерівномірно: генотипи 1-3 значно поширені по всьому світу. Підтип 1a переважає в Північній і Південній Америках, Європі і Австралії, а

також спостерігається в деяких частинах Азії. Генотип 2 зустрічається в більшості розвинених країн. В Європі найпоширеніший 1b генотип, тому наше перше повідомлення було присвячене вивченню нозогенної реакції у пацієнтів з 1b генотипом HCV. Результати деяких досліджень дають підстави вважати, що генотипи HCV можуть асоціюватися з різними шляхами передачі вірусу. Підтип 3a переважає серед наркоманів (вважається, що він був завезений до Північної Америки та в Сполучене Королівство разом з розповсюдженням героїну в 1960-х роках) [2, 3, 4].

Відомо, що генотип HCV суттєво впливає на клінічні особливості перебігу гострого та хронічного гепатиту С, прогнозування позитивної відповіді на лікування, тривалість інтерферонотерапії, дозування препаратів, схильність до утворення стеатозу. Враховуючи істотний вплив генотипу на різноманітні аспекти HCV інфекції логічним є припущення про існування зв'язку генотипів HCV з виникненням ряду ускладнень під час інтерферонотерапії, зокрема депресії [5, 6, 7, 8, 9]

Мета дослідження. Дослідити частоту виникнення нозогенної реакції та її клінічних проявів у хворих на ХГС в

залежності від генотипу HCV, а також проаналізувати її зв'язок з розвитком депресії під час проведення ІФН.

Матеріали та методи. Для досягнення даної мети у дослідження було включено 53 хворих на ХГС (1b генотип HCV), серед них 26 чол., 27 жін. віком від 17 до 62 рр., та 38 хворих на ХГС (з 2 та 3 генотипом HCV), серед них 21 чол., 17 жін. віком від 17 до 62 років, які отримували ПВТ. Діагноз ХГС був підтверджений згідно прийнятих критеріїв.

У дослідження включалися лише ті пацієнти, в яких у період з 8 по 12 тижень лікування пегільованим інтерфероном альфа 2b+рибавірин, було діагностовано депресивний епізод згідно критеріїв МКБ 10. У дослідження не включалися пацієнти, які мали супутню важку соматичну патологію, а також пацієнти з органічним ураженням головного мозку і психіатричною патологією. Всі хворі обстежені психопатологічно, за їх згодою проконсультовані психіатром.

Результати. У пацієнтів з 1b генотипом HCV спостерігалися депресивні симптоми легкого ступеню 23 (43,4%), середнього ступеню – 19 (35,8%) пацієнтів, важкого ступеню – 11 (20,8 %) пацієнтів (рис. 1).

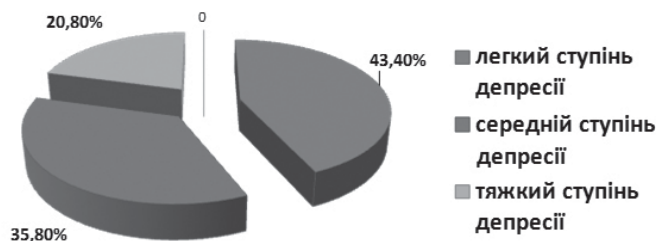


Рисунок 1. Розподіл хворих на ХГС з 1b генотипом HCV (n=53), що отримують ПВТ за ступенем важкості депресії.

У пацієнтів з 2 та 3 генотипом HCV суттєво відрізнявся за ступенем важкості депресії (рис. 2).

Нозогенна реакція, що сформувалася у відповідь на ХГС (як психотравмуючу подію), була діагностована у 83% (44 особи) із 53 пацієнтів з 1b генотипом HCV та у 91% з 2 та 3 генотипом HCV. Слід зазначити, що в обстежених хворих з обох груп спостерігалися усі основні синдроми нозогенії: невротичні, афективні, патохарактерологічні (табл. 1).

Невротичний синдром виявлено у 36,3% з 1b генотипом HCV та у 26,3% з 2 та 3 генотипом HCV. За клінічними симптомами він поділявся на гіпернозогнозичний варіант,

який проявлявся нав'язливими ідеями та істерикоіпохондрією. У даних хворих страхи і тривожні побоювання з приводу свого нездоров'я і неможливості повної соціальної реабілітації поєднувалися з загостреним самоспостереженням, гіпертрофованою оцінкою наслідків захворювання. Та гіпнозоологічний – коли пацієнти виявляли дисоціацію між проявами латентної соматизованої тривоги (тахікардія, тремтіння, пітливість) і демонстративно-зневажливим ставленням до лікування, проблем прогнозу і результату захворювання.

Афективні прояви (реактивні депресії, гіпоманії) – виявлені у 47,7% (21) з 1b генотипом HCV та у 57,9% з

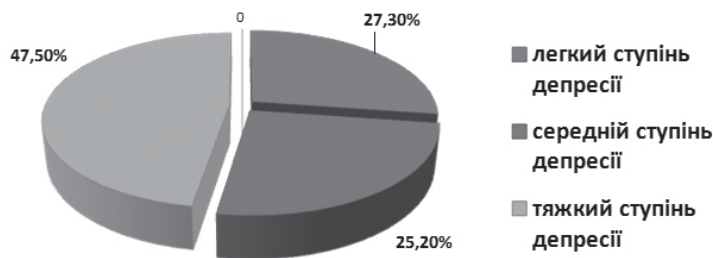


Рисунок 2. Розподіл хворих на ХГС з 2 та 3 генотипом HCV (n=38), що отримують ПВТ, за ступенем важкості депресії.

Таблиця 1

Частота виявлення основних нозогенних синдромів у хворих на ХГС з 1 В, 2 та 3 генотипами HCV

ОСНОВНІ ГРУПИ НОЗОГЕННИХ СИНДРОМІВ	ГЕНОТИП HCV	
	1 b n 53	2 та 3 n 38
НЕВРОТИЧНИЙ СИНДРОМ	36,3%	26,3%
Гіпернозогнозичний варіант	25 %	15,7%
Гіпнозогнозичний варіант	11,3%	10,6%
АФЕКТИВНІ ПРОЯВИ	47,7%	57,9%
Гіпернозогнозичний варіант	34%	34,2%
Гіпнозогнозичний варіант	11,3%	23,7%
ПАТОХАРАКТЕРОЛОГІЧНИЙ СИНДРОМ	15,9%	15,8%
Гіпернозогнозичний варіант	9,1%	10,5%
Гіпнозогнозичний варіант	6,8%	5,3%

2 та 3 генотипом HCV, також спостерігалися у двох варіантах: гіпернозогнозичний варіант маніфестував зниженим настроєм з тривогою і почуттям безнадійності, що поєднувався з астеною, зниженням фізичної активності, болями, іншими патологічними тілесними відчуттями, конверсійними розладами. Та гіпонозогнозичний варіант (синдром «ейфорійної псевдодеменції») характеризувався підвищеним настроєм з переважанням благодушності, неадекватно-оптимістичною оцінкою як справжнього стану, так і наслідків хвороби.

Патохарактерологічний синдром зустрічався у 15,9% (7) з 1b генотипом HCV та у 15,8 % з 2 та 3 генотипом HCV і представлений наступними варіантами перебігу: гіпернозогнозичним у вигляді надцінних ідей (іпохондрія здоров'я). У цьому випадку усвідомлення пацієнтом патологічних змін, які відбулися у діяльності організму, супроводжувалися не тривогою і страхом, а прагненням до подолання недуги з почуттям подиву і образи. І синдромом «патологічного заперечення хвороби», коли спостерігалася тенденція до мінімізації тяжкості проявів хронічного гепатиту: пацієнти заперечували не захворювання як таке, а лише ті його аспекти, які мають загрозливий сенс: зокрема, виключали можливість летального наслідку.

Не виявлено достовірної залежності частоти розвитку нозогенічної реакції від статі ні у групі хворих на ХГС з 1b генотипом HCV, ні у хворих на ХГС з 2 та 3 генотипом HCV, проте, слід зазначити, що у чоловіків здебільшого виявлялися тривожні побоювання з приводу свого нездоров'я і немож-

ливості повної соціальної реабілітації. Вони поєднувалися із посиленням самопостереженням, гіпертрофованою оцінкою наслідків захворювання, що загрожують їхньому здоров'ю, почуттям ворожості до всього світу, відчуженістю, дратівливістю. Тоді як у жінок обох груп переважали плаксивість, страхи, почуття безпорадності, знижений настрій з тривогою і почуттям безнадійності, що поєднувався з астеною, зниженням фізичної активності, болями, іншими патологічними тілесними відчуттями, конверсійними розладами.

У хворих на ХГС з 1b генотипом нозогенні прояви були присутні в 100% пацієнтів із важким ступенем депресії, і в 89,47% пацієнтів у групі із середнім ступенем депресії та в 39,1% з легким ступенем депресії. Аналогічні показники у хворих на ХГС з 2 та 3 генотипом становили відповідно 100%, 98,47%, 59,1%. Отже, наявність нозогенної реакції у хворих на ХГС можна розцінювати як один із предикторів виникнення депресії під час ПВТ у хворих з різними генотипами.

Окрім того, у 57% хворих на ХГС з 1b генотипом HCV та 78% хворих на ХГС з 2 та 3 генотипом HCV нозогенні прояви тривали більше двох тижнів і значно погіршували якість життя пацієнтів.

Висновки.

1. Генотип HCV виразно впливає на важкість депресії у хворих на ХГС. У пацієнтів з 2 та 3 генотипом, що отримували ПВТ, достовірно переважав важкий ступінь депресії (47,5%), у порівнянні з хворими на ХГС з 1b генотипом (20,8 %).

2. Нозогенна реакція, що сфор-

мувалася у відповідь на ХГС (як психотравмуючу подію), була виявлена у 83% (44 особи) із 53 хворих на ХГС з 1b генотипом HCV та у 95% з 2 та 3 генотипом HCV, у яких під час ПВТ розвинулася депресія.

3. В обстежених хворих спостерігалися усі основні групи синдромів нозології: невротичні – у 36,3% пацієнтів з 1b генотипом HCV та в 26,3% з 2-м та 3-м генотипом вірусу; афективні – у 47,7% та у 57,9% відповідно; патохарактерологічні – у 15,9% та в 15,8% обстежених відповідно.

4. Нозогенні прояви були наявні у 100% хворих на ХГС із важким ступенем депресії, незалежно від генотипу HCV; у хворих із середнім ступенем депресії частота нозогенних проявів становила 89,47% при 1b генотипі HCV та 98,47% серед пацієнтів з 2-м та 3-м генотипом вірусу; у разі легкої депресії частота нозогенії дорівнювала 39,1% та 59,1% відповідно.

5. У 57% хворих на ХГС з 1b генотип HCV та в 78% хворих на ХГС з 2 та 3 генотипом HCV нозогенні прояви тривали більше двох тижнів і значно погіршували якість життя пацієнтів.

Отже, підтвердження діагнозу ХГС для більшої частини пацієнтів з різними генотипами є сильним стресом, що призводить до виникнення нозогенної реакції, яка суттєво погіршує психоемоційний та фізичний стан пацієнта. Нозогенна реакція сформувалася у відповідь на ХГС у 83% хворих з 1b генотип HCV та у 95% з 2 та 3 генотипом HCV, у яких під час ПВТ розвинулася депресія. Отже, нозогенна реакція може вважатися одним із предикторів розвитку депресії під час проведення інтерферонотерапії у хворих на ХГС і критеріїв прогнозування її важкості. Важкість ступеня депресії під час ПВТ вірогідно корелювала з генотипом HCV і переважала у хворих на ХГС з 2 та 3 генотипом.

Література

1. Ворожбит О.Б., Фильц О.О. Нозогенічна реакція як предиктор виникнення депресії у хворих на ХГС (1b генотип HCV) під час ІФН-терапії // Гепатологія. — 2010. — №2(8). — с. 49-54
2. Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic Hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia // J. Hepatol., 2006.—44 (1).— P. 97-103.
3. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, et al. (June 2008). "Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection". Hepatology 47 (6): 1837–45
4. Scotto G. et al. Interferon-alpha (IFN alpha) daily dose versus IFN alpha plus ribavirin for-treatment-naive chronic hepatitis C patients Infected by genotype 1b // Bio Drugs.— 2003.— 17.— P.—281-286.
5. Gleason O.C., Yates W.R., Philipsen M.A. Major depressive disorder in hepatitis C: an open-label trial of escitalopram. Prim. Care Companion // J.Clin.Psychiatry. — 2005. — 7(5). — P. 225-230.
6. Hauser P, Khosla J, Aurora H. et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. // Mol. Psychiatry. — 2002. — №7. — P. 942-947.
7. Crone C, Gabriel M.G. Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risk, screening, diagnosis, treatment and interferon-based therapy complications. J Psych Pract 2003; 9: 93–110.
8. Raison C.L., Demetrasvili M., Capuron L., Miller A.H. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management // CNS Drugs.— 2005.—19 (2).— P. 105-123.
9. Смулевич А. Б., Дубницкая Э. Б., Фильц А. О., Морковкина И. В. К построению модели соматоформных расстройств // Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 1991. — № 12. — С. 100-103.

УДК: 616.36-001-089-06:617.55-001.31

**ХІРУРГІЧНІ АСПЕКТИ ПОШКОДЖЕНЬ ПЕЧІНКИ ПРИ ЗАКРИТІЙ
ПОЄДНАНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ТРАВМІ**

І.Р. Трутяк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: абдомінальна травма, травма печінки, операція.

**ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ
ЗАКРЫТОЙ СОЧЕТАННОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАВМЕ**

И.Р. Трутяк

С целью улучшения результатов лечения пострадавших с закрытой абдоминальной травмой и повреждениями печени применяли дифференцированную хирургическую тактику в зависимости от тяжести травмы и прогноза. Тяжесть и прогноз течения острого периода травматической болезни определяли по анатомо-функциональным показателям и многофакторном анализе. При “благоприятном” прогнозе операционные вмешательства выполняли в полном объеме, при “сомнительном” – в сокращенном объеме, а при “неблагоприятном” – поэтапно, в минимальном объеме. В сравнении из контрольной группой, применение дифференцированной хирургической тактики у пострадавших с закрытой абдоминальной травмой и повреждениями печени уменьшило летальность на 5,04% в первый час после травмы, на 9,11% – в первые сутки и снизило общую летальность на 9,45%.

Ключевые слова: абдоминальная травма, травма печени, операция.

Surgical aspects of hepatic injuries at blunt combined abdominal trauma

I.R. Trutyak

For improving of treatment results in patients with blunt combined abdominal trauma and hepatic injuries a differentiated surgical tactics depending on prognosis and trauma severity was applied. Severity and prognosis of acute period of traumatic disease were estimated by anatomical and functional characteristics and multifactorial analysis. At positive prognosis surgical treatment was performed in full range, at doubtful prognosis – in limited range, and at negative prognosis – staged minimal range of surgical intervention was applied. Application of differentiated surgical tactics depending on severity of trauma and at the basis of predictable prognosis of traumatic disease decreased mortality in patients with blunt combined abdominal trauma and hepatic injuries at the first hour after admission for 5,04 %, and at the first day - for 9,11% in comparison with control group, that accordingly decreased general mortality for 9,45%

Keywords: abdominal trauma, liver injury, surgery.

Вступ. Травматичні пошкодження печінки у 68,8% є компонентом поєднаної травми [1]. Якщо при ізольованих пошкодженнях печінки летальність становить від 2,8 до 46,7%, то при поєднаних – 80-84,6% [2, 3, 4, 5]. Лікування постраждалих із поєднаною травмою, компонентом якої є пошкодження паренхімних органів черевної порожнини – це один із найскладніших розділів хірургії пошкоджень. Такі пошкодження супроводжуються крововтратою, травматичним шоком і розвитком життєво-небезпечних ускладнень [6].

Матеріал і методи.

Під нашим спостереженням знаходилось 172 постраждалих із закритою поєднаною абдомінальною травмою (ЗПАТ), в яких була пошкоджена печінка. Співвідношення чоловіків і жінок становило 2,21: 1. В 91,32% були люди до 60 років, а питома вага постраждалих до 40 років становила 68,88%. За видом травматизму домінували дорожньо-транспортні пригоди – 55,61% і кататравма – 29,59%. Травма живота поєднувалась із черепно-мозковою травмою, із пошкодженнями грудної клітки, таза і кінцівок. Отже, були пошкоджені дві (33,67%), три (42,35%), чотири (21,94%) і п'ять (2,04%) анатоμο-функціональних ділянок (АФД). Пошкодження печінки серед інших пошкоджень органів черевної порожнини становили 43,88%. Травмованих із пошкодженням печінки I ступеня за шкалою AAST не було, II ступінь була у 30, III – у 70, IV – у 64 і V – у 8 постраждалих. Питома вага пошкоджень печінки III і IV ступеня за шкалою AAST була у 77,91% постраждалих. Всі пацієнти поступили у стані

травматичного шоку.

З метою покращення результатів лікування застосували диференційну хірургічну тактику залежно від важкості травми та передбачуваного прогнозу. Для оцінки важкості ЗПАТ та прогнозування перебігу гострого періоду травматичної хвороби ми застосували способи, які розпрацьовані колективом кафедри військової хірургії Української військово-медичної академії [7]. Вони ґрунтуються на клініко-лабораторних дослідженнях, показниках інтегральної реографії тіла за М.І. Тищенко [8] і важкості анатомічних пошкоджень при поєднаній травмі за шкалою PTS (Гановер). Це анатоμο-функціональний показник (АФП) і багатофакторний аналіз (БФА), за якими оцінювали прогноз перебігу гострого періоду травматичної хвороби: як “сприятливий” при АФП < 580 балів, БФА < 0,8 балів; як “сумнівний” – АФП 580-620 балів, БФА > 0,8 – < 1,0 бала і як “несприятливий” – АФП > 620 балів, БФА > 1,0 бала.

Групу порівняння склали 182 постраждалі із ЗПАТ і пошкодженнями печінки, яким не застосовувався диференційний підхід до вибору способу операції. Групи були рандомізовані за віком, за гендерними показниками, за кількістю пошкоджених АФД і за важкістю пошкодження.

Результати й обговорення.

Зміст диференційної хірургічної тактики полягав у тому, що обсяг, послідовність, пріоритет та терміни виконання операцій залежали від прогнозу наслідків і перебігу травматичної хвороби у постраждалих із ЗПАТ і пошкодженнями печінки.

При поступленні постраждалих із ЗПАТ і пошкодженнями печінки операційні втручання виконували в повному, скороченому або мінімальному обсязі. Повний обсяг операційних втручань складався із невідкладних, термінових і відтермінованих операцій. У повному обсязі в гострому періоді травматичної хвороби були проведені операційні втручання на органах черевної порожнини і інших АФД тільки у 17 постраждалих, в яких за АФП і БФА прогноз оцінили як “сприятливий”. Скорочений обсяг передбачав невідкладні і термінові операції у постраждалих із “сумнівним” прогнозом (126 пацієнтів). У постраждалих із “несприятливим” прогнозом виконували етапні операційні втручання, першим етапом яких були життєво невідкладні заходи для зупинки кровотечі за мінімальним обсягом і тривалістю (29 постраждалих).

Послідовність операційних втручань при поєднаній травмі полягала у виконанні операції в першу чергу на порожнині де тривала кровотеча. У наших пацієнтів із ЗПАТ і пошкодженням печінки основним операційним втручанням була лапаротомія. Масивною кровотечею і нестабільною гемодинамікою супроводжувались поширені розриви паренхіми печінки (IV і V ступінь за AAST). При конкуруючих пошкодженнях, тобто показаннях до лапаротомії і торакотомії, останні проводили послідовно.

Завданням невідкладної діагностики було виконання за максимально короткий час діагностичних заходів для відповіді на питання: де домінуюче джерело кровотечі – у черев-

ній чи грудній порожнині і на якій порожнині першочергово необхідно виконувати операцію. Слід наголосити, що у стані травматичного шоку симптоми подразнення очеревини не маніфестувались і для вирішення діагностичного питання виконували оглядову рентгенографію органів грудної клітки і таза, плевральну пункцію та лапароцентез паралельно із протишоковими заходами. Ці дослідження із врахуванням клінічної симптоматики дозволили вирішити питання хірургічної тактики. Пацієнтам зі стабільною гемодинамікою і “сприятливим” прогнозом проводили всебічне обстеження для уточнення діагнозу. Використання таких високо точних методів діагностики як комп’ютерна томографія і лапароскопія було обмежено важкістю стану постраждалих із ЗПАТ.

Особливістю абдомінальної операції було те, що інтраопераційна діагностика поєднувалась із невідкладними маніпуляціями – зупинка триваючої кровотечі. Відразу після лапаротомії першочерговою маніпуляцією було виявлення джерела і зупинка кровотечі. Ревізію черевної порожнини починали з ділянки, яка містила найбільше згортків крові, або з якої поступала кров. У 1,79% випадків, коли швидко встановити джерело кровотечі не вдалось, застосовували компресію черевної аорти. Пошкодження поруч розташованих кількох органів і судин трактували за М.К. Голобородько як „травматичний вузол”. Після виявлення „травматичного вузла” і місця кровотечі виконували гемостаз. Спочатку він був тимчасовим. При значних пошкодженнях печінки, ворітної вени і

печінкових артерій у 2,04% ефективним методом тимчасового гемостазу було накладання турнікета на гепатодуоденальну зв'язку (Pringle maneuver) протягом $12,1 \pm 3,2$ хвилини.

У 29 постраждалих із ЗПАТ і пошкодженням печінки прогноз оцінено як "несприятливий". Операційне втручання було реанімаційним і виконано поетапно згідно концепції контролю пошкоджень – „damage control”. Перший етап тривав від 10 до 20 хвилин і полягав у ревізії черевної порожнини, виявленні джерел кровотечі, тимчасовій зупинці кровотечі шляхом тампонування печінки і живота („abdominal packing” за Н. Stone), збиранні крові для реінфузії та швидкому закритті лапаротомної рани. Другим етапом стабілізували гомеостаз хворого в умовах реанімаційної палати, а третім – через 24-48 годин, після усунення дихально-циркуляторних розладів, виконували програмовану релапаротомію, видаляли тампони із черевної порожнини і у 17 пацієнтів зашили, а у 8 – виконали атипичну резекцію печінки. Ускладнення виникли у 2 постраждалих при надлишковому тампонуванні (overpacking) і у 2 – при недостатньому тампонуванні (underpacking) місця кровотечі. При надлишковому тампонуванні були труднощі при закритті черевної порожнини, а збільшення внутрішньочеревного тиску погіршило гемодинаміку внаслідок компресії нижньої порожнистої вени. Недостатня тампонада призвела до рецидиву кровотечі. У всіх цих випадках довелося повторно відкривати черевну порожнину і виконувати повторне тампонування місця кровотечі. Четверо

постраждалих померли після першого етапу операції від рефрактерних змін в організмі, пов'язаних з профузною крововтратою.

У пацієнтів зі стабільною гемодинамікою детальну ревізію черевної порожнини виконували ретельно і послідовно. Огляд печінки виконували візуально і пальпаторно, з одночасною евакуацією крові і згустків, спочатку без пересічення зв'язкового апарату. Попередній огляд дозволяв оцінити обсяг ушкоджень і визначити подальшу тактику. При необхідності детальної ревізії або маніпуляцій на діафрагмальній і задній поверхні печінки у 5,36% пересікли її зв'язковий апарат і мобілізували печінку. Спочатку перетинали між затискачами круглу зв'язку і печінку відводили вниз та вліво. Потім розсікали серпоподібну зв'язку на всьому протязі до коронарної зв'язки і близько до парієтальної очеревини. У 2,29% постраждалих для повної мобілізації лівої частки печінки пересікли ліву трикутну зв'язку. Для мобілізації правої частки печінки пересікали очеревину по її верхньому контуру, праву трикутну та вінцеві зв'язки.

Найчастішою операцією при пошкодженнях печінки було зашивання розривів гемостатичними швами (155 пацієнтів). Дифузну кровотечу із лінійних тріщин (при непошкоджених основних дольових та сегментарних судинах і жовчних протоках) зупиняли гемостатичними П-подібними або 8-подібними швами. Пошкоджені сегментарні судини і жовчні протоки ізольовано перев'язували. Розриви печінки зашивали на всю глибину, щоб не утворювались порожнини, які

є причинами абсцесів печінки і гемобілії. Якщо рану печінки не вдавалось повністю зашити, то дно її тампонували пасмом чепця, над яким накладали шви на краї рани (3 спостереження).

Показаннями до резекції печінки у 4,34% пацієнтів були розчавлення паренхіми і глибокі тріщини з відривом окремих фрагментів і пошкодженням дольових та сегментарних судин. Техніка операції полягала у видаленні нежиттездатних тканин печінки із пересіченням і перев'язкою судин та жовчних протоків, які проходили до пошкодженої ділянки. Видалення нежиттездатної паренхіми печінки виконували за Rachter – паренхіму “препарували” пальцями для попередження пошкодження судин, їх виділяли та ізольовано перев'язували. Порожнину, яка утворилася, заповнювали ділянкою чепця на живильній ніжці для зупинки капілярної кровотечі із ранових поверхонь печінки. У 2 пацієнтів виконали правобічну гемігепатектомію.

Клінічний приклад. Постраждалий С., 25 років, (історія хвороби №8492), поступив 07.12.2005 року у Львівську міську клінічну лікарню № 8 через одну годину після падіння з висоти четвертого поверху, у стані алкогольного сп'яніння (вміст алкоголю у крові – 1,22‰). Свідомість порушена, сонор, за шкалою ком Глазго 10 балів. Шкірні покриви, видимі слизові бліді, сухі. Пульс – 126 за одну хвилину. Тони серця приглушені. АТ – 60/40 мм.рт.ст. На ЕКГ – ритм синусовий, нормограма, ознаки гіпоксії міокарда. Над лівою легеню – везикулярне дихання, над правою – дихання значно послаблене, пальпаторно – крепітація в ділянці 6-8 ре-

бер по середній аксілярній лінії. Живіт напружений при пальпації, у відлогих місцях – притуплення. На рентгенограмі (виконана в умовах операційної) – переломи 6-8 ребер справа, правобічний середній гемоторакс.

Попередній діагноз: Закрита, вкрай важка, поєднана абдоміно-краніоторакальна травма. Закрита травма живота: пошкодження паренхімних органів, триваюча внутрішньочеревна кровотеча. Закрита черепно-мозкова травма: струс головного мозку. Закрита травма грудної клітки: переломи 6-8 ребер справа, правобічний середній гемопневмоторакс, забій правої легенеї. Травматичний шок III ступеня. Алкогольне сп'яніння. Важкість анатомічних пошкоджень за шкалою RTS=35 балів. АФП=628 балів, БФА=1,2 бала. Прогноз оцінено як несприятливий.

Хворому паралельно із проведенням протишокових заходів і передопераційною підготовкою за невідкладними показаннями виконано: торакоцентез, дренажування правої плевральної порожнини за Бюлау; лапароцентез (в черевній порожнині – кров). Верхня середина лапаротомія. В черевній порожнині 3,0 л крові. При ревізії виявлено розтрощену праву долю печінки із профузною кровотечею, заочеревинну правобічну ненаростаючу гематому. У зв'язку із критичним падінням артеріального тиску виконано тугу тампонаду печінки марльовими серветками, зібрано 2 л крові для реінфузії і лапаротомну рану закрито швами через всі шари черевної стінки (I етап “damage control”). Хворого переведено в реанімаційне відділення для інтенсивної терапії (II етап “damage control”). Після реін-

фузії крові, корекції гіпотермії та протишокової терапії гемодинаміка стабілізувалась і через 24 години прогноз оцінено як “сумнівний”. Хворого повторно взято в операційну. Програмована релапаротомія, видалено тампони, виконано атипovu резекцію правої долі печінки і дреновано черевну порожнину (III етап “damage control”).

Післяопераційний діагноз: Закрита, вкрай важка, поєднана абдоміно-краніо-торакальна травма. Закрита травма живота: пошкодження печінки V ступеня за AAST, гемоперитонеум, триваюча внутрішньочеревна кровотеча. Закрита черепно-мозкова травма: струс головного мозку. Закрита травма грудної клітки: переломи 6-8 ребер справа, правобічний середній гемопневмоторакс, забій правої легені. Травматичний шок III ступеня. Алкогольне сп'яніння.

Після операції постраждалий протягом 3 днів знаходився у відділенні інтенсивної терапії і реанімації, де йому проводили інтенсивну терапію і динамічний моніторинг. На четверту добу прогноз змінився на “сприятливий” і хворий переведений у хірургічне відділення, а на 18 день після поступлення виписаний із стаціонару в задовільному стані.

Таким чином, постраждалому із вкрай важкою поєднаною травмою і масивною крововтратою та “несприятливим” прогнозом при поступленні,

застосування етапного хірургічного лікування дозволило зберегти життя.

Пошкодження печінки були одним із основних джерел кровотечі і тому суттєво впливали на показники летальності. Загальна летальність у постраждалих із ЗПАТ становила 33,67%. Проте, у порівнянні із контрольною групою, застосування диференційної хірургічної тактики у постраждалих із ЗПАТ і пошкодженнями печінки, зменшило летальність на 5,04% в першу годину після поступлення, на 9,11% – в першу добу і зменшило загальну летальність на 9,45%.

Висновки

У структурі закритої поєднаної абдомінальної травми пошкодження печінки становлять 43,88%. Пошкодження печінки спричиняють масивну внутрішню кровотечу, що є основним чинником летальності травмованих в гострому періоді травматичної хвороби. Завданням невідкладної хірургічної допомоги пацієнтам із нестабільною гемодинамікою і “несприятливим” прогнозом є швидка діагностика джерела кровотечі і виконання етапного операційного втручання, метою якого є швидка зупинка кровотечі тимчасовим способом для попередження наглої смерті від крововтрати. Остаточна корекція пошкоджень повинна виконуватись після відновлення об'єму циркулюючої крові і стабілізації життєвих функцій організму.

Література

1. Сличко І.Й. Деякі питання лікувальної тактики при травматичних пошкодженнях печінки / І.Й. Сличко, Б.В. Доманський, І.О. Йосипенко // Укр. журнал екстрем. мед. ім. Г.О. Можаєва – 2003. – Т.4, № 2. – С. 58-60.
2. Причины летальности при травмах печени / Бородач В.А., Штофин С.Г., Бородач А.В., Челдаева Е.А. // Анналы хирургической гепатологии – 2003. – Т.8, №2 – С. 134.
3. Удербает Н.Н. Хирургічне лікування постраждалих з травматичними ушкодженнями печінки (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. докт. мед. наук: 14.01.03/ Дніпропетровська держ. мед. академія – Дніпропетровськ, 2007. – 36 с.
4. Хирургия травматических повреждений печени / С.А. Гешелин, А.А. Бабур, В.И. Гирля и др. // Матеріали XX з'їзду хірургів України – Тернопіль: Укрмедкнига. – 2002. – Т. 1. – С. 491-493.
5. Approach to the management of complex hepatic injuries / J.A. Asensio, D. Demetriades, S. Chahwan [et al.] // J. Trauma. – 2000. – Vol. 48, №1. – P. 66-69.
6. Особенности хирургической тактики “damage control” при тяжелой травме живота / Е.А. Войновский, П.И. Колтович, С.А. Курдо и др. // Хирургия. – 2007. – №11. – С. 55-58.
7. Денисенко В.Н. Оценка тяжести и прогноз травматического шока у пострадавших с сочетанной травмой / В.Н. Денисенко, В.В. Бурлука, С.А. Король, В.В. Бондаренко // Проблемы військової охорони здоров'я: Зб. наук. праць Укр. військ.-медичн. академії (за ред. проф. В.Я. Білого). – К., 2002. – Вип. 11. – С. 8-14.
8. Характеристика и клиническое применение интегральной реографии – нового метода измерения ударного объема / М.И. Тищенко, А.Д. Смирнов, Л.Н. Данилов и др. // Кардиология. – 1973. – №11. – С. 54–62.

РЕФЕРАТИ
ДОСЛІДЖЕНЬ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА 45-й КОНФЕРЕНЦІЇ
ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ З ВИВЧЕННЯ ПЕЧІНКИ

MONOCENTRIC PROSPECTIVE EVALUATION OF CHEMOEMBOLISATION (TACE) FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) SINCE THE DEVELOPMENT OF THE AASLD GUIDELINES

K. Aziz^{1*}, J. Auriol², C. Bureau¹, V. Lauwers-Cances³, F. Muscari⁴, N. Carrere⁴, F. Pey², G. Canevet², L. Buscail⁵, J.-P. Vinel¹, P. Ota², J.-M. Péron¹
1Service d'Hépatogastro-Entérologie, 2Service de Radiologie, 3CIC, 4Service de Chirurgie Digestive, 5Service de Gastro-entérologie et Nutrition, CHU Toulouse, Toulouse, France. *aziz.k@chu-toulouse.fr

МОНОЦЕНТРОВА ПРОСПЕКТИВНА ОЦІНКА ГЕМОЕМБОЛІЗАЦІЇ (TACE) ДЛЯ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ (ГЦК), ЗГІДНО АASLD РЕКОМЕНДАЦІЙ

Вступ: TACE є стандартом лікування для проміжної стадії ГЦК. Вона також використовується в якості неoad'ювантної терапії до початку лікувальних заходів. Метою даного дослідження було проспективно оцінити значення TACE для ГЦК.

Методи: У період з листопада 2005 року по грудень 2008 року, 453 пацієнти були направлені в наш центр і представлені нашому міждисциплінарного комітету. У 372 пацієнтів було діагностовано ГЦК у відповідності з рекомендованими AASLD критеріями. 72 хворі лікувалися TACE. 23 хворі лікувалися до трансплантації, резекції або RF. Відповідь пухлини оцінювалася за допомогою CTscan або MPT від 4 до 8 тижнів після кожної сесії. Графік лікування базувався на відповіді пухлини. OR оцінювався як некроз пухлини > 50%. Виживання оцінювали за методом Каплана-Мейера. При одержанні іншого лікування ГЦК, пацієнти були виключені з даного дослідження.

Результати: 72 пацієнти зазнали 125 TACE сесій. Середнє число TACE склало 1,7. Середній вік пацієнтів становив 65,2, 19% були старші 75. Головною причиною цирозу були алкоголь - 57% і ВГС - 26%. За Child-Pugh було виявлено А-в 72%, В - 25% і С в 3%. BCLC стадія пухлини була А в 25% (з неoad'ювантною груповою терапією), В в 38%, С у 33% (14 за частковим тромбозом портальної вени і 10 до зміни статусу performans), і D у 4%. Середнє виживання склало 24,8 місяців. 1 і 2 роки виживання становило відповідно 72 і 52%. OR спостерігалася в 59,7%. Відсутність OR спостерігалася у пацієнтів, яким необхідно понад 2 сесії. Одновимірний аналіз виявлених OR, CP шкалу, BCLC стадію, базовий рівень AFP, селективну емболізацію і відсутність післяемболізаційного синдрому в якості прогностичних факторів. Використання

багатовимірному аналізу, OR, AFP та стать були незалежними прогностичними змінними. Вік не був пов'язаний з поганим прогнозом. Небажані прояви III-IV рівня відзначені у 15 хворих, у тому числі, 2 смерті.

Висновок: У Франції ГЦК, (у хворих, які лікуються TACE) переважно пов'язана з алкогольним цирозом, середнє виживання становить 24,8 місяці. OR і базовий рівень AFP є незалежними прогностичними чинниками. Пацієнтів, які не досягають OR після 2 сесії TACE, необхідно оцінювати для призначення сорафенібу. Літній вік не є протипоказанням для TACE.

HEPATITIS E IN HAEMATOLOGY: A RISK OF SEVERE THROMBOCYTOPENIA IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS AND PROLONGED HEPATITIS IN PATIENTS WITH HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

E. Fourquet^{1*}, S. Tavitian², J.-M. Mansuy³, C. Bureau², A. Huynh², J.-P. Vinell¹, J. Izopet¹, C. Récher², J.-M. Péron¹ Service d'Hépatogastro-Entérologie, ²Service d'Hématologie, ³Laboratoire de Virologie, Hôpital Purpan, Toulouse, France. *elodiefourquet@hotmail.com

ГЕПАТИТ Е В ГЕМАТОЛОГІЇ: РИЗИК РОЗВИТКУ ВАЖКОЇ ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ В ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ ПАЦІЄНТІВ І ЗАТЯЖНИЙ ГЕПАТИТ У ХВОРИХ З ГЕМАТОЛОГІЧНИМИ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРАМИ

Вступ: хронічний гепатит Е в європейських пацієнтів з трансплантованими солідними органами недавно був описаний. Метою даної роботи було охарактеризувати розвиток цього захворювання у пацієнтів із імуносупресією, пов'язаною з гематологічними злоякісними новоутворами (група 1). Ми також описуємо 3-х імунокompетентних пацієнтів з тяжкою тромбоцитопенією (група 2).

Пацієнти та методи: З листопада 2003 по листопад 2008 року всі пацієнти гематологічного відділення із зміненими печінковими тестами невідомого походження були обстежені на HEV. HEV був підтверджений виявленням вірусної РНК в сироватці крові та / або фекаліях за допомогою ПЛР у шести пацієнтів (група 1). Протягом того ж часу, три імунокompетентних пацієнти були госпіталізовані з важкою тромбоцитопенією (<13 г/л), пов'язаною з HEV (група 2). IgG до HEV були виявлені методом імуноферментного аналізу. Результати: Група 1: Один пацієнт мав ALC лімфому, у 2 була гостра мієлоїдна лейкемія (AML), ще у 2 - Mantle cell lymphoma (MCL), і один - множинну мієлому. Вік становив ±46,5 років (32-65). Всі пацієнти, крім одного (з лімфою), отримували специфічну терапію на момент встановлення діагнозу HEV.

Тільки в одного пацієнта була жовтяниця. У всіх пацієнтів значно підвищені трансамінази [ALT 672 UI / L (261-4273)]. IgG до HEV були виявлені тільки в 2 із 6 пацієнтів. HEV віремія залишалася позитивною протягом 6 місяців в 3 із 5 у контрольні дні (186, 270, 360 днів).

Група 2. Пацієнти цієї групи не мали основного гематологічного захворювання (вік: 20, 52, 61 років). Наймолодший пацієнт мав пурпуру і отримував терапію кортикостероїдами. У всіх пацієнтів виявлено підвищений вміст печінкових ферментів (184 ALT, 902, 1598). У всіх пацієнтів вміст тромбоцитів нормалізувався протягом 12 днів, і гепатит завершився. Жоден з пацієнтів не виїздив за межі Франції протягом 6 місяців перед початком гострого гепатиту Е. Всі пацієнти жили на південному заході Франції.

Всі штами мали генотип 3, підтип 3F. Штами у 2 пацієнтів з групи 1, були дуже тісно споріднені між собою. Так як ці пацієнти з географічно різних регіонів і контактували лише в палаті гематологічного відділення, то це підтверджує внутрішньолікарняну передачу гепатиту Е.

Висновок: І гострий і пролонгований гепатит Е може ускладнити клінічний перебіг у пацієнтів з гематологічними захворюваннями. Передача від пацієнта до пацієнта підтверджена. Подібно до інших вірусів, HEV може викликати важку тромбоцитопенію в імунокомпетентних пацієнтів.

THE PREVALENCE OF HEPATITIS E VIRUS (HEV) IN 8 SPECIES OF ANIMALS IN BEIJING SUBURBS: EVIDENCE OF ZOONOTIC TRANSMISSION BETWEEN HUMAN AND SWINE

J. Geng*, L. Wang, H. Zhuang, X. Wang Microbiology, Peking University Health Science Center, Beijing, China. *gengjiabao666@126.com

ПОШИРЕНІСТЬ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ Е (HEV) У 8 ВИДІВ ТВАРИН У ПЕРЕДМІСТІ ПЕКІНА: ПІДТВЕРДЖЕННЯ ЗООНОЗНОЇ ПЕРЕДАЧІ МІЖ ЛЮДИНОЮ І СВИНЕЮ

Передумови/цілі: anti-HEV були виявлені у багатьох тварин і тому HEV вважається зооозом. Це дослідження було розроблено для вивчення поширеності anti-HEV у 8 видів тварин у Пекіні і проведення філогенетичного аналізу повного геному bjsw1 ізоляту.

Метод: Було зібрано 2152 зразки сироватки і 111 екскрементів від молодих свиней, anti-HEV були виявлені методом подвійного антиген-сендвіч аналізу. В зразках фекалій було виявлено HEV РНК, фрагменти свинячого HEV ізоляту, що перекриваються bjsw1 і 5' і 3'ends вірусного геному були ампліфіковані reverse transcription-nested PCR та швидкою ампліфікацією залишків сДНК відповідно. Продукти ПЛР клонували і секвестували. Повний ге-

ном довжиною bjsw1 був проаналізований філогенетично.

Результати: позитивний відсоток anti-HEV в зразках сироватки свиней, великої рогатої худоби, коней, ослів, овець, собак, качок і курей відповідно становив 80,43% (481/598), 15,02% (52/346), 14,29% (40/280), 0 (0/26), 9,88% (33/334), 0 (0/21), 3,03% (7/231) і 2,53% (8/316). 74 із 111 (66,67%) свиней були позитивними на HEV РНК, одним з позитивних зразків був bjsw1.

Геном bjsw1 складався з 7248 нуклеотидів, за винятком poly (A) хвоста, містив 3 відкритих рамки зчитування (ORFs), 3 ORFs кодування 1707, 671, 112 амінокислот відповідно. Повна геномна послідовність bjsw1 загальною подібна з генотипом 1-3 HEV на 72,7% -75,5%, але з ідентичністю 83,7% -91,6% серед генотип 4 HEV ізолятів. Bjsw1 показали найбільшу схожість (91,6%) з людським ізолятом T1, яка була відібрана з тієї ж області що й bjsw1, серед повнометражних послідовностей HEV опублікованих в GenBank. Філогенетичне дерево показало, що bjsw1 належить до генотипу 4 і кластерований разом з T1 у гілку HEV 4D підтипу.

Висновок: HEV-інфекція була виявлена в свиней, великої рогатої худоби, коней, овець, качок і курей в Пекіні. Позитивний відсоток anti-HEV був найвищим у свиней. Свинячий HEV bjsw1 був тісно генетично і філогенетично пов'язаний зі штамом людини T1 і це надає молекулярно біологічне підтвердження того, що гепатит E є зоонозом.

ANXIETY AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS

C. Weiler-Normann^{1*}, I. Wahl², C. Wiegard¹, C. Glaubke¹, A.W. Lohse¹, M. Rose², C. Schramm¹ I. Department of Medicine, 2Clinic for Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. *cweiler@uke.de

ТРИВОГА І ДЕПРЕСІЯ У ХВОРИХ З АВТОІМУННИМ ГЕПАТИТОМ

Вступ: Пацієнти з автоімунним гепатитом (АІГ), є більш проблемними, ніж можна було б очікувати відносно їх соматичного стану. Однак, існує лише невеликий емпіричний доказ для потенційної коморбідності психічних розладів у хворих з АІГ.

Мета нашого дослідження полягала в оцінці виникнення генералізованого тривожного розладу і депресії в пацієнтів з АІГ

Методи: В період між квітнем 2008 і липнем 2009, пацієнтам з діагнозом АІГ, які знаходилися в нашій спеціалізованій клініці, було запропоновано відповісти на запитання з опитувальника Patient Health Questionnaire, в тому числі модуля для визначення депресії (PHQ-9) і генералізованих три-

возних розладів (GAD-7). Adhoc анкета використовувалася для оцінки конкретних аспектів захворювання. Клінічні дані були взяті з медичних карт пацієнтів.

Результати: 114 пацієнтів з підтвердженим АІГ прийняли участь у дослідженні, 83% всіх включених хворих АІГ під час набору мали вік 50 ± 18 та 71% з них становили жінки.

Пацієнти з АІГ мали значно вищі показники депресії (PHQ-9: $6,2 \pm 5,7$, DSM-IV; масштаб 0-27), ніж аналогічні показники серед німецької популяції населення в цілому ($N = 5096$, $3,6 \pm 4,1$).

Крім того, вони мали значно вищий рівень тривожності (GAD-7: $4,3 \pm 4,6$ (масштаб 0-21), ніж серед німецького населення в цілому ($N = 5096$; $2,9 \pm 3,4$).

34,5% учасників мали страх, що цироз печінки буде переважати і 24,5% боялися стигматизації з приводу алкоголізму. За нашими результатами, 11,2% мали помірні або важкі симптоми тривожності (GAD-7 > 10), а 9,7%, відповідали критеріям депресивного розладу (PHQ-9). Цироз печінки, біохімічна активність захворювання (в тому числі підвищений рівень ALT, гамаглобулінів, IgG) чи рівень лейкоцитів в якості маркерів запалення були непов'язані з тяжкістю психологічних симптомів.

Висновки: наші результати вперше показують, що АІГ пов'язаний із значним переважанням ментальних порушень, включаючи тривогу (неспокої), і депресію, порівняно із популяцією. Супутні ментальні порушення потребують нашої уваги для того, щоб покращити лікування пацієнтів з АІГ.