

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

Благодійний фонд «Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна»
Charitable foundation “S.P. Botkin antihepatitis centre”

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

ГЕПАТОЛОГІЯ GERATOLOGIA

№ 4 (26), 2014

*Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах даних:
РИНЦ (Російський науковий індекс цитування), Index Copernicus (7.85)*

*Journal indexed in scientometric international databases:
RSCI (Russian Science Citator Index), Index Copernicus (7.85)*

Львів – 2014
Lviv – 2014

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)
О.А. Голубовська (Київ)
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)
І.М. Шевчук (Івано-Франківськ)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

М.А. Андрейчин (Тернопіль)
І.А. Боброва (Київ)
К.І. Бодня (Харків)
Н.О. Виноград (Львів)
Н.Б. Губергриц (Донецьк)
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ)
Г.М. Дубинська (Полтава)
І.Л. Кляритська (Сімферополь)
Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)
Ю.І. Мазур (Львів)
В.П. Малий (Харків)
М.І. Михайлов (Москва, Росія)
М.С. Регеда (Львів)
К.Л. Сервецький (Одеса)
С.І. Ткачук (Львів)
С.М. Федоренко (Львів)
С.В. Федорченко (Київ)
Н.В. Харченко (Київ)
В.В. Чоп'як (Львів)

Рекомендовано до видання Вченою радою
ЛНМУ імені Данила Галицького
(протокол №11-ВР від 17.12.2014 р.)
Здано на складання 22.12.14.
Підписано до друку 25.12.14.
Папір офсетний. Друк офсетний.
Наклад 500 прим.

Заснований у 2008 р.

Виходить щоквартально.

ISSN 2070-8904

Розповсюдження журналу через редакцію.

Свідцтво про державну реєстрацію

Серія КВ № І3915-2888Р


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

Засновники і видавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Благодійний фонд «Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна».

Адреса редакції:

Кафедра інфекційних хвороб ЛНМУ імені Д. Галицького,
м. Львів, 79010, вул. Пекарська, 54.
тел./факс: (032) 276-92-20
e-mail: hepatology@i.ua
www.hepatology.org.ua
 [facebook.com/Gepatologia](https://www.facebook.com/Gepatologia)
Зав. редакцією А.М. Задорожний

Друк:

ФОП М.П. Осифляк

e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Літературний редактор:

Ольга Дорошенко

Технічний редактор:

Тарас Захарків

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.

EDITOR-IN-CHIEF

B.A. Herasun

EDITORIAL BOARD

V.I. Vdovychenko (Lviv)

Zh.I. Vozianova (Kyiv)

O.B. Vorozhbyt (executive secretary, Lviv)

I.S. Haidash (Luhansk)

O.A. Holubovska (Kyiv)

R.Yu. Hrytsko (Lviv)

B.S. Zimenkovskiy (Lviv)

O.M. Zinchuk (Lviv)

V.V. Koldunov (Dnipropetrovsk)

V.F. Marievskiy (Kyiv)

H.A. Martynjuk (Rivne)

L.V. Moroz (Vinnytsya)

A.I. Mostjuk (Lviv)

Ye. V. Nikitin (Odessa)

Ye.Ya. Sklyarov (Lviv)

I.M. Shevchuk (Ivano-Frankivsk)

EDITORIAL COUNCIL

M.A. Andreichyn (Ternopil)

I.A. Bobrova (Kyiv)

K.I. Bodnya (Kharkiv)

N.O. Vynograd (Lviv)

N. B. Huberhrits (Donetsk)

B.M. Dykyi (Ivano-Frankivsk)

H.M. Dubynska (Poltava)

I.L. Klyarytska (Simferopol)

T.N. Lopatkina (Moscow, Russia)

Yu.I. Mazur (Lviv)

V.P. Malyi (Kharkiv)

M.I. Myhailov (Moscow, Russia)

M.S. Reheda (Lviv)

K.L. Servetskyi (Odessa)

S.I. Tkachuk (Lviv)

S.M. Fedorenko (Lviv)

S.V. Fedorchenko (Kyiv)

N.V. Harchenko (Kyiv)

V.V. Chopyak (Lviv)

Recommended for publication by Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Offset paper. Offset printing.

Number of copies printed 500.

Founded in 2008.

Quarterly edition.

ISSN 2070-8904

Distribution of the journal at editorial office.

Certificate of state registration

Series KB № 13915-2888P

According to decree of Higher Attestation Commission of Ukraine from 26 May 2010 №1-05/4 journal "Gepatologia" was included into the list of professional editions in Ukraine, where results of dissertation research for obtaining degrees of Doctor and Candidate in Medicine can be published.

Founders and editor:

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Charitable foundation "Antihepatitis Centre named after S.P. Botkin"


Address of editorial office:

Department of infectious diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Lviv city, 79010, 54 Pekarska Street

Tel/fax: (032) 276-92-20

e-mail: hepatology@i.ua

www.hepatology.org.ua

 facebook.com/Gepatologia

Director of editorial office

A.M. Zadorozhnyi

Print:

Physical Enterprise M.P. Osyflyak

e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Copy editor:

Olga Doroshenko

Technical editor:

Taras Zaharkiv

Materials are published in Ukrainian and Russian languages.

Manuscript is reviewed.

Editorial board may edit materials submitted.

Authors and advertisers are responsible for accuracy of information and advertisements submitted.

Reprinting is allowed with compulsory reference to the journal.

ЗМІСТ

Огляди та лекції

І.Б. Жакун

Вплив *Helicobacter pylori* на стан та функцію гепатобіліарної системи 6

В.А. Скибчик

Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасні підходи до лікування 20

Оригінальні дослідження

Н.В. Верба, К.Л. Сервецький, Т.В. Чабан, Є.В. Нікітін

Показники тромбоцитарної ланки гемостазу та перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний гепатит С 27

В.М. Козько, К.В. Юрко, Г.О. Соломенник

Стан показників ліпідного обміну у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і коінфекцію ВІЛ/ХГС 33

Н.О. Жураковська

Роль процесів перекисного окислення ліпідів у механізмах ураження печінки при інфекційному мононуклеозі 40

О.Б. Ворожбит

Дослідження демографічних та соціальних предикторів розвитку депресії у хворих на хронічний гепатит С (2 та 3 генотип HCV) (Повідомлення друге) 46

На допомогу практикуючому лікарю

М.Б. Щербиніна, С.І. Кожан

Пацієнт з множинними біліарними гамартомами 54

Г.О. Литвин

Ураження печінки при гострому лейкозі 58

Н.М. Прикуда, Р.Ю. Грицко, А.М. Задорожний

Проблема виявлення хворих на гепатит Е в неендемичних регіонах 62

CONTENTS

Actual problem

B. Zhakun

The influence of helicobacter pylori infection on the structure and function of the hepatobiliary system 6

V.A. Skybchyk

Nonalcoholic fatty liver disease: modern treatment approaches 20

Original researches

N.V. Verba, K.L. Servetsky, T.V. Chaban, E.V. Nikitin

Indices of platelet hemostasis and lipid peroxidation in patients with chronic hepatitis C 28

V.M. Kozko, K.V. Iurko, G.O. Solomennyk

The state of lipid metabolism indices in HIV-infected persons, patients with chronic hepatitis C and coinfection HIV/HCV 33

N.O. Zhurakovskaya

The role of lipid peroxidation processes in mechanisms of liver affection in infectious mononucleosis 41

O.B. Vorozhbyt

Research of demographic and social predictors of depression in patients with chronic hepatitis C (2 and 3) genotype HCV 47

To help practitioner

M. Shcherbynina, S. Kozhan

Patient with multiple biliary hamartomas 54

G.O. Lytvyn

Liver disorder in acute leukaemia. 58

N.M. Prykuda, R.Y. Hrytsko, A.M. Zadorozhnyy

The problem of detecting hepatitis E in the non-endemic regions 62

УДК: 616.36/.366:579.83/.84

ВПЛИВ *HELICOBACTER PYLORI* НА СТАН ТА ФУНКЦІЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

І.Б. Жакун

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, гепатобіліарна система, жовчовивідні шляхи, білірубін.

ВЛИЯНИЕ *HELICOBACTER PYLORI* НА СОСТОЯНИЕ И ФУНКЦИЮ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

И.Б. Жакун

В обзоре научных исследований систематизируются механизмы влияния *Helicobacter pylori* (HP) на гепатобилиарную систему. У пациентов с HP-ассоциированной гастродуоденальной патологией содержание билирубина крови часто изменяется во время обострения болезни. Причинами холестаза являются дуоденостаз, нарушения нейроэндокринной функции желудка и кишечника, непосредственное влияние HP на слизистую оболочку желчевыводящих путей и желчного пузыря с инициацией воспалительного процесса, камнеобразования, а также неправильно проводимая эрадикационная терапия. Факт наличия HP в желчи и гепатобилиарной системе человека был доказан многими исследователями. В обзоре представлены результаты исследований разных авторов, которые свидетельствуют о значительной роли HP в развитии заболеваний гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гепатобилиарная система, желчевыводящие пути, билирубин.

THE INFLUENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION ON THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM

B. Zhakun

The article presents a review of the research, devoted to the problem of blood bilirubin level changes in patients with *Helicobacter pylori* (HP) associated with gastroduodenal diseases. These changes may be due to secondary cholestasis caused by mal-

function of the duodenum, duodenostasis, neuroendocrine disorders of the stomach and intestines, the influence of HP infection as a damaging factor to the mucous membrane of the biliary tract and the gallbladder with the initiation of the inflammatory process, stone formation, or incorrectly administered eradication therapy. The fact of the presence of *Helicobacter pylori* in the human bile and hepatobiliary system was proved by many researchers, who tend to associate it with the initiation of various pathological conditions of the gallbladder and biliary tract. Many research results suggested an important role of different types of HP in the development of hepatobiliary diseases, the main factors of its virulence and ability to survive in such an aggressive environment as bile. It has been shown that the blood bilirubin level may be an indicator of the presence of concomitant or comorbid hepatobiliary disease, severity of the cholestasis or inflammatory process in the duodenum. Both measurement of blood bilirubin levels and assessment of the prevalence of HP infection in patients with hepatobiliary diseases may be useful in determination of indications for eradication therapy.

Key words: *Helicobacter pylori*, hepatobiliary system, bile ducts, bilirubin level.

Відкриття інфекційної природи запалення та виразкування слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки стало поштовхом для досліджень, які вивчали роль *Helicobacter pylori* (HP) у розвитку локального запалення, вплив бактерій на процеси системного запалення, а також позашлункові прояви HP-інфекції. На сьогоднішній день багато дослідників розглядають HP як фактор, який асоціюється з екстрагастродуоденальними проявами: гематологічні хвороби (тромбоцитопенія, анемія), захворювання шкіри, порушення росту у дітей, ожиріння, жирова хвороба печінки; хвороби жовчовивідних шляхів, тощо [1; 2]. Першим було припущення про роль HP у виникненні захворювань гепатобіліарної системи тварин [3]. Надалі окремі штами HP були ви-

явлені в жовчі людини, що викликало сумнів, чи насправді ці мікроорганізми можуть колонізувати жовчовивідні шляхи та викликати гепатобіліарні хвороби в людей. Насьогодні виявлено понад 25 штамів бактерій роду *Helicobacter*, а також доведена їх роль як збудника хвороб шлунка, кишківника, а також печінки у людини та ссавців [4]. Хоча донедавна HP розглядався як патоген, що асоціювався лише з ураженням шлунка, недавні дослідження довели присутність різних його видів в гепатобіліарній системі [5,6,7]. Найбільш причетними до виникнення гепатобіліарних хвороб є *H. pylori*, *H. rodentium*, *Flexispira rappini* та *H. pullorum* [3]. Здатність HP викликати патологічні ефекти не лише в клітинах епітелію шлунка та дванадцятипалої кишки на даний час продовжує вивчатись [8].

Вміст білірубину крові є важливим показником, який характеризує

функцію печінки, органів гастродуоденальної зони, пігментний обмін та стан жовчовидільної системи, тому він може вважатися одним з критеріїв стану та функціонування гепатобілярної системи. Раніше було зауважено, що рівень загального білірубину крові у пацієнтів із НР-асоційованими хворобами шлунка та дванадцятипалої кишки, після проведеного лікування змінювався [9, 10]. Привернуло увагу істотне зниження (на 37 %) його вмісту в загальній групі пацієнтів після проведеної ерадикації НР. Про подібні зміни також повідомляють М.Н. Рустамов та Л.Б. Лазебник (2012), які стверджують, що ерадикація НР призводить до достовірного зниження вмісту білірубину, АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, холестерину та тригліцеридів сироватки крові. Автори зазначають, що запропонована схема ерадикації із застосуванням інгібіторів протонної помпи в стандартній дозі та пробіотиків чинить гепатопротекторну дію та показана пацієнтам з виразкою дванадцятипалої кишки у поєднанні з патологією гепатобілярної системи та кишківника [11].

Очевидно, зміни вмісту білірубину крові у пацієнтів з гастродуоденальною патологією, зокрема з НР-асоційованою, виникають внаслідок холестазу та порушень виділення жовчі, причиною яких є вторинне ураження жовчного міхура та жовчовивідних шляхів. Є припущення, що основними причинами зменшення рівня білірубину після лікування НР-асоційованої гастродуоденальної патології, можуть бути відновлення

моторної та секреторної функції дванадцятипалої кишки з покращенням пасажу жовчі після ліквідації запального процесу, а також нормалізація функції жовчовивідних шляхів.

Основними факторами, які відіграють значну роль у виникненні холестазу як прояву вторинної гепатобілярної дисфункції; безпосередньої дії на структуру та функціонування жовчовивідних шляхів та, відповідно, концентрацію білірубину крові у хворих з гастродуоденальною патологією, за даними літератури, можна вважати наступні:

1. Порушення моторної та секреторної функції дванадцятипалої кишки та шлунка внаслідок запальних процесів.
2. Вторинна гіпотонічна гіпокінезія жовчовивідних шляхів.
3. Безпосередній пошкоджуючий вплив НР на слизову оболонку гепатобілярної системи.
4. Вплив НР на утворення жовчних каменів.
5. Можливі побічні наслідки ерадикаційної терапії НР-інфекції.
6. Імунний компонент.

Порушення моторної та секреторної функції шлунка та дванадцятипалої кишки внаслідок запальних процесів і холестазу, а також виникнення вторинної асимптоматичної гіпотонічної гіпокінезії жовчовивідних шляхів спричинені тісним їх анатомічним та функціональним зв'язком [12, 13, 14]. Автори звертають увагу на спільність іннервації гладких м'язів та слизового шару кишківника та жовчовивідних шляхів, що може по-

яснити поєднаність ураження, а також спільні ланки нейроендокринної регуляції. Наприклад, ураження жовчного міхура та жовчовивідних протоків при гастродуоденітах та пептичній виразці шлунка може наступати опосередковано внаслідок порушення синтезу холецистокініну, порушення секреторної функції слизової дванадцятипалої кишки [15]. Окрім того, запальний набряк слизової оболонки, деформація дванадцятипалої кишки може спричинити функціональні чи органічні порушення діяльності системи сфінктерів, зокрема сфінктеру Одді; ослаблення м'язових компенсаторних механізмів жовчовивідних протоків, що може призвести до гіпотонічного розладу жовчовиділення [15, 16]. Мазурін А.В., Попов В.Г. та співавт., 1981, пов'язують зміни функції сфінктера Одді з градієнтом тиску в біліарній системі та дванадцятипалій кишці, що погіршує пасаж жовчі. У групі хворих з гастродуоденальною патологією дослідники спостерігали дуоденостаз та підвищення інтрадуоденального тиску, яке може викликати не лише холестаз; а й при надмірному його підвищенні та недостатності сфінктеру Одді – рефлюкс дуоденального вмісту у біліарну систему. Автори вказують, що порушення жовчовиділення при гастродуоденальній патології характеризується холестазом та зниженням пасажу жовчі по печінкових та позапечінкових жовчовивідних шляхах, а також порушенням концентраційної здатності жовчного міхура [15]. Іванчо Е.С., 1982, зазначає, що порушення моторики жовчо-

виділення, як правило, супроводжують загострення виразкової хвороби та є найбільш вираженими при локалізації виразки у ділянці дванадцятипалої кишки. Автор вказує, що дана локалізація виразки характеризується дуоденостазом та гіперсекрецією дуоденального соку, а також деяким зниженням рН міхурової жовчі. Діагностоване збільшення об'єму міхурової жовчі пояснюється гіпомоторною дискінезією жовчного міхура [12]. За даними Рейнгардт Б.К., Співак А.М., 1984, вторинні порушення гепатобіліарної системи на початкових стадіях гастродуоденальних уражень носять функціональний характер і не завжди є симптоматично окресленими [16]. Doğan Z., Filik L., Ergül B. et al., 2013, дослідили, що у НР-позитивних осіб печінково-селезінкове співвідношення (liver-to-spleen ratio) було значно нижчим порівняно з контрольною групою. Таким чином, воно може слугувати важливим фактором патогенезу хвороб гепатобіліарної зони [2]. Ряд авторів вказали на взаємозв'язок між інтенсивністю НР-інфекції та порушеннями жовчовиділення, функціонуванням жовчного міхура та проток [3, 13, 18, 19, 20]. Зокрема, дослідники Кліманська Н.В. та Орловський В.Ф., 1998, повідомили про те, що в 86,3 % хворих на виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з дискінезією жовчовивідних шляхів виявляли НР-інфікованість. Ступінь ураження слизової оболонки дванадцятипалої кишки корелював з вираженістю розладів функціонування гепатобіліарної системи. При більш вираженому ура-

женні у хворих розвивалась дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпокінетичним типом [13].

Отже, ступінь вираженості запального процесу, виразкування в дванадцятипалій кишці може бути пов'язаний із ступенем вторинного порушення діяльності жовчного міхура та протоків. Патологічні механізми: зниження рівня рН міхурової жовчі; дуоденостаз; зростання тиску в дванадцятипалій кишці; холестаз та зниження скоротливої здатності м'язового шару жовчного міхура можуть сприяти потраплянню НР у жовчні протоки і жовчний міхур, а також виживанню його у такому агресивному середовищі, як жовч.

Цікавими виявилися результати досліджень, які свідчать про можливий прямий патологічний вплив НР, як інфекційного агента, на слизову оболонку жовчного міхура та жовчовивідних шляхів. Проведені дослідження з виділення штамів *Helicobacter* з різних органів людського тіла. Присутність ДНК *Helicobacter pylori* в жовчі пацієнтів з гепатобіліарними хворобами стало предметом вивчення після того, як попередні дослідження підтвердили асоціацію НР із зростанням частоти гепатобіліарних хвороб [21].

Мікроорганізми, схожі на НР, вперше були виявлені в 1996 році в слизовій оболонці видаленого жовчного міхура пацієнта з жовчнокам'яною хворобою [22]. Також із слизової оболонки жовчного міхура і жовчі хворих на хронічний холецистит були виділені стійкі до дії жовчі печінкові види

Helicobacter, такі як *H.bilis*, *H.pullorum*, *Flexispira rappini*, що підтверджувало ключову роль цих елементів у розвитку різних хвороб жовчного міхура, в тому числі, раку жовчного міхура. Гепатит і гепатома експериментально були викликані *H.hepaticus* у мишей, а *H.pullorum*, *Flexispira rappini* та *H. Canis*, виділені у пацієнтів з діареєю, вказують на можливість зоонозів [4]. Це наводить на думку, що *Helicobacter* може бути пусковим агентом хвороб печінки, незважаючи на те, що *H. pylori* є чутливим до дії жовчних кислот, тому жовч є несприятливим середовищем для його росту. Але, шляхом виявлення *Helicobacter*, стійких до дії жовчі в жовчному соці та жовчному міхурі багатьох тварин, було доведено, що багато бактерій, таких як *Flexispira rappini*, *H.hepaticus*, *H.bilis*, *H.canis*, *H.cholecystus* і *H.pullorum* мають змогу та здатність рости і виживати в жовчі. У мишей, інфікованих *H.hepaticus*, може розвиватися хронічний гепатит, набряк печінки та гіперплазія жовчних протоків. Huang Y., Tian X.F., Fan X.G. et al. (2009), довели, що НР, який оральним шляхом потрапляє в організм, може досягати гепатобіліарної системи і спричинити запалення у мишей, як незалежний етіологічний фактор. Тварини, інфіковані *H.cholecystus*, можуть мати панкреатит і фіброз біліарних шляхів [4].

Встановлено, що деякі види *Helicobacter*, зокрема НР, виявляються у жовчі та стінці жовчного міхура чи жовчовивідних протоків людини [7, 18, 24, 25]. Не зважаючи на те, що виділення чистої культури НР in

in vitro пов'язане із значними труднощами, доведена можливість присутності НР в жовчному міхурі. За допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) частинки НР були виявлені у хворих, оперованих з приводу гепатоцелюлярної карциноми [26]. Антигени НР, антитіла до нього та ДНК *Helicobacter pylori* були виділені з жовчі, отриманої під час лапаротомії [3]. В іншому дослідженні у 23 хворих на хронічний холецистит, *Helicobacter* був знайдений в 9 випадках в слизовій жовчного міхура і 13 випадках – в жовчі. У цьому дослідженні *Helicobacter* визначали методом секвенування ДНК: були виявлені *H. bilis*, *H. pullorum* і *Frappini*. Це бактерії роду *Helicobacter*, резистентні до дії жовчі, які тісно пов'язані з раком жовчного міхура. *Helicobacter pylori* був виявлений в біліарній системі, що також підтверджує його важливу етіологічну роль у формуванні жовчних каменів. Дослідники використовували ПЛР з метою встановлення наявності бактеріальної ДНК, включно з ДНК частинок НР, в жовчному камінні, жовчі та слизовій жовчовивідних шляхів у пацієнтів з жовчокам'яною хворобою [4]. Nilson H.O., Taneera J., Castedal M., 2000, також вивчали взаємозв'язок між НР-інфекцією та первинним біліарним цирозом, первинним біліарним склерозуючим холангітом. В результаті, НР був знайдений в тканині печінки, на відміну від *H. bilis*, *H. pullorum* та *H. hepaticus* [27].

Отже, факт присутності НР в жовчі та гепатобіліарній системі люди-

ни є доведеним багатьма дослідниками, які, як правило, пов'язують його з ініціацією різноманітних патологічних станів жовчовивідних шляхів та жовчного міхура. Було проведено багато досліджень впливу різних видів *Helicobacter* на розвиток захворювань біліарної зони. У дослідженні, що визначало присутність гена уреазу А за допомогою ПЛР у жовчі, відібраної транскутанно з печінки, у 3-ох з 7-ми випадків, виявлено позитивні результати, що підтвердило те, що НР може бути причиною субклінічного холангіту [4]. За даними W. Boonyanugomol, C. Chomvarin, B. Sripra et al., 2012, НР-інфекція асоціюється з багатьма хворобами гепатобіліарного тракту, включаючи карциному епітеліальних клітин жовчовивідних шляхів [8]. В інших дослідженнях демонструється асоціація НР-інфекції з хронічним холециститом [18, 28, 29]. Ю. В. Валеєва, О. К. Поздєєв, Е. Р. Абузарова, 2010, доводять, що НР здатний часто колонізувати жовч і жовчовивідні шляхи хворих на хронічні холециститу, що підтверджено виділенням чистих культур і виявленням ДНК бактерій, домінуючим генотипом виділених штамів НР представлений ureC+, vacA, +cagA +babA-. Як стверджує автор, мікробну колонізацію супроводжують більш виражені патоморфологічні зміни слизової оболонки жовчовивідних шляхів. Можна припустити, що в розвитку подібних морфологічних змін певна роль належить і НР, оскільки виявлення його в досліджуваних гістологічних препаратах дає підставу думати про йо-

го участь у підтримці запалення слизової оболонки жовчного міхура. На можливу етіологічну значущість НР може вказувати факт виділення бактерій з жовчовивідних шляхів хворих на хронічні холециститу у вигляді монокультури, за відсутності інших мікроорганізмів. За даними дослідників, у пацієнтів з хронічним некалькульозним холециститом, частота виявлення НР бактеріологічним методом склала, в середньому, 17,5%, серед хворих жовчнокам'яною хворобою – в середньому 25%. Присутність ДНК *H.pylori* виявлене у 25% обстежених пацієнтів з хронічним некалькульозним холециститом і у 66,6% хворих жовчнокам'яною хворобою. Дослідники рекомендують проведення діагностики наявності НР пацієнтам з хронічною запальною патологією жовчовивідних шляхів, оскільки визначення поширеності НР може служити підставою для призначення ерадикаційної терапії цій групі хворих [30]. Yakoob J., Khan M.R., Abbas Z. et al., 2011, стверджують, що частинки НР у пацієнтів з патологією гастродуоденальної зони колонізують біліарний тракт, тому вони вивчали взаємозв'язок НР-інфекції та холециститу. У випадках хронічного холециститу, карциноми жовчного міхура, асоційованих з холедохолітазом, авторами були визначені частинки ДНК *H.pylori* в тканині жовчного міхура та жовчних каменях [31]. T. T. Lin, C. T. Yeh, C. S. Wu, Y. F. Liaw, 1995, вважають, що присутність НР у біліарній системі може стати причиною асимптоматичних холангітів [32]. Нецо-

давно було доведено, що НР-інфекція асоціюється не тільки з хворобами гастродуоденальної зони, а й з іншими екстрагастродуоденальними захворюваннями, такими, як кардіоваскулярні хвороби печінки та жовчного тракту [33]. Дослідники вказують на те, що НР-інфекція є одним із незалежних факторів ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

Таким чином, ряд авторів спостерігали виражену асоціацію наявності НР у жовчі з холестатичними станами, а також довели, що НР, який може колонізувати біліарний тракт, на даний час розглядається як фактор, що може бути причиною гепатобіліарних хвороб (хронічний холецистит, первинний біліарний холангіт, карцинома жовчного міхура та первинна карцинома печінки). Дослідниками була визначена стійка асоціація присутності частинок НР в жовчі з холестатичними станами [3, 27, 34]. Окрім того, T. Kuroki, K. Fukuda, K. Yamanouchi et al., 2002, вказують на те, що НР, який знаходиться у біліарних трактах хворих на холедохолітаз, може стимулювати проліферативну активність епітеліальних клітин слизової жовчовивідних протоків та бути причиною пухлин жовчовивідних протоків [35]. На противагу попереднім, інші дослідники не підтверджують значення НР у розвитку хвороб гепатобіліарної системи, вказуючи на те, що дане питання потребує більш детального вивчення [7, 25, 36, 37].

Біліарна система людини в нормі має бути стерильною, але достатньо часто ця стерильність буває поруше-

на. Шляхи проникнення патологічних мікроорганізмів в гепатобіліарну зону не є чітко визначеними, однак, оскільки більшість вказаних видів НР присутні в ШКТ та не зустрічаються в системі портального кровотока лімфоплину, то висхідний шлях проникнення інфекції більшістю вчених вважається найбільш ймовірним [3]. Натомість, Jin-Woo Lee, Don Haeng Lee, Jung Il Lee et al., 2010, зазначають, що основними шляхами проникнення інфекції є як висхідний (через папілярний сфінктер дванадцятипалої кишки), так і низхідний (через портальну систему). Наприклад, бактеріальна інфекція була виявлена в жовчі (20%) і печінці (17%) у оперованих осіб без будь-якої патології печінково-жовчних шляхів. Окрім того, в 32% пацієнтів, які зазнали процедури небіліарної абдомінальної хірургії, визначали бактеріальну інфікованість портальної крові [4]. Дослідження *in vivo* виявили зворотню кореляцію між частотою дуоденогастрального жовчного рефлюксу та концентрацією НР в шлунку хворих, які перенесли часткову гастроектомію і в тих, хто її не мав [38].

Відомо, що жовч є агресивним середовищем стосовно виживання в ній НР. Жовчні кислоти, як правило, інгібують адгезію та ріст НР *in vitro*. Якщо НР дійсно може вижити в жовчних шляхах, він повинен мати захисні механізми, спрямовані проти несприятливого лужного рН жовчі та дії жовчних кислот. Бактеріостатична дія жовчі *in vitro* відрізнялась від подібної *in vivo* тим, що підтверджує наяв-

ність адаптивних можливостей НР [3]. Останні дослідження виявили експресію факторів вірулентності різними видами НР, які можуть дозволити їм вижити в різних середовищах [39]. Доведено, що НР краще виживає у середовищі жовчних кислот, кон'югованих з таурином, ніж з гліцином. Таурин-кон'юговані жовчні кислоти є більш стабільними, ніж гліцин-кон'юговані в кислому середовищі, що може сприяти виживанню НР. Інше дослідження показало, що більш низьке значення рН жовчі було більш сприятливим для виживання НР. Такі стани, як інфекції біліарного тракту іншого генезу, звуження чи обструкція протоки жовчного міхура, гострий холецистит ініціюють зниження рН жовчі, тому різні види *Helicobacter* можуть розглядатись як вторинний фактор у патогенезі гепатобіліарних хвороб [3]. Деякими дослідниками було встановлено, що саме ділянка *cag*-патогенності (*cagPAI*) передбачає патогенність НР стосовно епітеліальних клітин шлунка та гепатобіліарної системи, що вказує на здатність НР до провокування запальних процесів в епітеліальних клітинах жовчовивідних шляхів. Саме *cagA* та *cagE* гени НР асоціюються з патогенезом розвитку гепатобіліарних хвороб [8]. Pellicano R., Mazzaferro V., Grigioni W.F. et al., 2004, стверджують, що різні частинки НР секретують специфічний гепатотоксин, який спричиняє некроз гепатоцитів в тканинній культурі й може бути причетним до пошкодження паренхіми печінки *in vivo* [26]. Дослідження Boonyanugomol W., Chomvarin C., Song J. et al., 2012,

підтверджують той факт, що гама-лутамілтранспептидаза бактерії НР може бути причиною порушення кінетики клітин епітелію гепатобіліарної системи, ініціювати запальні процеси, індукуючи апоптоз та стимулюючи секрецію інтерлейкіну-8 [40].

Окрім безпосереднього впливу на слизову оболонку гепатобіліарної системи з провокацією запальних процесів, НР може бути пусковим фактором у виникненні жовчних каменів. Деякі автори стверджують, що НР та його присутність у жовчі та стінці проток свідчать про важливу роль НР у виникненні холестеринових та інших конкрементів жовчного міхура та холедохолітазу [41, 42].

Спроби культивувати бактерії, виділені з холестеринових жовчних каменів, часто виявляються невдалими, ймовірно через те, що ріст каменів займає багато часу, впродовж якого бактерії можуть ушкоджуватися або гинути. Тим більше, існують дослідження інфекційних агентів, які відіграють роль у патогенезі формування жовчних каменів. Прийнято вважати, що бактерії приймають участь у формуванні пігментних каменів, але точні механізми каменеутворення залишаються неясними. Глюкуронідаза, яку виробляють деякі *Enterobacteriaceae*, може декон'югувати білірубін диглюкуронід і привести до преципітації білірубінату кальцію та формуванню каменів [3]. Деякі вчені, застосувавши ПЛР, ідентифікували бактеріальні агенти в жовчних каменях, а *E. coli* та *Pseudomonas* були визначені причинним фактором в патогенезі формуван-

ня каменів [4]. Leung J.W., Sung J.Y., Costerton J.W., 1989, знайшли бактерії на внутрішній поверхні зрізу 84% пігментних жовчних, але не холестеринових каменів за допомогою електронної мікроскопії [43]. У своєму дослідженні Jin-Woo Lee, Don Haeng Lee, Jung Il Lee et al., 2010, виділили бактеріальну ДНК із зразків каменів, жовчі та слизової жовчного міхура і ідентифікували ДНК частинок *Helicobacter*: 27,7 % – в слизовій оболонці жовчного міхура, 25 % – в жовчі і 11,4 % – в камінні жовчного міхура за допомогою НР родоспецифічних маркерів. Більшість з них були підтверджені як НР за допомогою методу секвенування ДНК [4]. Попередні дослідження вказують на важливу роль бактеріальної інфекції в формуванні коричневих пігментних жовчних каменів і на те, що формування чистих холестеринових каменів, в основному, залежить від насиченості та розчинності холестерину. На даний час бактеріальна інфекція розглядається як фактор преципітації в формуванні жовчних каменів. Як зазначалось, останні дослідження виявили присутність частинок НР в гепатобіліарній системі [3]. Дослідження N. Figura, F. Cetta, M. Angelico et al., 1998, теж вказувало на причетність НР як преципітуючого фактору у формуванні жовчних каменів, виявивши антигіла до НР в жовчі хворих на жовчнокам'яну хворобу [44]. Також повідомлялось про присутність НР в рефлюксній жовчі та його зв'язок з утворенням каменів у жовчному міхурі [3]. Натомість, Chen W., Li D., Cannan R.J., Stubbs R.S., 2003, стверджу-

ють, що присутність частинок НР не є важливим фактором формування каменів. Результати їх досліджень не виключають спроможності НР виступати в процесі утворення конкрементів в ролі кофактора [41]. Маркери гелікобактеріальної інфекції були виявлені в змішаних каменях жовчного міхура та в коричневих каменях загального жовчного протоку, але не в чорних або виключно холестеринових каменях. Jin-Woo Lee, Don Haeng Lee, Jung Il Lee et al., 2010, розглядають бактеріальну інфекцію як важливий преципітуючий фактор в патогенезі формування саме змішаних холестеринових каменів, оскільки бактеріальна ДНК була виявлена в 69,4% змішаних холестеринових каменів в порівнянні з лише 10% чистого холестеринового каміння [3]. Отже, роль бактеріальної інфекції у формуванні чистих холестеринових жовчних каменів до цих пір не є чітко визначеною. Підтвердження наявності різних видів бактерій стосувалися змішаних холестеринових жовчних каменів, але подібне рідко повідомлялось стосовно чистих холестеринових жовчних каменів [41, 42]. Натомість, наявність ДНК *Helicobacter pylori* в жовчних каменях була підтверджена за допомогою ПЛР в багатьох дослідженнях [5, 42, 45]. Виявлення НР в жовчі сприяло припущенню, що різні види НР є етіологічними чинниками у формуванні каменів у жовчному міхурі. Іншими причинними факторами є зміни складу β -глюкуронідази та фосфоліпази жовчі, що провокується діяльністю бактерій; надлишкове продукування муцину епітеліальними клі-

тинами жовчного міхура, викликаних продукцією ліпополісахаридів грамнегативними бактеріями; запуск процесу нуклеації шляхом активації імунної системи самою бактерією [4, 7].

Впродовж тривалого часу вивчаються специфічні механізми, за допомогою яких НР може впливати на утворення жовчних каменів. Відомо, що амінопептидаза N в жовчі збільшувала кристалізацію холестерину [3]. Більшість штамів НР також володіють пептидазною активністю, а CagA білок НР має подібний розмір, як і амінопептидаза N. N. Figura, F. Cetta, M. Angelico et al., 1998, довели, що антитіла до НР та CagA антигена можуть збільшувати ризик жовчнокам'яної хвороби [44]. Хоча точний механізм, за допомогою якого бактеріальні інфекції сприяють утворенню холестеринових жовчних каменів не є достеменно відомим. Деякі автори припускають, що бактеріальні біоплівки, які складаються з глікокаліксу, відіграють значну роль в якості фактора нуклеації у формуванні холестеринових жовчних каменів, наприклад, таких як муцин [4].

На даний час вплив ерадикаційної терапії на функцію та діяльність жовчовидільної системи є недостатньо вивченим. Ми знайшли в літературі повідомлення про те, що лікування НР-інфекції з використанням кларитроміцину чи еритроміцину може прискорювати і покращувати стан жовчного міхура [46]. Ці дані підтверджують і результати досліджень Ю.В. Валеевої, О.К. Поздеева, А.М. Хромової та ін. (2010), оскільки

ки штами *H. pylori*, виділені з слизової оболонки жовчного міхура, проявляють чутливість принципово схожу з такою у ізолятів бактерій, виділених з різних порцій жовчі. Виділені штами проявляли чутливість до амоксициліну, кларитроміцину, еритроміцину, ципрофлоксацину [47]. Але дослідження Вахрушева Я.М, Муфаздалової І.В. (2005), вказують на те, що антигелікобактерна терапія може призвести до порушення функціонування гепатобіліарної системи – зниження скоротливої здатності жовчного міхура, поглиблення його гіпомоторики, наростання холестазу. Подібний ефект автори пов'язують з надмірним використанням антацидів, що призводить до зниження кислотності шлункового вмісту та наступного порушення секреторної функції дванадцятипалої кишки, у тому числі й нейроендокринної [14]. Отже, неправильно проведена та малоефективна ерадикаційна терапія теж може бути причиною розвитку холестазу та зростання рівня білірубину крові.

Існують гіпотези про участь імунологічного механізму у виникненні уражень жовчовидільного тракту при НР-інфекції. У формуванні конкрементів жовчного міхура надають велику роль присутності у жовчі антигена НР та антитіл до нього [14]. Nilsson H.O., Taneera J., Castedal M. et al., 2000, у розвитку гепатобіліарних дизфункцій надають значення перехресним реакціям між антитілами до *Helicobacter hepaticus* та антигенами *Helicobacter pylori* [27]. Вважається, що частинки НР окрім впливу на

жовч за допомогою продукції гідролізуючих ферментів можуть спонукати нуклеацію таких білків, як імуноглобуліни, в такому випадку НР або слиз можуть виступати в якості антигена [48, 49, 50].

Отже, у хворих на гастродуоденальну патологію вміст білірубину може зростати під час загострення чи тривалого перебігу хвороби. Дані зміни можуть бути наслідком вторинного холестазу, причиною якого є порушення функціонування дванадцятипалої кишки, дуоденостаз, порушення нейроендокринної функції шлунка та кишківника, впливу НР як інфекційного ушкоджуючого фактору на слизову оболонку жовчовивідних шляхів та жовчного міхура з ініціацією запального процесу, каменеутворення або неправильно підбраної ерадикаційної терапії. Таким чином, у пацієнтів даної групи вміст білірубину може бути своєрідним показником супутньої або коморбідної патології гепатобіліарної зони, вираженості холестазу та запального процесу слизової дванадцятипалої кишки. У свою чергу, вивчення поширеності НР-інфекції за допомогою різноманітних сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження у пацієнтів з патологією гепатобіліарної зони дасть можливість більш точно визначити покази до призначення ерадикаційної терапії.

Література

1. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori* / B. C. Roubaud, F. Franceschi, N. Salles, A. Gasbarrini // *Helicobacter*. – 2013. – № 18, Suppl 1. – P. 44–51.
2. Association between *Helicobacter pylori* and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study / Z. Doğan, L. Filik, E. B. Lee [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* // 2013. – № 25. – P. 107–110.
3. Leong R. W. L. *Helicobacter* species and hepatobiliary diseases / R. W. L. Leong., j. J. Y. Sung // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2002. – Vol. 16, Issue 6. – P. 1037–1045.
4. Identification of *Helicobacter pylori* in Gallstone, Bile, and Other Hepatobiliary Tissues of Patients with Cholecystitis / Jin-Woo Lee, Don Haeng Lee, Jung Il Lee [et al.] // *Gut and Liver*. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 60–67.
5. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in Iranian patients with gallstones / S. Farshad, A. Alborzi, S. A. Malek Hosseini [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2004. – № 132. – P. 1185–1189.
6. Multiple displacement amplification of isolated DNA from human gallstones: molecular identification of *Helicobacter* DNA by means of 16S rDNA-based pyrosequencing analysis / I. Nilsson, I. Shabo, J. Svanvik, H. J. Monstein // *Helicobacter*. – 2005. – № 10. – P. 592–600.
7. DNA sequences and proteic antigens of *H. pylori* in cholecystic bile and tissue of patients with gallstones / V. Neri, M. Margiotta, V. de Francesco [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – № 22. – P. 715–720.
8. Molecular analysis of *Helicobacter pylori* virulent-associated genes in hepatobiliary patients / W. Boonyanugomol, C. Chomvarin, B. Sripa [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2012. – № 14. – P. 754–763.
9. Жакун І. Б. Вплив магнітотерапії на загальні неспецифічні адаптаційні реакції у пацієнтів з гіпо-, нормо- та гіперхолестеринемією: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 – «Внутрішні хвороби»; / Жакун Ірина Богданівна; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. – Львів. – 2011. – 20 с.
10. Жакун І.Б. Зміни біохімічних параметрів у пацієнтів з хворобами гастродуоденальної зони під впливом різних методів терапії. / І.Б. Жакун // Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії. – Харків. – 2013. – С. 106.
11. Рустамов М. Н. Эрадикация *Helicobacter pylori* при дуоденальной язве. Возможности использования пробиотиков / М. Н. Рустамов, Л. Б. Лазебник // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2012. – № 4. – С. 30.
12. Иванчо Э.С. Функциональное состояние гепатобилиарной системы у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Э. С. Иванчо // *Врачебное дело*. – 1982. – № 2. – С.23–25.
13. Климанская Н. В. Взаимосвязь сократительной функции желчного пузыря, морфологического состояния слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и ее обсеменности *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Н. В. Климанская, В. Ф. Орловский // *Лікарська справа*. – 1998. – № 8. – С. 79–83.
14. Вахрушев Я. М. Исследование функционального состояния гепатобилиарной системы в динамике лечения больных язвенной болезнью / Я. М. Вахрушев, И. В. Муфаздалова // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2005. – № 2. – С. 44–48.
15. Филимонов Р. М. Применение пелоидотерапии низких температур и экстракта артишока (Хофитола) в комплексном восстановительном лечении дискинезий желчевыводящих путей в санаторно-курортных условиях (предварительное сообщение) / Р. М. Филимонов, Н. С. Дивнич, Н. А. Тимохина // *Гепатология*. – 2005. – № 2. – С. 18–23.
16. Рейнгардт Б.К. Изменения в гепатобилиарной системе у больных язвенной болезнью желудка и хроническим гастродуоденитом / Б.К. Рейнгардт, А.М. Спивак // *Врачебное дело*. – 1984. – № 4. – С.10–13.

17. Современные оценки функционального состояния гепатобилиарной системы при гастродуоденальных заболеваниях у детей / А.В. Мазурин, В.Г. Попов, А. М. Запруднов, В. И. Попов // Педиатрия. – 1981. – № 5. – С. 7–11.
18. Association of the presence of *Helicobacter* in gallbladder tissue with cholelithiasis and cholecystitis / C.P. Silva, J.C. Pereira-Lima, A.G. Oliveira [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41, № 12. – P. 5615–5618.
19. Relation of gallbladder function and *Helicobacter pylori* infection to gastric mucosa inflammation in patients with symptomatic cholecystolithiasis / P. Stathopoulos, B. Zundt, F. W. Spelsberg [et al.] // *Digestion.* – 2006. – Vol. 73, № 2–3. – P. 69–74.
20. A comparative study of clinicopathological features between chronic cholecystitis patients with and without *Helicobacter pylori* infection in gallbladder mucosa / D. Zhou, W. B. Guan, J.D. Wang [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – № 22. – P. e70265.
21. *Helicobacter pylori* у больных с заболеваниями гепатобилиарной системы / Г. Ш. Исаева [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 2009. – № 2. – С. 96–101.
22. Bacteria closely resembling *Helicobacter pylori* detected immunohistologically and genetically in resected gallbladder mucosa / M. Kawaguchi, T. Saito, H. Ohno [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 1996. – № 31. – P. 294–298.
23. The pathological effect of *Helicobacter pylori* infection on liver tissues in mice / Y. Huang, X.F. Tian, X.G. Fan [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2009. – № 15. – P. 843–849.
24. Ferenci P. The importance of *Helicobacter* – beyond the stomach too / P. Ferenci // *Acta Med. Austriaca.* – 2000. – № 27. – P. 109–111.
25. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human biliary tree and its association with hepatolithiasis / S. J. Myung, M. H. Kim, K. N. Shim [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – № 45. – P. 1405–1412.
26. *Helicobacter* species sequences in liver samples from patients with and without hepatocellular carcinoma / R. Pellicano, V. Mazzaferro, W.F. Grigioni [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – № 10. – P. 598–601.
27. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis / H. O. Nilsson, J. Taneera, M. Castedal [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – № 38. – P. 1072–1076.
28. Цуканов В.В. Ассоциация *Helicobacter pylori* и хронического холецистита / В. В. Цуканов, Н. Н. Грищенко // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2003. – № 6. – С. 80–82.
29. *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis detected by immunological and molecular methods / E. Apostolov, W. A. Al-Soud, I. Nilsson [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2005. – № 40. – P. 96–102.
30. Валеева Ю. В. Выделение ДНК *Helicobacter pylori* и генотипирование штаммов при заболеваниях гепатобилиарной системы / Ю.В. Валеева, О.К. Поздеев, Э.Р. Абузарова: Материалы XXII научно-практической конференции Поволжского региона «Окружающая среда и здоровье населения». – Казань, 2010. – С. 23–26.
31. *Helicobacter pylori*: association with gall bladder disorders in Pakistan / J. Yakoob, M.R. Khan, Z. Abbas [et al.] // *Br. J. Biomed. Sci.* – 2011. – № 68. – P. 59–64.
32. Detection and partial sequence analysis of *Helicobacter pylori* DNA in the bile samples / T. T. Lin, C. T. Yeh, C. S. Wu, Y. F. Liaw // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – № 40. – P. 2214–2219.
33. Takuma Y. *Helicobacter pylori* infection and liver diseases / Y. Takuma // *Gan. To Kagaku Ryoho.* – 2011. – № 38. – P. 362–364.
34. Messini F. *Helicobacter pylori* and hepatobiliary diseases / F. Messini // *Clin. Ter.* – 2003. – № 154. – P. 55–56.

35. *Helicobacter pylori* accelerates the biliary epithelial cell proliferation activity in hepatolithiasis / T. Kuroki, K. Fukuda, K. Yamanouchi [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2002. – № 49. – P. 648–665.
36. The establishment and characterization of the first canine hepatocellular carcinoma cell line, which resembles human oncogenic expression patterns / S.Y. Boomkens, B. Spee, J. Ijzer [et al.] // *Comp. Hepatol*. – 2004. – №3. – P. 9.
37. *Helicobacter* DNA in bile: correlation with hepato-biliary diseases / C. A. Fallone, S. Tran, M. Semret [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2003. – № 17. – P. 453–458.
38. Kawai Y. Bile acid reflux and possible inhibition of *Helicobacter pylori* infection in subjects without gastric surgery / Y. Kawai, S. Tazuma, M. Inoue // *Dig. Dis. Sci*. – 2001. – № 46. – P. 1779–1783.
39. Hynes S. O. Potential for proteomic profiling of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* spp. using a ProteinChip array / S. O. Hynes, J. McGuire, T. Wadstrom // *Immunology and Medical Microbiology*. – 2003. – № 36. – P. 151–158.
40. Effects of *Helicobacter pylori* γ -glutamyltranspeptidase on apoptosis and inflammation in human biliary cells / Boonyanugomol W., Chomvarin C., Song J. [et al.] // *American journal of digestive diseases*. – 2012. – № 57(10) – P. 2615–24.
41. Common presence of *Helicobacter* DNA in the gallbladder of patients with gallstone diseases and controls / W. Chen, D. Li, R. J. Cannan, R. S. Stubbs // *Dig. Liver. Dis*. – 2003. – №35. – P. 237–243.
42. *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones / B. Abayli, S. Colakoglu, M. Serin [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol*. – 2005. – № 39. – P. 134–137.
43. Bacteriological and electron microscopy examination of brown pigment stones / J. W. Leung, J. Y. Sung, J. W. Costerton // *J. Clin. Microbiol*. – 1989. – № 27. – P. 915–921.
44. Most *Helicobacter pylori*-infected patients have specific antibodies, and some also have *H. pylori* antigens and genomic material in bile: is it a risk factor for gallstone formation? / N. Figura, F. Cetta, M. Angelico [et al.] // *Dig. Dis. Sci*. – 1998. – № 43. – P. 854–862.
45. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in human cholesterol gallstones / H. J. Monstein, Y. Jonsson, J. Zdolsek, J. Svanvik // *Scand. J. Gastroenterol*. – 2002. – № 37. – P. 112–119.
46. Acalovschi M. Oral clarithromycin enhances gallbladder emptying induced by a mixed meal in healthy subjects / M. Acalovschi, D. L. Dumitrascu, C. Hagiу // *Eur. J. Intern. Med*. – 2002. – № 13. – P. 104–107.
47. Морфологические изменения слизистой оболочки желчного пузыря при воспалительных заболеваниях на фоне инфицирования *Helicobacter pylori* / Ю. В. Валеева, О. К. Поздеев, А. М. Хромова и др.: Материалы XXII научно-практической конференции Поволжского региона «Окружающая среда и здоровье населения». – Казань, 2010. – С. 26–29.
48. *Helicobacter pylori* in the bile could play a facilitating role in the pathogenesis of some types of gallstones / F. Cetta, N. Figura, G. Montalto [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118, Issue 4, Part 1. – P. A7.
49. Pigment gallstone pathogenesis: slime production by biliary bacteria is more important than beta-glucuronidase production / L. Stewart, R. Ponce, A. L. Oesterle [et al.] // *J. Gastrointest. Surg*. – 2000. – № 4. – P. 547–553.
50. The role of bacteria in gallstone pathogenesis / A. Swidsinski, S. P. Lee // *Front. Biosci*. – 2001. – № 6. – P. 93–103.

УДК 616.36-003.826-08

**НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ:
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ**

В.А. Скибчик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатогепатит, інсулінорезистентність, лікування.

**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ**

В.А. Скибчик

Статья посвящена актуальному вопросу современной гепатологии и кардиологии – медикаментозному и немедикаментозному лечению неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, инсулинорезистентность, лечение.

**NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE:
MODERN TREATMENT APPROACHES.**

V.A. Skybchyk

This article is devoted to the important issue of contemporary hepatology and cardiology, medicamental and nonmedicamental treatment of the nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, insulin resistance, treatment.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) і його наступна прогресуюча форма – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є найбільш поширеними причинами хронічних захворювань печінки в економічно розвинутих країнах і більшого значення набувають в країнах, що розвиваються [1].

НАЖХП на гістологічному рівні включає в себе спектр пошкодження печінки і в загальній формі розглядається як простий стеатоз. НАСГ також обумовлений наявністю стеатозу до якого приєднується набряк гепатоцитів, запалення та фіброз. Поширеність НАСГ та у подальшому розвиток цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми подвоюється при наявності ожиріння [2]. НАСГ ускладнює або/і прискорює прогресування інших захворювань печінки (хронічний гепатит С і В).

НАЖХП є печінковим проявом метаболічного синдрому, при якому надмірно накопичується жир в печінці. Останній спричиняє порушення чутливості органів-мішеней до інсуліну, тобто викликає резистентність до інсуліну (ІР) [3]. НАЖХП підвищує ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу у 2 рази і серцево-судинних захворювань (ССЗ) у 1,4-2 рази [4]. ССЗ є найчастішою причиною смерті серед пацієнтів з НАЖХП. Adams L.A. та співавт. показали, що на серцево-судинні захворювання припадає близько 25% випадків смерті у пацієнтів з НАЖХП, а на інші захворювання печінки лише –13% [5].

Лікування

У корекції НАЖХП широко використовуються фармакологічні та нефармакологічні методи лікування. Серед нефармакологічних підходів для лікування НАЖХП, в першу чергу, виділяють зменшення ваги, спрямоване на поліпшення ІР. До того ж втрата ваги може покращити не лише ІР, а також спричиняє антиоксидантний ефект. Зменшення ваги досягається за допомогою дієти і зміни способу життя або хірургічної корекції. Вважається безпечною та ефективною втрата ваги до 10% від маси тіла протягом 6 місяців, незалежно від способу корекції (дієта, підвищення фізичної активності, хірургії або їх поєднання) [6]. Слід зазначити, що досягнення і підтримка відповідної ваги тіла шляхом зміни способу життя за допомогою дієти і фізичних вправ є переважно важким завданням для більшості пацієнтів, які страждають на ожиріння.

Дослідження, проведені в США, показали, що підвищене споживання кави пов'язане з нижчою частотою аномальної активності АЛАТ [7]. Незважаючи на відсутність механістичних даних про захисні ефекти кави в етіології НАЖХП, є деякі дуже правдоподібні гіпотези відносно того, що кава може знижувати гіперглікемію шляхом поліпшення чутливості до інсуліну, і частково зменшувати запальні цитокіни. Однак, ці дані вимагають подальших досліджень, щоб з'ясувати механізм, за допомогою якого кофеїн може захистити від НАЖХП.

Інший потенційний метод лікування НАЖХП – це використання пробіотиків. У деяких дослідженнях показано, що при використанні пробіотика VSL поліпшується рівень АлАТ, маркерів перекисного окислення ліпідів у пацієнтів з НАЖХП [8].

Якщо зміни способу життя мало-ефективні, то використовують ліки, які здатні контролювати фактори ризику, що сприяють виникненню НАЖХП і ССЗ: інсулін-модулюючі, ліпід-модулюючі, фіброз-модулюючі та коректори окисного стресу.

Інсулін-модулююче лікування спрямоване на підвищення чутливості до інсуліну. З цією метою використовують тiazолідиндіони – активатори проліферації пероксисом рецептора-у ліганди, такі як троглітазон, піоглітазон, розіглітазон (ТЗД).

Піоглітазон широко використовується у хворих з НАСГ. Нещодавно проведений мета-аналіз показав, що піоглітазон зменшує набряк та дегенерацію гепатоцитів, вогнищеве запалення і ожиріння [9]. Він також призвів до зниження рівня вільних жирних кислот (ВЖК) і збільшення адипонектину в плазмі крові, підвищення чутливості до інсуліну і поліпшення толерантності до глюкози у пацієнтів з ЦД 2 типу [9,10]. Інший ТЗД – розіглітазон, також підвищує периферичну чутливість до інсуліну і поліпшує метаболізм жирних кислот [11]. Важливо відзначити, що професійно проведені рандомізовані клінічні дослідження піоглітазону (PIVENS) не змогли показати ефективність встановлених гістологічних

критеріїв які визначено заздалегідь [12]. ТЗД спричиняють побічні ефекти: збільшення ваги, набряки, анемію, набряк легенів і застійну серцеву недостатність, що істотно зменшує їх широке використання.

Метформін є ще одним фармакологічним препаратом, що використовується в лікуванні НАЖХП і вважається терапією вибору у пацієнтів, які страждають на ожиріння і ЦД 2 типу. Метформін є антидіабетичний препарат, який знижує печінковий гліколіз, збільшує споживання глюкози в периферичних тканинах та зменшує її всмоктування в кишечнику.

Хоча попередні дані свідчать про деяке поліпшення клінічного перебігу НАЖХП під впливом метформіну, однак докладні дослідження не змогли показати значну його ефективність [13]. Потенційні позитивні ефекти метформіну є в межах зменшення жиру в печінці. Зокрема, метформін суттєво знижує артеріальну жорсткість – маркер атеросклерозу, пов'язаний зі зміною циркуляції адипонектину. Крім того, метформін має протиракові властивості і може використовуватись для запобігання появи первинного раку при наявності ризику його виникнення.

Статини є потужними і ефективними інгібіторами біосинтезу холестерину, які широко використовують для лікування гіперхолестеринемії і зменшують розвиток ССЗ. У клінічних дослідженнях показано, що симвастатин і аторвастатин зменшують жирову дистрофію печінки та інгібують прогресування НАЖХП до НАСГ

[14]. Розглядають два покази до застосування статинів у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом: контроль гіперліпідемії, що часто пов'язаний з НАЖХП та використання їх в якості терапії для самого НАСГ [15]. Хоча деякі дослідження вказують на поліпшення печінкових ферментів і зменшення жиру в печінці від статинів, професійно проведених контрольованих досліджень недостатньо. Таким чином, на теперішній час, статини не показані виключно для лікування НАСГ. З іншого боку, ризик для статиніндукованої гепатотоксичності буде мінімальним у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки. Отже, статини слід розглядати як медикаментозні середники для лікування гіперліпідемії у пацієнтів з НАЖХП.

Кілька досліджень також проявили терапевтичний потенціал інших гіполіпідемічних агентів, зокрема, таких як фібрати. Дослідження з оцінки їх ролі показують, що вони можуть бути ефективними у лікуванні НАСГ. На відміну від переконливих позитивних доказів численних клінічних випробувань з використанням статинів, результати декількох великих досліджень з фібратами були непослідовні і мали різний ефект, у тому числі виявились випадки серцево-судинних захворювань та смертності [16,17]. Зокрема, у раніше проведеному дослідженні Laurin J. та співавт. повідомлялось про відсутність гістологічного поліпшення після 12 місяців терапії клофібратом [18]. Інше клінічне випробування фібратів показало, що лікування більш сучасним фенофібра-

том також не дало значного зниження серцево-судинних явищ. Тобто, необхідні подальші дослідження, щоб перевірити ефективність фібратів у лікуванні НАЖХП.

Також спеціально були проатестовані у хворих з НАСГ інші лікарські середники, у тому числі ліки для втрати ваги – орлістат, римонабант та блокатор ангітензинових рецепторів – лозартан. Всі вони виявились не ефективними або небезпечними при цій патології [19-22].

Інша категорія ліків для лікування НАЖХП – антиоксиданти. На сучасному етапі переконливо доведено використання вітаміну Е (антиоксидант) для лікування хворих НАСГ без діабету. В одному дослідженні терапія вітаміном Е була пов'язана зі значним поліпшенням самопочуття у хворих без діабету з НАСГ, у порівнянні з плацебо. Крім того, було показано, що добова доза 800 МО протягом 96 тижнів альфа-токоферолу покращила гістологічну картину печінки у дорослих. Проте терапія вітаміном Е не була широко оцінена у хворих з НАСГ та діабетом. Крім того, недавно опубліковані результати дослідження SELECT викликають деяку стурбованість з приводу підвищеного ризику розвитку раку простати при використанні вітаміну Е [23].

Цілком можливо, що комбінований підхід для лікування НАЖХП може впливати на кілька шляхів, залучених в патогенез НАСГ. В одному з таких досліджень аторвастатин поєднували з вітамінами С і Е. Дослідження показало, що комбінова-

не лікування призвело до зниження ймовірності стеатозу печінки на 71% у здорових осіб з НАЖХП після 4 років активної терапії [24]. В іншому дослідженні встановлено, що поєднання аторвастатину та метформіну може суттєво поліпшити функцію ушкодженої печінки при ЦД 2 типу та гіперліпідемії [25].

Нарешті, цитозахисний агент урсодезоксихолева кислота (УДХК) був використаний з метою потенційного гепатопротекторного впливу шляхом модифікації об'єму жовчі та її антипоптичних і імуномодуючих властивостей. Спочатку цей засіб був обнадійливим, але виявився неефективним в професійно проведених клінічних випробуваннях з використанням стандартних доз УДХК [26]. Незважаючи на попередні дані, що можливий позитивний ефект УДХК на ураження печінки у хворих з НАСГ при використанні стандартної (13-15 мг/кг) та високої дози (28-32 мг/кг), не було виявлено відмінностей в біохімії або гістології печінки між використанням УДХК або плацебо [27].

Зараз прийнято вважати, що операція на зменшення ваги або баріатрична хірургія повинні дати надійні результати для лікування ЦД, АГ і дисліпідемії. Хірургічні методи рекомендовані для пацієнтів з ІМТ > 40 або ІМТ > 35 із супутніми захворюваннями [28].

Ретроспективні та перспективні дослідження показали, що баріатрична хірургія, а саме: шлункове шунтування (Roux-en-Y gastric bypass-RYGB) та лапароскопічне бандажування

шлунка (laparoscopic adjustable gastric banding - LAGB), зменшує стеатоз або запалення при НАСГ та знижує ступінь фіброзу. Зокрема, Karl J.G. та співавт. продемонстрували поліпшення гістології печінки серед пацієнтів з вираженим фіброзом, яким була проведена біліопанкреатична корекція [29]. Dixon J.V. та співавт. довели подібне гістологічне поліпшення печінки у пацієнтів з важким ожирінням, які перенесли лапароскопічне регульоване розміщення шлункового бандажу [30]. Біохімічні показники були також покращені при захворюваннях печінки та метаболічному синдромі у цих хворих, в тому числі відбулося помітне зниження рівня лептину, який може позитивно вплинути на пов'язану з ожирінням НАЖХП.

Проте, ще до теперішнього часу не проведено рандомізованих або подвійно-рандомізованих клінічних досліджень з оцінки ефективності, безпеки та корекції ожиріння хірургічним методом у пацієнтів із НАСГ. Хоча такий метод лікування ожиріння у пацієнтів з НАЖХП вважається безпечним. Цироз з портальною гіпертензією розглядається як протипоказ до хірургічного втручання, незалежно від ступеня НАЖХП.

Швидко зростання ожиріння серед дітей викликало збільшення патології печінки, особливо НАЖХП. Остання стає найпоширенішою хронічною хворобою печінки серед дитячого населення через ожиріння [31]. Так, у світі 3-10%, а в США 17% підлітків страждають ожирінням, з них у 70-80% діагностують НАЖХП [32].

Тому очікується, що смертність від НАСГ в майбутньому буде зростати, якщо не будуть розроблені ефективні заходи профілактики. У дітей акцент на добре харчування і фізичні вправи відповідних рівнів необхідні не тільки для лікування НАЖХП, але й для запобігання інших ускладнень метаболічного синдрому.

Таким чином, результати різних фармакологічних та нефармакологічних втручань у пацієнтів із НАЖХП є обнадійливими, але жодний з ліків

не має переконливих доказів ефективності у зниженні серцево-судинних явищ у цій когорті хворих. Проте, ефективна корекція НАЖХП і НАСГ опиратиметься на оптимізацію управління основних метаболічних розладів, створення терапії для людини і моніторингу пацієнтів на генетичному або молекулярному рівнях за допомогою нових технологій, які є основою майбутньої персоналізованої медичної практики.

Література

1. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. / Musso G., Gambino R., Cassader M. [et al.] // *Obes. Rev.* – 2010. – Vol. 11 (6) – P.430-445.
2. Barrera F. Non-alcoholic fatty liver disease: more than just ectopic fat accumulation. / F. Barrera, J. // *George Drug Discov. Today* – 2013. – Vol.10 (1–2) – P.47-54.
3. Mc Cullough A.J. Update on nonalcoholic fatty liver disease. /A.J. Mc Cullough // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 34(3) – P. 255-262.
4. Need for a three-focused approach to nonalcoholic fatty liver disease. / Musso G., Gambino R., Cassader M. [et al.] // *Hepatology* – 2011. – Vol. 53 (5) – P. 1773;
5. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. / Adams L.A, Lymp J.F., St Sauver J. [et al.] // *Gastroenterology* – 2005. – Vol. 129(1) – P. 113-121.
6. Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease. / L.A. Adams, P. Angulo, K.D. Lindor. // *CMAJ* – 2005. – Vol. –172(7) – P. 899-905.
7. Ruhl CE Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States. / C.E. Ruhl, J.E. Everhart. // *Gastroenterology* – 2005. – Vol. 129 (6) – P.1928-1936.
8. Solga SF Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. / S.F. Solga, A.M. Diehl // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38 (5) – P. 681–687.
9. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. / Boettcher E., Csako G., Pucino F, [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol.35 (1) – 66–75.
10. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. / Medina J., Fernandez-Salazar L.I., Garcia-Buey L. // *Diabetes care* – 2004. – Vol. 27 (8) – P.2057-2066.
11. Effects of metformin and rosiglitazone treatment on insulin signaling and glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled study. / Karlsson H.K., Hallsten K., Bjornholm M. [et al.] // *Diabetes* – 2005. – Vol. 54 (5) – P.1459-1467.
12. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. / Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V. [et al.] // *N. Engl. J.Med.* – 2010. – Vol. 362 (18) – P.1675-1685.
13. The role of metformin in the management of NAFLD. / Mazza A., Fruci B., Garinis G.A. [et al.] // *Exp. Diabetes Res.* – 2012. – 716404.

14. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. / Ekstedt M., Franzen L.E., Mathiesen U.L.J. [et al.] // *Hepatol.* – 2007. – Vol. 47 (1) – P. 135-141.
15. Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease. / Onofrei M.D., Butler K.L., Fuke D.C. [et al.] // *Pharmacotherapy* – 2008. – Vol. 28 (4) – P.522-529.
16. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. / Keech A., Simes R.J., Barter P. [et al.] // *Lancet* – 2005. – Vol. 366 (9500) – P. 1849-1861.
17. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study.// *Circulation* -2000 - Vol.102(1) – P. 21–27.
18. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. / Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S. [et al.] // *Hepatology* – 1996. – Vol. 23 (6). – P.1464-1467.
19. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. / Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005 – Vol. 100 (5) – P. 1082–1090.
20. Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: prevalences and correlated / Leite N.C., Villela-Nogueira C.A., Pannain V.L. [et al.] // *Liver Int.* – 2011. – Vol. 31 – P.700-706.
21. Rimonabant: from RIO to Ban. / Sam A.H., Salem V., Ghatei M.A. [et al.] // *J. Obes.* – 2011. – 432607
22. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: an update. / Tziomalos K., Krassas G.E., Tzotzas T. [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009 – Vol. 5 (1) – P. 441-452.
23. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). / Klein E.A., Thompson I.M. Jr., Tangen C.M. [et al.] // *JAMA* – 2011. – Vol. 306 (14) – P. 1549-1556.
24. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. / Foster T., Budoff M.J., Saab S. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106(1) – P. 71-77.
25. Need for a three-focused approach to nonalcoholic fatty liver disease. / Musso G., Gambino R., Cassader M. [et al.] // *Hepatology* – 2011. – Vol. 53 (5) – P.1773.
26. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. / Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. [et al.] // *Hepatology* – 2004. – Vol. 39 (3) – P.770-778.
27. A pilot trial of high-dose ursodeoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis. / Adams L.A. et al. // *Hepatol. Int.* – 2010. – Vol. 4(3) – P.628-633.
28. Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis in obese patients / Chavez-Tapia N.C., Tellez-Avila F.I., Barrientos-Gutierrez T. [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. – P. 7340.
29. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. / Kral J.G., Thung S.N., Biron S. [et al.] // *Surgery* – 2004. – Vol. 135 (1) – P.48-58.
30. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. / Dixon J.B., Bhathal P.S., Hughes N.R. [et al.] // *Hepatology* – 2004. – Vol. 39(6) – P.1647–1654.
31. Deldin A.R. Role of physical activity in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. / A.R. Deldin, S. Lee. // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2013. – Vol. 38 (8) – P.805–812.
32. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. / Giorgio V., Prono F., Graziano F. [et al.] // *BMC Pediatr* – 2013. – Vol.13 – P. 40.

УДК 616.36-002.2-008.9-06:616.151.5

**ПОКАЗНИКИ ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ
ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

Н.В. Верба, К.Л. Сервецький, Т.В. Чабан, Є.В. Нікітін

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

Ключові слова: хронічний гепатит С, тромбоцити, перекисне окислення ліпідів, фіброз печінки.

**ПОКАЗАТЕЛИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА
И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

Н.В. Верба, К.Л. Сервецкий, Т.В. Чабан, Е.В. Никитин

Под наблюдением находились 62 больных хроническим гепатитом С с противопоказаниями к интерферонотерапии. В зависимости от активности воспалительного процесса в печени больные были разделены на две группы. Первую группу составили 30 больных с минимальной активностью гепатита, вторую – 32 больных со слабо выраженной активностью гепатита. Исследованы показатели тромбоцитарного звена гемостаза и содержания продуктов перекисного окисления липидов.

Выявлены нарушения в функционировании тромбоцитарного звена гемостаза: снижение общего количества тромбоцитов, увеличение их ширины распределения и среднего объёма, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени. Также в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С повышалась концентрация продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида и диеновых конъюгатов. Данные изменения коррелировали с активностью воспалительных процессов в печени и углублялись по мере их прогрессирования. Выявлено наличие прямой умеренно выраженной корреляционной связи между активностью АЛТ, концентрацией малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в сыворотке крови больных, средним объемом и шириной распределения тромбоцитов и обратной умеренно выраженной – между активностью гепатита, содержанием в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов и общим количеством тромбоцитов.

Ключевые слова: хронический гепатит С, тромбоциты, перекисное окисление липидов, фиброз печени.

INDICES OF PLATELET HEMOSTASIS AND LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

N.V. Verba, K.L. Servetsky, T.V. Chaban, E.V. Nikitin

The study included 62 patients with chronic hepatitis C with contraindications to interferon. Depending on the activity of the inflammatory process in the liver, the patients were divided into two groups. The first group included 30 patients with minimal activity of hepatitis B, the second one - 32 patients with mild hepatitis activity. Platelet hemostasis indices and content of lipid peroxidation products were checked in the patients.

Dysfunctioning of platelet hemostasis was revealed in the patients with chronic hepatitis C: reduction in the total number of platelets, increase in their distribution width and average volume, lengthening of activated partial thromboplastin time. Also the concentration of lipid peroxidation products - malondialdehyde and diene conjugates increases in the serum of the patients with chronic hepatitis C. These changes correlated with inflammatory activity in the liver and deepened in their progression. Presence of direct moderately manifested correlation between ALT levels, concentration of malondialdehyde and diene conjugates in serum of patients' blood, the average volume and platelet distribution width and reverse moderately manifested connection between the activity of hepatitis, blood serum levels of lipid peroxidation products and the total number of platelets was revealed.

Key words: chronic hepatitis C, platelets, lipid peroxidation, liver fibrosis.

Вступ. Дані про спрямованість змін функціонального стану тромбоцитів в умовах хронічної HCV-інфекції суперечливі. Встановлено, що порушення з боку згортальної системи крові спостерігаються у 35-60 % хворих на хронічний гепатит С (ХГС). На початкових стадіях вирішальне значення в патології гемостазу при ХГС належить його тромбоцитарній ланці [1, 2]. Реплікація вірусу в клітинах кісткового мозку, підвищення циркулюючих імунних комплексів і зниження кількості глікопротеїну Ів на мембранах може призводити до ослаблення адгезивно-агрегацій-

них властивостей тромбоцитів [2]. З іншого боку, у хворих на ХГС відбувається підвищення чутливості тромбоцитів до агрегуючих агентів із перевагою функціонально активних клітин, що викликає вивільнення аденозиндифосфату, посилення агрегації та порушення мікроциркуляції в печінці [3, 4].

Причиною утворення «неповноцінних» тромбоцитів з порушеними властивостями може бути також їх первинне утворення з мегакаріоцитів внаслідок реплікації HCV у клітинах кісткового мозку або в результаті порушення синтезу тромбопоетину [3, 4, 5].

Іншим фактором є активуючий систему гемостазу вплив інтерлейкінів -1, -6, -10, фактору некрозу пухлини- α , що супроводжується підвищенням кількості тромбоксану A2 і лейкотрієнів з розвитком агрегації, реакції вивільнення вмісту гранул тромбоцитів і подальшим внутрішньосудинним згортанням крові [6, 7]. Зміни функціональної спроможності тромбоцитів можуть також бути зумовленими надмірною активацією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) мембран цих клітин.

Однак, в літературі переконливих даних про безпосередній або опосередкований (через посилення процесів ПОЛ) вплив HCV на функціонування системи гемостазу наразі немає, а виражені порушення у згортальній системі крові у хворих на ХГС не завжди діагностуються і лише в термінальну стадію захворювання.

Мета дослідження: вивчити показники тромбоцитарної ланки гемостазу та стан ПОЛ у хворих на ХГС з протипоказаннями до інтерферонотерапії (ІФН-терапії) та з'ясувати зв'язок цих змін з активністю запального процесу в печінці.

Матеріали та методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходились 62 хворих на ХГС з протипоказаннями до ІФН-терапії, які за ступенем біохімічної активності патологічного процесу, згідно класифікації EASL були розділені на 2 рівні групи: I група – 30 осіб із мінімальною (активність АЛАТ не перевищувала 3-х норм), II група – 32 особи зі слабо вираженою (АЛАТ в межах 4-5 норм) активністю патологічного процесу.

Діагноз ХГС підтверджували виявленням у сироватці крові специфічних антитіл (aHCV, aHCV-IgM, aHCVNS3, aHCVNS4, aHCVNS5) за допомогою ІФА та RNA HCV методом ПЛР.

Про зміни у тромбоцитарній ланці гемостазу судили за наступними показниками: загальна кількість (PLT), ширина розподілу (PDW) і середній об'єм (MPV) тромбоцитів, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ). Вміст продуктів ПОЛ вивчали за концентрацією у сироватці крові хворих малонового діальдегіду (МДА) за методом І.Д. Стальної та Т.Г. Гаришвілі (1977), дієнових кон'югатів (ДК) – за методом І.Д. Стальної (1977). Ступінь фіброзу печінки (ФП) у хворих на ХГС визначали методом ФіброТест за шкалою METAVIR.

Для порівняння отриманих показників тромбоцитарної ланки гемостазу та ПОЛ (ДК та МДА) обстежено 30 здорових осіб.

Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). За допомогою критерію Ст'юдента-Фішера (t) оцінювали вірогідність різниці середніх величин у групах порівняння (p). Для виявлення кореляційної залежності між окремими показниками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення.

В результаті дослідження в обох групах виявлені певні зміни у тромбоцитарній ланці гемостазу (табл. 1).

**Показники тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ХГС
залежно від активності запального процесу в печінці (M±m)**

Показник	Зорові особи (n = 30)	Хворі з мінімальною активністю гепатиту (n = 30)	Хворі зі слабо вираженою активністю гепатиту (n = 32)
PLT, Г/л	282,07±2,78	240,23±2,39*	226,63±2,22* **
PDW, %	15,57±0,12	17,13±0,15*	19,27±0,14* **
MPV, fL	11,4±0,10	17,50±0,23*	20,43±0,31* **
АЧТЧ, с.	27,5±0,20	30,9±0,14*	35,83±0,35* **

Примітка:

* — різниця достовірна порівняно з показниками у здорових осіб ($p < 0,001$);** — різниця достовірна порівняно з показниками хворих із мінімальною активністю гепатиту ($p < 0,001$).

Як видно з таблиці 1, PLT у хворих I-ї групи була нижчою на 14,83 %, у хворих II-ї групи – на 19,65% порівняно з показниками здорових осіб ($p < 0,001$). PDW у хворих із мінімальною активністю гепатиту перевищувала показники здорових осіб на 10,02 %, а MPV – на 27,19% ($p < 0,001$).

Одночасно у хворих із слабо вираженою активністю гепатиту PDW була вищою порівняно з фізіологічними показниками на 53,51%, а MPV – на 79,21% ($p < 0,001$). Тривалість АЧТЧ подовжувалась у хворих I-ї групи порівняно з показниками здорових обстежених на 12,19%, тоді як у хворих II-ї групи – на 20,29% ($p < 0,001$).

Отримані дані свідчать про наявність певних порушень у тромбоцитарній ланці гемостазу навіть при мінімальній активності запального процесу в печінці хворих на ХГС.

Вміст МДА та ДК у сироватці крові хворих I групи перевищувала показники здорових осіб на 90,91% та

60,74% відповідно ($p < 0,001$). Рівень МДА у сироватці хворих II групи перевищував фізіологічні показники на 157,58% та був вищим за показники хворих I групи на 34,92% ($p < 0,001$). Концентрація ДК у сироватці крові хворих II групи була вищою, ніж у здорових осіб, на 185,19% та на 77,42 % порівняно з відповідними показниками у сироватці крові хворих I групи ($p < 0,001$) (див. табл. 2).

При визначенні активності процесів фіброзоутворення у 3 (10%) хворих ознаки ФП були відсутні. У 15 (50,00%) хворих із мінімальною активністю гепатиту виявлений слабо виражений (F1), а у 11 (36,67%) – помірно виражений (F2) та лише в 1 (3,33 %) хворого був виражений (F3) ФП. На відміну від хворих I-ї групи, при слабо вираженій активності гепатиту переважали хворі із F2 (18 осіб – 56,25%), у 10 (31,25%) хворих діагностовано F1, а у 1-го (3,12%) хворого – цироз печінки у стадії компенсації (F4).

**Концентрація продуктів ПОЛ у сироватці хворих на ХГС
залежно від активності гепатиту (M±m)**

Показник	Здорові особи (n = 30)	I група (n = 30)	II група (n = 32)
МДА, мкмоль/л	3,3±0,02	6,3±0,05*	8,5±0,01* **
ДК, мкмоль/л	13,5±0,10	21,7±0,20*	38,5±0,31* **

Примітка:

* – різниця достовірна порівняно з показниками у здорових осіб ($p < 0,001$);** – різниця достовірна порівняно з показниками у хворих із мінімальною активністю гепатиту ($p < 0,001$).

При цьому у хворих із F0 PLT була у середньому нижчою фізіологічних показників на 4,34%, із F1 – на 5,68%, тоді як при F2 – на 9,56%, при F3 – на 12,36%, при F4 – на 15,78%. У хворих з F4 збільшення тромбоцитарних індексів було найбільш суттєвим (PDW і MPV перевищували такі у здорових обстежених на 18,75% та 20,33% відповідно). PDW і MPV у хворих із F0 були у середньому вищими за показники здорових осіб на 6,54% та 7,81% відповідно, з F1 – на 10,56% та 11,56%, з F2 – на 12,48% та 14,45% з F3 – 13,42% та 16,78%. Це, на нашу думку, свідчить, що прогресування ФП у хворих на ХГС супроводжується поглибленням порушень у тромбоцитарній ланці гемостазу.

При статистичній обробці отриманих даних виявлено зворотний помірно виражений зв'язок між активністю АлАТ та PLT ($r = -0,545$) та прямий помірно виражений зв'язок між активністю АлАТ та PDW і MPV ($r = 0,658$ та $r = 0,644$ відповідно).

Коефіцієнт кореляції між рівнем PDW і MPV та МДА дорівнював –

$r = -635$ та $r = 763$ відповідно, а між концентрацією PDW і MPV та ДК – $r = -723$ та $r = 564$, що, на нашу думку, може свідчити про опосередкований вплив процесів ПОЛ на функціональну спроможність тромбоцитів.

Таким чином, виявлено зміни показників тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ХГС, що виражалося у зниженні загальної кількості тромбоцитів; збільшенні їх ширини розподілу та зменшення середнього об'єму; подовженні АЧТЧ; а також активіацію процесів вільнорадикального окислення ліпідів, на що вказувало підвищення у сироватці крові хворих концентрації продуктів ПОЛ – МДА та ДК. Встановлено, що такі зміни мали місце навіть при мінімальній активності запального процесу в печінці та поглиблювались у міру його прогресування. Встановлена наявність кореляційного зв'язку між активністю процесів ПОЛ та показниками тромбоцитарної ланки гемостазу, що свідчить про негативний вплив продуктів пероксидації на стан системи гемостазу у хворих з HCV-інфекцією.

Висновки

1. У хворих на ХГС відзначені порушення тромбоцитарної ланки гемостазу: зниження PLT, збільшення PDW та MPV, чіткість яких залежала від активності ХГС.
2. Виявлено збільшення концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих (МДА та ДК), що корелювало з активністю запального процесу в печінці.
3. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між порушеннями у системі ПОЛ та загальною кількістю тромбоцитів і тромбоцитарними індексами, що свідчить про безпосередню участь цих процесів у механізмах подальшого прогресування ХГС.
4. У міру прогресування ФП відбувалось поглиблення порушень у тромбоцитарній ланці та системі ПОЛ/АОС.

Література

1. Донцов Д.В. Роль иммуногематологических нарушений в патогенезе хронического гепатита С // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1.
2. Blackard J.T., Kemmer N., Sherman K.E. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 15–22.
3. Корой П.И. Механизмы нарушения и особенности регуляции функции тромбоцитов при хронических заболеваниях печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2003. – 23 с.
4. Жмуромская Л.С. Клинико-лабораторные и иммунологические особенности острых гепатитов В, С и манифестной формы микст-гепатита В+С у инъекционных наркопотребителей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2002. – 25 с.
5. Корой П.И. Клинико-патогенетическое значение нарушений гемостатического гомеостаза при хронических заболеваниях печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ставрополь, 2010. – 41 с.
6. Леонова Л.М. Особенности иммуногематологического статуса у больных хроническим вирусным гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 17 с.
7. Никитин В.Ю., Сухина И.А., Цыган В.Н. и др. Иммунологическая характеристика стадий хронического гепатита С и оценка факторов иммунной системы как прогностических критериев заболевания // *Журнал инфектологии*. – 2009. – Т. 1. – № 1. – С. 30–40.

УДК: [616.98:578.828ВІЛ:616.36-002.2]:577.125

СТАН ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ, ХВОРИХ НА ХГС І КОІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ХГС

В.М. Козько, К.В. Юрко, Г.О. Соломенник

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Ключові слова: хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція, коінфекція ВІЛ/ХГС, ліпідний обмін.

СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ, БОЛЬНЫХ ХГС И КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ХГС

В.Н. Козько, Е.В. Юрко, А.О. Соломенник

Исследование липидного обмена крови проведено у 110 больных, из них: больных ХГС – 36, ВИЧ-инфекцией – 35, коинфекцией ВИЧ/ХГС – 36. У обследованных больных выявлены нарушения липидного спектра, а именно: повышение в сыворотке крови содержания триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности, коэффициента атерогенности (КА) и снижение липопротеинов высокой плотности. Достоверно более высокий уровень ТГ ($p < 0,001$) отмечен у больных коинфекцией ВИЧ/ХГС, по сравнению с больными ХГС и ВИЧ-инфекцией. При проведении корреляционного анализа у больных коинфекцией ВИЧ/ХГС установлена прямая связь между уровнем CD4+ клеток и степенью повышения уровня ТГ ($r = 0,64$, $p < 0,001$), КА ($r = 0,57$, $p < 0,001$).

Ключевые слова: хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, коинфекция ВИЧ/ХГС, липидный обмен.

THE STATE OF LIPID METABOLISM INDICES IN HIV-INFECTED PERSONS, PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND HIV/HCV COINFECTION

V.M. Kozko, K.V. Iurko, G.O. Solomennyk

The content of lipid metabolism was determined in 110 patients: with chronic hepatitis C – 36 patients, with HIV infection – 35 and coinfection of HIV/HCV – 36 patients. In the investigated patients, lipid metabolism disorders were identified,

such as an increase in the triglycerides, low density lipoprotein, very low density lipoprotein and a reduction in high density lipoprotein contents. Significantly higher levels of triglycerides ($p < 0.001$) were observed in patients with HIV/HCV coinfection compared to patients with chronic hepatitis C and HIV-infection. Data system analysis suggests that in patients with HIV/HCV coinfection, a strong direct relationship was established between the level of CD4+ cells and the degree of increase in triglycerides ($r = 0,64$, $p < 0.001$), atherogenic index ($r = 0,57$, $p < 0.001$).

Key words: chronic hepatitis C, HIV-infection, HIV/HCV coinfection, lipid metabolism.

Вступ. В усьому світі вірус гепатиту С (HCV) і вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) є найважливішими та найпоширенішими вірусними інфекціями, які спричиняють значну захворюваність і смертність [1]. Хронічний гепатит С (ХГС) визначається у 60-70% ВІЛ-інфікованих осіб, що пов'язано зі спільними шляхами зараження. Коінфекція ВІЛ/ХГС є важливою проблемою охорони здоров'я, оскільки віруси, діючи синергічно, прискорюють прогресування ураження печінки [2].

Метаболічний синдром (МС) – це поєднання ожиріння, інсулінорезистентності (ІР), артеріальної гіпертонії, гіпертригліцеридемії, низького рівня ЛПВЩ і гіперурикемії. Будь-яке запалення супроводжується фізіологічною ІР, саме тому метаболічні порушення, притаманні для МС, слід очікувати при інфекційних захворюваннях, зокрема у хворих на ХГС і ВІЛ-інфекцію [3].

Відомо, що core-білок HCV порушує метаболізм і транспорт ліпідів у гепатоциті, сприяючи стеатоз печінки у хворих на ХГС [4]. Тривала персистенція HCV-інфекції в організмі людини рано чи пізно призводить до

порушення обміну жирів. Вірусоіндукована жирова інфільтрація печінки спостерігається в 30–70 % хворих, у частини пацієнтів визначається без ознак МС [5].

Дані літератури щодо особливостей порушень ліпідного спектра крові на тлі ХГС до теперішнього часу є суперечливими. Дослідження стану ліпідного обміну у зазначеній категорії хворих свідчать про його порушення, що характеризується підвищенням вмісту тригліцеридів (ТГ) і зниженням вмісту ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у сироватці крові [6]. По результатах іншого дослідження ліпідного обміну крові у хворих на ХГС спостерігається зниження вмісту загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та підвищення вмісту ТГ ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ); рівень ЛПВЩ зберігається без змін [7].

Ще до появи антиретровірусних препаратів було відзначено, що у хворих на ВІЛ-інфекцію є схильність до розвитку дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, вісцерального ожиріння та ІР. Впровадження антиретровірусної терапії (АРТ), побічними ефек-

тами якої є порушення, що входять у поняття МС, призвело до поглиблення метаболічних розладів у ВІЛ-інфікованих осіб.

Відомо, що ризик розвитку серцево-судинних захворювань у ВІЛ-інфікованих осіб, які отримують АРТ, зростає в кілька разів. Американські вчені дослідили поширеність метаболічних порушень серед ВІЛ-інфікованих осіб і населенням США та виявили наявність МС у 25% ВІЛ-інфікованих осіб [8]. Недивлячись на те, що ризик МС виявився меншим, ніж у загальній популяції, низький рівень ЛПВЩ і гіпертригліцеридемія зустрічались у хворих на ВІЛ-інфекцію частіше, ніж у ВІЛ-негативних осіб [9].

Отже, суперечливість даних літератури, відносно провідної ролі у біохімічних процесах ліпідних показників обґрунтовують доцільність їх всебічного вивчення у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і коінфекцію ВІЛ/ХГС.

Мета дослідження: оцінити стан показників ліпідного обміну у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і коінфекцію ВІЛ/ХГС.

Матеріали і методи. Дослідження проводилися на кафедрі інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету та Харківському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом.

У дослідження включено 107 хворих, з них: хворих на ХГС – 36, ВІЛ-інфекцію – 35 і коінфекцію ВІЛ/ХГС – 36. Вік хворих становив 20-63 роки. Групу порівняння склали 32 практично здорові особи, які були співвідносні за

віком і статтю з хворими досліджуваних груп. Зразки сироватки були взяті з інформованої згоди пацієнтів, дослідження узгоджено із комісією з питань етики та біоетики ХНМУ.

Дослідження ліпідного обміну крові (ЗХ, ТГ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ) було проведено ферментативно-колориметричним методом. Використовували біохімічний аналізатор BS-300 М фірми «Sinnova» з діагностичними наборами фірми «СпайнЛаб» (Іспанія). Вміст ЛПДНЩ у сироватці крові визначали за формулою А.Н. Клімова: $ЛПДНЩ = ТГ / 5$, де ЛПДНЩ – вміст ЛПДНЩ у сироватці крові, ммоль/л; ТГ – вміст ТГ у сироватці крові, ммоль/л; 5 – коефіцієнт розрахунку. Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою: $КА = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$, де КА – коефіцієнт атерогенності, ум. од.; ЗХ – вміст ЗХ у сироватці крові, ммоль/л; ЛПВЩ – вміст ЛПВЩ у сироватці крові, ммоль/л [10].

Статистична обробка даних проводилася з використанням пакета прикладних програм «Statistica for Windows», 8.0. Використовувалися методи описової статистики (визначення числових характеристик змінних – середньої арифметичної [M], середньої помилки вибірки [m], визначення достовірності відмінностей [p]), що перевіряються за t-критерієм Стьюдента-Фішера в репрезентативних вибірках, метод кореляційних структур [11].

Результати. Показники ліпідного обміну у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і коінфекцію ВІЛ/ХГС представлені в табл. 1. Як видно з табл. 1, вміст ЗХ у хворих усіх груп не

мав вірогідної різниці з аналогічним показником у осіб контрольної групи. У досліджених пацієнтів, порівняно з контролем, відзначалося достовірне підвищення вмісту ТГ, КА, ЛПНЩ, ЛПДНЩ і зниження ЛПВЩ. Вірогідно вищий рівень ТГ ($p < 0,001$) спостерігався у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС, порівняно з хворими на ХГС і ВІЛ-інфекцію.

Незважаючи на достовірні відхилення від контролю, виникає питання про ступінь цього відхилення [11]. Дані рис.1 свідчать про наявність чотирьох кластерів відхилень, а саме: з виразними ($17,0 > t \geq 6,0$), помірними ($6,0 > t \geq 3,3$), незначними ($3,3 > t \geq 1,96$) змінами та відсутністю відхилень від контролю ($t < 1,96$). Так, при визначенні ступеня відхилення

Таблиця 1.

Вміст показників обміну ліпідів у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і коінфекцію ВІЛ/ХГС, $M \pm m$

Показник	Групи хворих			Контрольна група (n=32)
	ХГС (n=36)	ВІЛ-інфекція (n=35)	Коінфекція ВІЛ/ХГС (n=36)	
ЗХ, ммоль/л	4,12±0,18 $p > 0,05$	4,13±0,11 $p > 0,05$ $p1 > 0,05$	4,35±0,15 $p > 0,05$ $p1 > 0,05$ $p2 > 0,05$	4,41±0,79
ТГ, ммоль/л	1,85±0,02 $p < 0,001$	2,17±0,18 $p < 0,001$ $p1 > 0,05$	2,63±0,11 $p < 0,001$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	0,68±0,06
ЛПВЩ, ммоль/л	1,08±0,09 $p < 0,001$	1,21±0,07 $p < 0,001$ $p1 < 0,001$	1,04±0,14 $p < 0,001$ $p1 > 0,05$ $p2 > 0,05$	1,47±0,03
ЛПНЩ, ммоль/л	2,19±0,16 $p < 0,001$	2,24±0,11 $p < 0,001$ $p1 > 0,05$	2,43±0,15 $p < 0,001$ $p1 > 0,05$ $p2 > 0,05$	1,18±0,21
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,37±0,09 $p < 0,05$	0,43±0,03 $p < 0,001$ $p1 > 0,05$	0,53±0,34 $p < 0,001$ $p1 > 0,05$ $p2 > 0,05$	0,14±0,024
КА (ум. од.)	3,72±0,39 $p < 0,001$	2,72±0,19 $p < 0,001$ $p1 < 0,001$	3,14±0,36 $p < 0,001$ $p1 > 0,05$ $p2 < 0,05$	2,12±0,04

Примітка: при наявності достовірних відмінностей, порівняно з показниками: p – контрольної групи, $p1$ – хворими на ХГС, $p2$ – хворими на ВІЛ-інфекцію.

від контролю значень аналізованих ознак за допомогою нормованого показника t-критерію встановлено, що у хворих на ХГС виражені порушення помічено відносно збільшення рівня ТГ ($t=16,7$; $p<0,001$ –перший ранг) і КА ($t=10,7$; $p<0,001$ - другий ранг).

Помірні відхилення від контролю у хворих на ХГС встановлено щодо збільшення ЛПНЩ ($t=3,9$; $p<0,001$ – третя рангова позиція) і ЛПВЩ ($t=3,5$; $p<0,001$ – четвертий ранг). Незначні відхилення від контролю стосувалися підвищення ЛПДНЩ ($t=2,5$; $p<0,05$ – п'яте рангове місце), а вміст ЗХ незначно відрізнявся.

Відносно ступеня відхилення від контролю показників ліпідного обміну за допомогою нормованого показника t-критерію, встановлено, що у ВІЛ-інфікованих осіб значні відхилення стосуються збільшення вміс-

ту ТГ ($t=7,8$; $p<0,001$ – перший ранг) і ЛПДНЩ ($t=7,26$; $p<0,001$ – друге рангове місце; рис. 2).

Третій ранг займають помірні відхилення у вигляді підвищення ЛПНЩ ($t=4,42$; $p<0,001$). Незначні відхилення від контролю у ВІЛ-інфікованих осіб відзначено щодо зменшення ЛПВЩ ($t=3,25$; $p<0,01$) і збільшення КА ($t=3,16$; $p<0,01$). Останній ранг посідає ЗХ, вміст якого несуттєво відрізнявся від показників контрольної групи.

Значні відхилення у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС стосуються збільшення вмісту ТГ ($t=16,5$; $p<0,001$ – перша рангова позиція) і КА ($t=7,8$; $p<0,001$ – другий ранг), що свідчить про ризик виникнення серцево-судинної патології (рис. 3).

Помірні відхилення стосуються підвищення вмісту ЛПНЩ ($t=4,81$; $p<0,001$ – третє рангове місце) і

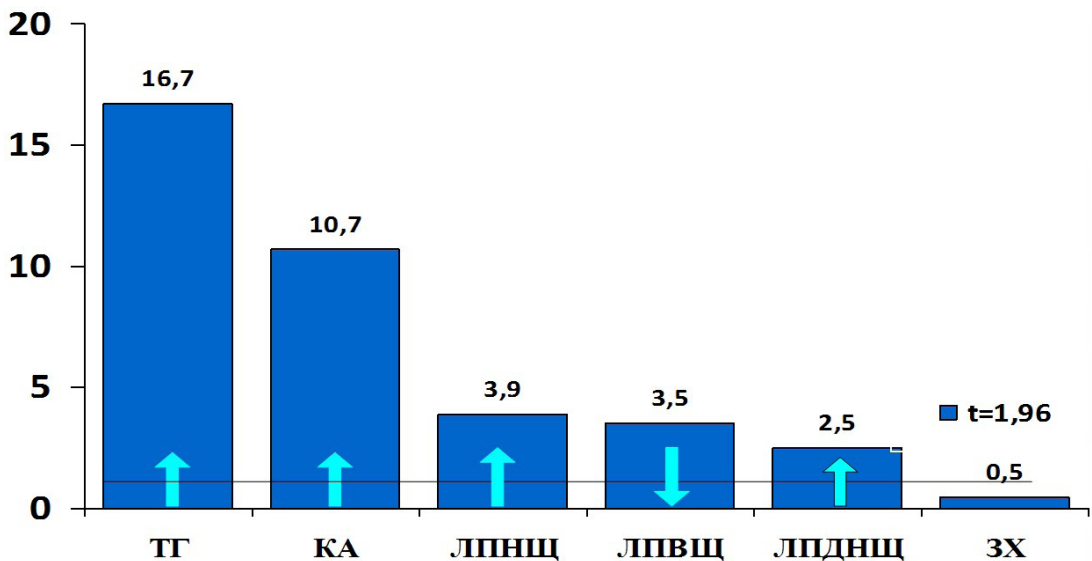


Рисунок 1. Ступінь відхилення від контролю показників ліпідного обміну у хворих на ХГС (↑ – збільшення; ↓ – зменшення)

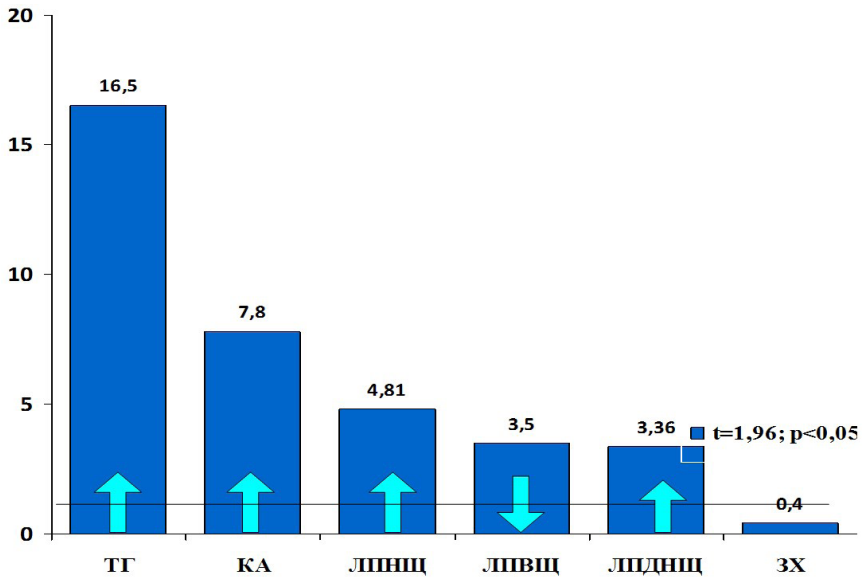


Рисунок 2. Ступінь відхилення від контролю показників ліпідного обміну у хворих на ВІЛ-інфекцію (↑ – збільшення; ↓ – зменшення).

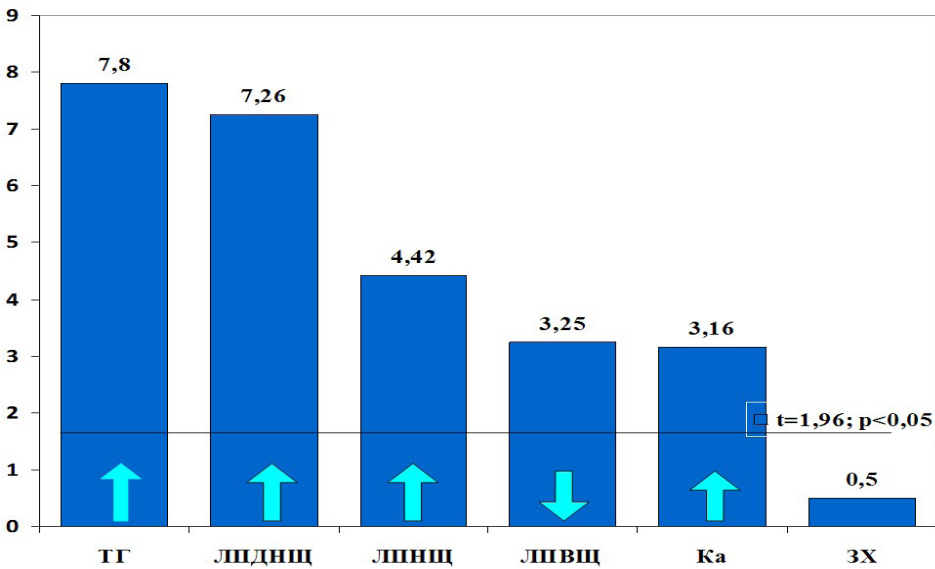


Рисунок 3. Ступінь відхилення від контролю показників ліпідного обміну у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС (↑ – збільшення; ↓ – зменшення).

ЛПДНЩ ($t=3,36$; $p<0,01$ – п'ятий ранг), а також зменшення рівня ЛПВЩ ($t=3,5$; $p<0,01$ – четвертий ранг). Закликає рангову ієрархію вміст ЗХ у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС, який

не мав достовірної різниці з даними осіб контрольної групи.

При проведенні кореляційного аналізу у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС встановлено потужний пря-

мий зв'язок між рівнем CD4+ клітин і ступенем підвищення ТГ ($r=0,64$, $p<0,001$), КА ($r=0,57$, $p<0,001$).

Отримані результати свідчать про порушення стану показників ліпідного спектра у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і коінфекцію ВІЛ/ХГС, що зумовлює необхідність подальшого їх вивчення та урахування під час моніторингу хвороби та призначення АРТ, особливо зважаючи на довічний характер її призначення.

Висновки. У досліджених хворих виявлено порушення ліпідного обміну, а саме: підвищення у сироватці

крові вмісту ТГ, КА, ЛПНЩ, ЛПДНЩ і зменшення ЛПВЩ. Переважно вищий рівень ТГ відзначено у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС, порівняно з хворими на ХГС і ВІЛ-інфекцію.

При проведенні кореляційного аналізу у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС встановлено потужний прямий зв'язок між рівнем CD4+ клітин і ступенем підвищення ТГ ($r=0,64$, $p<0,001$), КА ($r=0,57$, $p<0,001$).

Література

1. Юрко К.В. Клініко-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції в Харківській області/ К.В. Юрко //Еспериментальна і клінічна медицина. - №3(60). - 2013. - С.105-110.
2. Максимов С.Л. Клиническое течение, исходы и лечение вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.09/ С.Л. Максимов; ГОУ ВПО. - Москва, 2010. - 46 с.
3. Метаболический синдром при ВИЧ-инфекции. Введение в проблему/ Н.В. Глухов, С.Ю. Чубриева, В.В. Расохин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия - 2009. -Том 1- С. 38-49.
4. Khattab M.A. Association between metabolic abnormal it ies and hepatitis C-related hepatocellular rcarcinoma / M.A. Khattab // AnnHepatol. - 2012. - № 11 (4). - P. 487-494.
5. Ge D. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge, J. Fellay, A.J. Thompson [et. al.] // Nature. - 2009. - № 461 (7262). - P. 399-401.
6. Bassendine M.F. Lipids and HCV / M.F. Bassendine, D.A. Sheridan, S.H. Bridge [et al.] // Semin Immunopathol. - 2012. - № 31. - P. 1755-1762.
7. Sheridan D.A. Hepatitis C virus and lipids in the era of direct acting antivirals (DAAs) / D.A. Sheridan, R.D. Neely, M.F. Bassendine // Clin. Res. Hepatol., Gastroenterol. - 2012. - № 5. - P. 2891-2895.
8. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-Infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey) / Denise L. Jacobson [et al.] // J Acquir Immune Defic Syndr. - 2006. - № 43 - P. 458-466.
9. Bonfanti P. The feature of metabolic syndrome in HIV naive patients is not the same of those treated: Results from a prospective study / P. Bonfanti, G.V. De Socio, E. Ricci [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy - 2012. - № 66 (5) -P. 348-353.
10. Никульчева Н.Г. Фенотипирование дислипидотеинемий / Н.Г. Никульчева, И.В. Криворученко // Методические рекомендации (под. ред. А.Н. Климова). - М. - 1984. - 16 с.
11. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине // А.Н. Зосимов. - Харьков: Торнадо, 2000. - 82 с.

УДК 616.98:578.825.73]:616.36:577.25.33

**РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ
У МЕХАНІЗМАХ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ
ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗИ**

Н.О. Жураковська

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, ураження печінки, перекисне окислення ліпідів.

**РОЛЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
В МЕХАНИЗМАХ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ
ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ**

Н.А. Жураковская

Под наблюдением находилось 93 больных гаммагерпесвирусным инфекционным мононуклеозом (ИМ) в возрасте от 18 до 40 лет, которые лечились в Одесской городской клинической инфекционной больнице или амбулаторно. С учетом степени тяжести болезни все больные были разделены на 3 группы: I (31 человек) – с легким, II (32 человека) – со среднетяжёлым, III (30 человек) – с тяжёлым течением ИМ. Изучено содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови больных ИМ в динамике заболевания. В результате исследования выявлено повышение концентрации продуктов пероксидации – малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, которое зависело от тяжести течения и периода заболевания. Установлена прямая выраженная корреляционная взаимосвязь между содержанием продуктов ПОЛ и активностью АлАТ, что говорит о непосредственном участии процессов ПОЛ в механизмах деструкции гепатоцитов и позволяет усовершенствовать существующие методы патогенетической терапии.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, поражение печени, перекисное окисление липидов.

THE ROLE OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN MECHANISMS OF LIVER AFFECTION IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

N.O. Zhurakovskaya

We have examined 93 patients with gammaherpetic viral infectious mononucleosis (IM) at the age of 18 to 40 years who were treated in Odessa Municipal Clinical Hospital of Infectious Diseases, or referred to outpatients. Taking into account severity of the disease, all patients were divided into 3 groups of observations: I (31 people) – with mild, II (32 people) – with moderately severe, III (30) – with severe IM. The content of lipid peroxidation (LPO) was investigated in the blood serum of patients with IM in the course of the disease. As a result of the study an increased concentration of peroxidation products – malondialdehyde and diene conjugates was revealed, which depended on the severity and the period of the disease. A direct marked correlation was established between the content of lipid peroxidation products and ALT levels, indicating the direct involvement of lipid peroxidation processes in the mechanisms of destruction of hepatocytes, and can help improve existing methods of pathogenetic therapy.

Key words: infectious mononucleosis, liver affection, peroxide lipid oxidation.

Вступ. Інфекційний мононуклеоз (ІМ) являє собою синдромокомплекс, який включає інтоксикаційний і гіпертермічний синдроми, гострий тонзиліт, поліімфаденопатію, атипичний лімфоцитоз, гепатит та ін. Вірус Епштейна-Барр (VEB), що відноситься до ДНК-вмісного герпесвірусу 4 типу, є одним з найбільш розповсюджених етіологічних чинників ІМ. Реплікація VEB в організмі людини може викликати первинне ураження печінки, внаслідок чого формується гепатит. Лабораторні дослідження виявляють, як правило, помірне підвищення активності амінотрансфераз, рівня білірубину та ферментів, які вказують на розвиток холестазу. Іноді гепатит, спричинений гострою VEB-інфекцією, може перебігати з формуванням гепато-

целюлярного некрозу та гранульом і призводити до фатальних наслідків [1, 2, 3].

Але, не зважаючи на численні дослідження, до сьогоднішнього дня механізми розвитку гепатиту при інфекційному мононуклеозі залишаються докінця нерозкритими, частіше цей процес пояснюють безпосереднім гепатотропним впливом VEB на клітини печінки [1-4].

З іншого боку, у світовій літературі є свідчення про роль процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у механізмі ураження печінки при різних захворюваннях гепатобіліарної системи. Так, зазначено, що надлишкове утворення продуктів пероксидації справляє значний негативний вплив на функціонування гепатоцитів у хворих із хронічними вірусними ге-

патитами В і С, при алкогольному та токсичному ураженні печінки, стеатогепатиті, тощо. Однак, у хворих на ІМ ці процеси не вивчені, що не дозволяє враховувати їх при призначенні патогенетичної терапії [5-9].

Мета роботи: дослідити основні порушення процесів ПОЛ у хворих на ІМ та прослідити їх можливий взаємозв'язок із активністю гепатиту.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходились 93 хворих на ІМ, які лікувались в Одеській міській клінічній інфекційній лікарні або амбулаторно. Хворі поступали на 5–6 день хвороби. З урахуванням тяжкості перебігу хвороби всіх хворих було поділено на 3 групи: I (31 особа) – із легким, II (32 особи) – із середньотяжким, III (30 осіб) – із тяжким перебігом ІМ. Діагноз інфекційного мононуклеозу був встановлений на підставі клінічної картини захворювання, з урахуванням епідеміологічного анамнезу і був підтверджений виявленням у хворих маркерів гострої Епштейна-Барр-вірусної інфекції (VCA-IgM, EA-IgM) та ДНК вірусу у слині методом ПЛР.

Поряд з традиційними методами обстеження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, бактеріологічне дослідження слизу із ротоглотки, УЗД органів черевної порожнини), проведено вивчення стану процесів ПОЛ. З цією метою у сироватці крові хворих вивчали концентрацію нових кон'югатів (ДК) і маломолекулярного діальдегіду (МДА) за методом І.Д. Стальної та Т.Г. Гаришвілі. Вище зазначені дослідження проводили у

динаміці перебігу хвороби – під час вступу хворих до стаціонару, на 10 та 30 добу спостереження. Для оцінки означених показників обстежено 30 здорових осіб.

Усі хворі отримували лікування згідно протоколів надання медичної допомоги МОЗ України. Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на персональному комп'ютері ASUS A7V8X-X/LAN за допомогою Microsoft Office 2010, StatPlus 2009.

Отримані результати та їх обговорення. При госпіталізації хворі скаржилися на загальну слабкість, зниження апетиту, підвищення температури тіла до 39,3°С, міальгію, біль у горлі при ковтанні, збільшення периферичних лімфовузлів, відчуття тяжкості у правому підбер'ї.

У хворих із легким перебігом ІМ збільшення печінки відмічалось у 8 (22,8 %) випадках і було помірним (+1-1,5 см по середньо-ключичній лінії). За умов середньотяжкого перебігу ІМ при госпіталізації або зверненні до поліклініки гепатомегалія відмічалась у 29 (82,8 %) хворих, нижній край печінки виступав з-під краю правої реберної дуги на 1,5-2 см по середньо-ключичній лінії. У хворих із тяжким перебігом хвороби ця ознака зустрічалась частіше. Так, наявність гепатомегалії підтверджена у 33 (94,2 %) хворих – нижній край печінки виступав з-під краю правої реберної дуги на 2–2,5 см по середньо-ключичній лінії.

При біохімічному дослідженні крові хворих із легким перебігом хвороби активність АлАТ і вміст білірубину залишались в межах нор-

ми. Прояви цитолітичного синдрому встановлені у 23 (65,7 %) хворих із середньотяжким, у 35 (100 %) – з тяжким перебігом ІМ. Активність АлАТ в II групі не перевищувала $1,6 \pm 0,2$ ммоль/год·л у 19 (54,3 %) хворих, у 4 (11,4 %) – дорівнювала $2,2 \pm 0,4$ ммоль/год·л, у 8 хворих спостерігалась помірна гіпербілірубінемія, рівень загального білірубіну в крові складав $33,40 \pm 1,28$ мкмоль/л, переважала пряма фракція. Активність АлАТ у хворих III групи в середньому дорівнювала $3,69 \pm 0,08$ ммоль/год·л, гіпербілірубінемія виявлена у 22 (62,8 %), рівень загального білірубіну в крові складав $39,92 \pm 0,45$ мкмоль/л, переважала пряма фракція.

У результаті проведеного дослідження встановлено збільшення вмісту продуктів пероксидації – ДК і МДА у всіх групах спостереження (табл.1).

Як видно з таблиці 1, за умов легкого перебігу ІМ вміст продуктів ПОЛ зростав несуттєво та наближався до норми вже на 10 добу лікування. У хворих із середньотяжким перебігом ІМ рівень МДА у сироватці крові хворих при зверненні до поліклініки або під час госпіталізації збільшувався на 420 %, а ДК – на 467 %, а за умов тяжкого перебігу хвороби – на 550 % та 511 % відповідно, порівняно із здоровими особами ($p < 0,001$). У цей же час в обох групах хворих визначали найбільше підвищення активності АлАТ.

Таблиця 1.

Динаміка змін вмісту МДА і ДК та активності АлАТ у сироватці крові хворих на ІМ залежно від тяжкості перебігу хвороби

Період спостереження	МДА, ммоль/л	ДК, ммоль/л	АлАТ, ммоль/год·л
Хворі зі легким перебігом інфекційного мононуклеозу (n=31)			
Первинне дослідження	$0,31 \pm 0,01^*$	$1,55 \pm 0,01^*$	$0,57 \pm 0,01$
10-й день лікування	$0,29 \pm 0,01^*$	$1,34 \pm 0,01^*$	$0,53 \pm 0,03$
30-й день лікування	$0,26 \pm 0,01$	$0,97 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,02$
Хворі зі середньотяжким перебігом інфекційного мононуклеозу (n=32)			
Первинне дослідження	$1,25 \pm 0,01^*$	$5,39 \pm 0,05^*$	$1,30 \pm 0,07$
10-й день лікування	$0,62 \pm 0,01^*$	$4,19 \pm 0,05^*$	$1,15 \pm 0,04$
30-й день лікування	$0,36 \pm 0,01^*$	$1,95 \pm 0,06^*$	$0,90 \pm 0,03$
Хворі зі тяжким перебігом інфекційного мононуклеозу (n=30)			
Первинне дослідження	$1,56 \pm 0,02^*$	$5,81 \pm 0,05^*$	$3,69 \pm 0,08$
10-й день лікування	$1,04 \pm 0,02^*$	$4,82 \pm 0,01^*$	$2,15 \pm 0,05$
30-й день лікування	$0,79 \pm 0,03^*$	$2,25 \pm 0,04^*$	$1,39 \pm 0,07$
Здорові особи (n=30)			
-	$0,24 \pm 0,01$	$0,95 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,03$

Примітка: * - вірогідна різниця порівняно із здоровими особами ($p < 0,001$)

На 10 добу лікування вміст продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих II і III групи помірно зменшувався, що супроводжувалось й зниженням активності амінотрансфераз, рівня білірубину та зменшенням клінічних проявів хвороби. Повної нормалізації вмісту продуктів ПОЛ, як і активності АЛАТ, під час спостереження за хворими обох груп не відбувалось.

Також слід зазначити, що при проведенні статистичної обробки отриманих результатів встановлена кореляційна залежність між кількістю ДК і концентрацією загального білірубину. Коефіцієнт кореляції ($r=0,821$) в даному випадку свідчив про прямий виражений характер зв'язку. Також встановлений прямий виражений кореляційний зв'язок між вмістом МДА та вмістом загального білірубину ($r=0,826$), вмістом ДК та активністю АЛАТ ($r=0,843$), вмістом МДА й активністю АЛАТ ($r=0,988$). Це свідчить, на нашу думку, про безпосередню участь процесів ПОЛ у механізмах деструкції гепатоцитів.

Отже, цілком можливим вважається припущення, що проникнення та подальша реплікація EBV в організмі людини сприяє активації процесів вільно-радикального окислення. Під-

вищений вміст продуктів ПОЛ призводить до окислення жирнокислотних компонентів фосфоліпідів, що входять до складу мембран гепатоцитів, порушуючи таким чином просторову орієнтацію фосфоліпідів клітинних мембран. Це, в свою чергу, може призводити до змін іонної проникності мембран, блокування внутрішньомембранних ферментів гепатоцитів з подальшим порушенням процесів фосфорилування у них і, як наслідок, лізисом клітин. Розуміння цього механізму ураження печінки у хворих на ІМ дозволяє удосконалити існуючі методи терапії шляхом включення до стандартів лікування препаратів з антиоксидантними властивостями.

Висновки:

1. У хворих на ІМ відбувається підвищення вмісту продуктів пероксидації – ДК і МДА, рівень яких залежить від періоду та тяжкості перебігу хвороби.
2. Встановлено взаємозв'язок між інтенсивністю процесів ПОЛ і тяжкістю ураження печінки у хворих на ІМ.
3. Розуміння механізму розвитку гепатиту, викликаного EBV, дозволить удосконалити існуючі методи терапії.

Література

1. Анненкова І.Ю. Значення цитокінового статусу хворих на інфекційний мононуклеоз у формуванні структурно-функціонального стану печінки/ І.Ю. Анненкова, С.В. Кузнецов // Експериментальна і клінічна медицина. – 2010. – № 2. – С. 116–119.
2. Дубинська Г.М. Епштейна–Барр вірус як етіологічний чинник хронічного гепатиту / Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, В.А. Боднар // Профілактична медицина. – 2009. – № 2. – С. 42–44.

3. Кульмінська І.Ю. Структурно-функціональні зміни печінки та імунна відповідь дітей при інфекційному мононуклеозі / І.Ю. Кульмінська // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2009. – Т. 9, Вип. 4. – С. 287–288.
4. Markin R.S. Manifestation of Epstein-Barr virus associated disorders in liver. // *Liver*. – 1994. – Vol. 14. – P. 1–13.
5. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т.12, № 4. – С. 21–25.
6. Гриднєв О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О. Є. Гриднєв // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5. – С. 80–83.
7. Лісничук Н.Є. Дослідження параметрів вільнорадикального окислення та стан антиоксидантної системи білих щурів з експериментальним токсичним ураженням печінки / Н.Є. Лісничук // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – № 2. – С. 83–85.
8. Никитин Е.В. Активность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы у больных хроническим гепатитом С / Е.В. Никитин // Бюлетень IV читання В.В. Підвисоцького : наук. конф., 26–27 трав. 2005 р., – Одеса : Одеський державний медичний університет, 2005. – С. 91.
9. Нікітін Е.В. Стан процесів перекисного окислення ліпідів при хронічному гепатиті С у вагітних / Є.В. Нікітін, О.Є. Іванникова // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 2. – С. 35–37.

УДК: 159.9:61.616.3

**ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕМОГРАФІЧНИХ ТА СОЦІАЛЬНИХ ПРЕДИКТОРІВ
РОЗВИТКУ ДЕПРЕСІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С
(2 ТА 3 ГЕНОТИП HCV)**

*Повідомлення друге**

О.Б. Ворожбит

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м.Львів

Ключові слова: хронічний гепатит С, депресія, інтерферонотерапія, генотип ВГС.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНЫХ
ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С (2 И 3 ГЕНОТИП HCV)**

Второе сообщение

О.Б. Ворожбит

В работе представлены результаты исследования демографических и социальных предикторов развития депрессии у больных хроническим гепатитом С со 2 и 3-м генотипом ВГС во время противовирусной терапии.

Введение. Современный стандарт лечения больных хроническим гепатитом С – комбинированная терапии пегилированным интерфероном (ИФН) $\alpha 2a$ или $\alpha 2b$ в комбинации с рибавирином, в ходе которой распространение депрессии среди пациентов составляет от 6 до 70%. Таким образом, особое внимание вызывает прогноз возможного возникновения депрессии до начала терапии путем исследования возможных факторов риска, особенно демографических и социальных.

Цель. Целью работы было исследование влияния демографических и социальных факторов на риск развития депрессии у пациентов с хроническим гепатитом С со 2 и 3-м генотипом вируса во время ПВТ.

Материалы и методы. В исследование было включено 93 пациента с ХГС (2-3 генотип ВГС): 51 мужчина и 42 женщины в возрасте от 18 до 61г., получавшие ПВТ пегилированным ИФН-2b и рибавирином в течение 48 недель. Диагностика депрессии проводилась по шкале Z-SDS Цунга. Были проанализированы такие демографические и социальные факторы как семейное положение, уровень образования, уровень осведомленности о болезни, социальная поддержка для оценки их влияния на развитие депрессии в процессе лечения.

* Продовження – перше повідомлення у журналі Гепатологія – №1. – 2013. – С. 15–19.

Результаты. В результате проведенного тестирования было установлено, что лечение больных ХГС достоверно сопровождается постепенным увеличением частоты развития симптомов депрессии в течение первых 3-х месяцев терапии: на 4-й неделе – 46,2 %, на 8-й неделе – 36,5%, в течение 12-й недели – 13,9%, в течение 24-й недели – 10,7%. Самый высокий уровень депрессии выявлен у пациентов в возрасте 18-29 лет (35,4%), преимущественно у мужчин (57%) с низким общим уровнем образования (71%) и с низким уровнем знаний, касающихся наиболее важных аспектов болезни (69%).

Ключевые слова: хронический гепатит С, депрессия, интерферонотерапия, генотип ВГС.

RESEARCH OF DEMOGRAPHIC AND SOCIAL PREDICTORS OF DEPRESSION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C (2 AND 3) GENOTYPE HCV

O.B. Vorozhbyt

This article presents results of a study of demographic and social predictors of depression development in patients with chronic hepatitis C (genotype 2-3) during antiviral therapy.

Introduction. Until recently, modern standards of treatment have been combined therapy of pegylated interferons (PegIFN) $\alpha 2a$ or $\alpha 2b$ in combination with ribavirin (RBV), during which level of depression among patients was from 6% to 70%. Apparently, adding to the therapy of the third drug, characteristic feature of which is a wide range of changes from the psychic side effects, namely depression, will promote increase in frequency of revealing and intensity of depressive syndromes during the therapy. Therefore, prognosis of possible occurrence of depression becomes an issue of a particular importance long before therapy of patients with HHC by means of research of possible risk factors, especially demographic and social factors, proper attention to which is not often paid.

Goal. The goal of the current essay was investigation of the influence of demographic and social factors and risk of depression development of patients with chronic hepatitis C with genotype 2-3 during AVT.

Materials and Methods. The research included 93 patients with HHC (2-3 genotype HCV), among which were 51 men and 42 women aged 18-61, who received AVT - Pegylated IFN- $\alpha 2b$ and Ribavirin. At the beginning of treatment, symptoms of depression were not revealed and depressive episode was diagnosed during the period from the 4th to 24th weeks of treatment. Patients received treatment for 48 weeks. Additional tests were carried out according to the scale Z-SDS Zung Self-Rating Depression Scale. The following demographic and social factors were analysed – marital status, level of education, level of awareness about his/her disease, social support for evaluation of the impact on depression development during the therapy.

Results. As a result of performed testing it was established that treatment of patients with HHC was reliably accompanied by gradual rise in frequency of symptoms development during 1- 3 months of therapy: during the 4th week – 46.2 %, during the 8th week – 36.5%, during the 12th week – 13.9%, during the 24th week – 10.7%. Most depressive symptoms occurred during the 12th month of the therapy. While analyzing patients according to the age, it was revealed that among the age category from 18 to 29 – 35.4 %, from 30 to 39 – 22.58 %, from 40 to 49 – 26.8 %, from 50 to 61 – 22.5% showed depressive symptoms. The highest level was revealed among the patients' group aged 18-29 years. According to sex division depressive symptoms were most often revealed in 57% male patients. While considering such factor as marital status, there was no significant difference. A direct correlation between high level of depressive symptoms during the therapy and a low educational level of patients was revealed. 67% of patients did not have high education. A probable connection of a low education level concerning the most important aspects of the disease and frequency of appearance of depressive symptoms was established in 72% patients. Depressive symptoms were revealed in 43% of people who did not have a proper social security.

Conclusion.

1. **It has been established**, that treatment of patients with HHC 2-3 genotype is reliably accompanied by increasing frequency of development of depression symptoms during 1–3 months of therapy. Most depressive symptoms appeared during the 4th week of the therapy – 46.2%.
2. It was investigated that people aged 18-29 – 35.4 %, commonly males 57% with low general education level – 71% and with low level of knowledge regarding the most important aspects of their disease and frequency of appearance of depressive symptoms – 69% prevailed among patients with HHC with genotype 1 with depression development.
3. A reliable impact of demographic and social factors on frequency of depression development during the therapy of patients with HHC was established.

Key words: chronic hepatitis C, depression, interferon, genotype HCV

Вступ. За даними різних дослідників, від 170 до 200 млн осіб у світі, та приблизно 3% населення України, інфіковані ВГС. За прогнозами фахівців у 25–30% з них сформується цироз печінки (ЦП), а у 10% – гепатоцелюлярна карцинома (ГКЦ). Отже, хронічний гепатит С (ХГС) становить серйозну проблему для системи охорони

здоров'я [1–4]. Сучасним стандартом лікування ХГС в Україні залишається комбінована терапія пегільованими інтерферонами (PegIFN) $\alpha 2a$ або $\alpha 2b$ у комбінації з рибавірином (RBV). Серед хворих на хронічний вірусний гепатит С, які отримували терапію інтерферонами, часто спостерігаються тривога, безсоння, дратівливість. По-

ширеність депресії, за даними різних дослідників, становить від 6 до 70%. Настільки значні відмінності зумовлені тим, що ймовірність розвитку депресії залежить від індивідуальних характеристик пацієнта, режиму дозування, тривалості інтерферонотерапії, а також від того, які критерії та інструменти діагностики депресії застосовувалися авторами. Слід зазначити, що у ряді публікацій автори повідомляють, що приблизно у 0,2% хворих з депресією на фоні лікування ВГС реєструвалися суїцидальні спроби [5-9]. Окрім того, депресія часто стає причиною зменшення дози інтерферону і/або припинення противірусної терапії, таким чином унеможливаючи досягнення стійкої вірусологічної відповіді [10-14]. На підставі наведених даних, особливої уваги заслуговує прогнозування можливого виникнення депресії ще до початку терапії хворих шляхом дослідження можливих факторів ризику, яким, зазвичай, у клінічній практиці не надають належного значення, зокрема, демографічних та соціальних чинників [13, 14].

Наше перше повідомлення про дослідження демографічних та соціальних предикторів розвитку депресії у хворих на хронічний гепатит С з 1 генотипом ВГС було опубліковано раніше, інформувало про те, що такі демографічні та соціальні фактори як вік, освітній рівень, рівень знань про своє захворювання та соціальна підтримка вірогідно впливають на розвиток депресії під час терапії. Дана робота присвячена вивченню впливу демографічних та соціальних чинників на ризик розвитку де-

пресії у хворих на хронічний гепатит С з 2 та 3-м генотипом вірусу, під час комбінованої противірусної терапії (ПВТ).

Мета нашої роботи. Дослідження впливу демографічних та соціальних чинників на ризик розвитку депресії у хворих на хронічний гепатит С з 2 та 3 генотипом вірусу під час ПВТ.

Матеріали та методи. У дослідженні було включено 93 хворих на ХГС із 2-3 генотипом HCV, серед них 51 чоловік та 42 жінки віком від 18 до 61 року, які отримували ПВТ – пегільований ІФН α 2b по 1,5 мкг на кг маси тіла один раз на тиждень та рибавірин по 800-1200 мг на добу. У дослідження включалися лише ті пацієнти, в яких на початку лікування не були виявлені симптоми депресії, а депресивний епізод був діагностованим у період з 4 по 24 тиждень лікування. Пацієнти отримували лікування протягом 48 тижнів. Період спостереження за хворими після закінчення лікування становив 4 тижні. Тестування за шкалою Цунга (Z-SDS Zung Self-Rating Depression Scale) проводилося на початку лікування та на 4, 8, 12 та 24 тижні. Діагноз ХГС був підтверджений згідно прийнятих критеріїв. У хворих проаналізовані наступні демографічні та соціальні фактори: вік, стать, сімейний стан, освітній рівень, рівень знань про своє захворювання, соціальна підтримка для оцінки впливу на розвиток депресії під час терапії. В 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 та, за їхньою згодою, проконсультовані психіатром.

Результати та обговорення. У результаті проведеного дослідження встановлено, що лікування хворих на ХГС з 2 та 3-м генотипом вірусу достовірно супроводжувалося поступовим зростанням частоти розвитку симптомів депресії під час перших трьох місяців терапії: на 4 тижні – 46,2 % (43), на 8 тижні – 36,5% (34), на 12 тижні – 13,9% (13), на 24 – 10,7% (10). Більшість депресивних симптомів, на відміну від пацієнтів з 1 генотипом ВГС, виникли ще до 12-ого тижня терапії, найбільша частота виникнення спостерігалася вже на початку лікування – 4 тижні (рис.1).

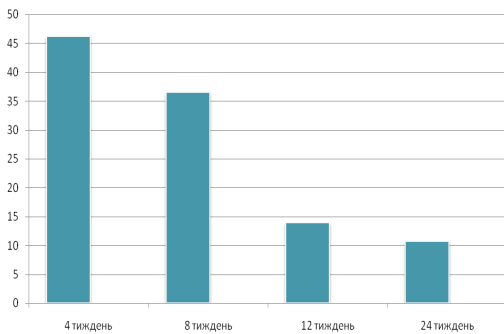


Рисунок 1. Розподіл частоти виникнення депресії у хворих на хронічний гепатит С з 2 та 3-м генотипом з 4 по 24 тижднів ПВТ.

При аналізі вікової структури пацієнтів встановлено, що серед пацієнтів з депресією хворих віком від 18-29 років – 35,4%, 30-39 років – 22,58 %, 40-49 років – 26,8 %, 50-61р – 22,5 %. Найвищий рівень частоти розвитку депресії виявлено у віковій групі від 18-29 років – 35,4% (рис. 2), тоді як серед пацієнтів з 1 генотипом ВГС найвища частота спостерігалася у віковій групі 40-49 років.

При розподілі за статтю встановлено, що депресивні симптоми часті-

ше зустрічалися серед чоловіків – 57%, а в осіб жіночої статі – 43%. При дослідженні такого фактору як сімейний стан не виявлено достовірної різниці.

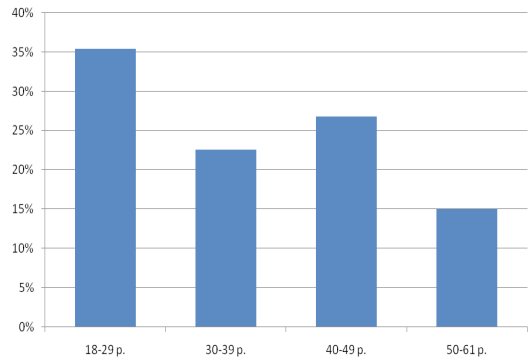


Рисунок 2. Розподіл частоти виникнення депресії у хворих на хронічний гепатит С з 2 та 3 генотипом вірусу під час ПВТ за віком.

Наступним етапом було визначення впливу освітнього рівня пацієнтів на частоту виникнення депресії. Виявлено пряму залежність між частотою депресивних симптомів під час терапії з низьким освітнім рівнем: 71% пацієнтів з депресією не мали вищої освіти.

При дослідженні такого фактору як рівень знань про своє захворювання встановлено, вірогідний зв'язок низького рівня знань стосовно найважливіших аспектів своєї хвороби та частоти виникнення депресивних симптомів – 69 % пацієнтів з депресивними симптомами не мали достовірної інформації стосовно механізмів зараження, шляхів передачі, методів діагностики та прогнозу перебігу ХГС.

Останнім із факторів, які досліджувалися, був вплив наявності чи відсутності соціальної підтримки на частоту виникнення депресивних симптомів. Встановлено пряму залежність між від-

сутністю соціальної підтримки пацієнта та частотою і вираженістю депресивних симптомів. Депресивні симптоми виявлялися у 39% осіб, які не мали належного соціального забезпечення.

Отже, отримані результати підтверджують, що ІФН-терапія у хворих на ХГС з 2 та 3 генотипом вірусу супроводжується частим розвитком депресії під час перших трьох місяців терапії (на 4 тижні – 46,2%, на 8 тижні – 36,5%, на 12 тижні – 13,9%, на 24 – 10,7%), з найбільшою частотою виявлення депресивних симптомів на 4 тижні терапії, особливо у групі пацієнтів віком від 18-29 років – 35,4%. Це можна пояснити тим, що оскільки ознаки депресії у хворих на ХГС з 2 та 3-м генотипом вірусу виникають раніше і їх інтенсивність значно вираженіша, то у прогностичному плані виникнення депресії у хворих на ХГС під час ПВТ 2 та 3 генотип ВГС є більш несприятливим фактором, ніж 1-й генотип ВГС [15-17]. Високий рівень депресії у хворих віком 18-29 років, можливо, пов'язаний із переважанням в цій групі осіб, які мають практику вживання наркотичних речовин, а також такі види залежності як тютюнопаління та залежність від комп'ютера. Високу частоту виявлення депресії серед пацієнтів 40-49 років – 26,8%, можна пояснити віковими змінами, зокрема підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), оскільки одним із ймовірних механізмів розвитку інтерферон-індукованої депресії є пряма нейротоксична дія інтерферону на структури ЦНС, що можливо тільки при пошкодженні гематоенцефалічного бар'єру (в нормі молекула IFN не

проходить через даний бар'єр). А також зміною активності процесів у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі і порушенням обміну катехоламінів, зниженням рівня адеметіоніну в СМР та сивороткового серотоніну у людей старшого віку [18,19].

Привертає увагу те, що у пацієнтів з 2 та 3-м генотипом HCV, у нашому дослідженні спостерігається тенденція до зростання депресії серед чоловіків – 57%, а в осіб жіночої статі – 43%. Тоді як у пацієнтів з 1 генотипом переважали особи жіночої статі – 59%, у порівнянні з чоловіками – 41%.

Подібно до пацієнтів з 1 генотипом ВГС, при дослідженні такого фактору як сімейний стан, достовірної різниці не виявлено. Слід відмітити, що одружені чоловіки мали нижчий рівень депресії, ніж самотні, а найвищий рівень виявлявся серед розлучених чоловіків. У той же час у жінок значної різниці у виявленні депресивних симптомів між заміжними і самотніми не виявлено.

Високий рівень виявлення депресії в осіб з низьким загальноосвітнім рівнем (71%) та у хворих на ХГС, які не знають механізму зараження, шляхів передачі, методів діагностики та прогнозу перебігу ХГС (69%), можна пояснити появою страху і тривоги. Ці прояви виникають у пацієнтів, що не можуть реально оцінити чи вони є небезпечними для своїх рідних та близьких, яку загрозу для їхнього соціального статусу здоров'я та життя становить даний діагноз. Ці дані співпадають з даними отриманими при дослідженні пацієнтів з 1-м генотипом вірусу, і вказують на доцільність проведення

з такими пацієнтами додаткової санітарно-освітньої та роз'яснювальної роботи. Одним із найефективніших підходів до вирішення даної проблеми є створення гепатошколи для пацієнтів та їх близьких, під час якої провідними фахівцями в даній галузі, у співпраці із психологами та лікарями суміжних спеціальностей, будуть представлені і роз'яснені усі найактуальніші проблеми, що пов'язані з хронічними вірусними гепатитами [20, 21].

Відсутність адекватної соціальної підтримки призвела до появи депресії у 43% осіб, серед яких переважали пацієнти, які мали низьку заробітну плату.

На даному етапі дослідження не вдалося встановити залежності виникнення відносно національності, оскільки в дослідженнях приймали участь особи лише однієї національності. Таке дослідження повинно бути інформативним, враховуючи, що за даними дослідників існує достовірний зв'язок між національністю та клінічними особливостями перебігу ХГС і, що особливо важливо, частотою досягнення стійкої вірусологічної відповіді.

Висновки:

1. Встановлено, що лікування хворих на ХГС з 2 та 3-м генотипом ВГС достовірно супроводжується зростанням частоти розвитку симптомів депресії під час перших трьох місяців ПВТ терапії. Проте, є низка

відмінностей від даних, отриманих при обстеженні осіб з 1-м генотипом вірусу, зокрема, більшість депресивних симптомів виникли на 4-му тижні терапії – 46,2 % та 16,3%.

2. Досліджено, що серед хворих на ХГС з 2 та 3-м генотипом вірусу, в яких під час терапії розвинулася депресія, переважали особи віком від 18 до 29 років – 35,4%, переважно чоловічої статі (57%), з низьким загальноосвітнім рівнем (71%) та з низьким рівнем знань стосовно найбільш важливих аспектів своєї хвороби і частоти виникнення депресивних симптомів (69%).

Було встановлено вірогідний вплив демографічних і соціальних факторів на частоту розвитку депресії під час терапії у хворих на ХГС з 2 та 3-м генотипами вірусу.

Отже, такі демографічні та соціальні фактори як вік, освітній рівень, рівень знань про своє захворювання та соціальна підтримка вірогідно впливають на розвиток депресії під час терапії у хворих на ХГС з 2 та 3-м генотипом ВГС, проте вони мають низку відмінностей від результатів дослідження серед пацієнтів з 1 генотипом вірусу.

У подальшому планується провести дослідження впливу клінічних факторів ризику розвитку депресії під час лікування хворих на ХГС під час ПВТ.

Література

1. Crone C, Gabriel MG. Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risk, screening, diagnosis, treatment and interferon-based therapy complications. J Psych.Pract. – 2003; 9: 93–110.
2. Czarnecki M., Ingot M., Malyszczak K. et al. Neuropsychiatric disorders in persons HCV infected – own observations. Epidemiol. – 2005; 59 (2): 431–8. Fried M.W., Shiffman M.L.,

- Reddy K.R. et al. Peginterferonalpha-2a Plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – 347(13). – P. 975-982.
3. Raison C.L., Demetrashvili M., Capuron L., Miller A.H. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management // *CNS Drugs.* – 2005. – 19 (2). – P. 105-123.
 4. Герасун Б.А., Герасун О.Б., Грицко Р.Ю., Ворожбит О.Б. Вірусні гепатити у схемах, таблицях та малюнках// Львів: Ліга-Прес. – 2008. – С. 98.
 5. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Интерферон-индуцированная депрессия // *Гепатологический форум.* – 2006.– № 29. – С. 26–32.
 6. 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.
 7. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Фильц А.О., Морковкина И. В. Соматоформные расстройства (современные методологические подходы к построению модели / В кн.: Ипохондрия и соматоформные расстройства (под ред. А.Б. Смулевича). М., – 1992. – С. 8–17.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Janssen H.L., Brouwer J.T., Vander Mast R.C., Schalm S.W. Suicide associated with alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis // *J. Hepatol.* – 1994. – 21(2). – P. 241 – 243.
 11. Бабкин Д.И. Психические нарушения у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
 12. Ворожбит О.Б. Депресія як ускладнення інтерферонотерапії хворих на хронічні вірусні гепатити. *Гепатологія.* – Львів, 2008, №1. – С. 17-27.
 13. Ворожбит О.Б., Фільц О.О. Нозогенна реакція як предиктор виникнення депресії у хворих на ХГС (1в генотип HCV) під час ІФН терапії. *Гепатологія* – 2010. – № 2. – С. 49–54.
 14. Ворожбит О.Б. Фільц О.О. Частота нозогенної реакції як предиктора виникнення депресії у хворих на ХГС під час ІФН терапії в залежності від генотипу HCV. *Гепатологія* – 2010. – № 3. – С. 58-62.
 15. Ворожбит О.Б. Дослідження демографічних та соціальних предикторів розвитку депресії у хворих на хронічний гепатит С. *Гепатологія* – 2013. – № 1. – С. 15–19.
 16. 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.
 17. Castellvi P., Diez-Quevedo C., Miquel M. Net al. Incidence and predictive factors of psychiatric disorders before and during treatment of Chronic hepatitis C with pegylated IFN-2a and ribavirin: prospective study // *J. Hepatol.* – 2006. – 44 (2). Suppl. 1, A. 569.
 18. Barbaro G., Grisorio B., Fruttaldo L. et al. Good safety profile and efficacy of leucocyte interferon-alpha in combination with oral ribavirin treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a multicentre, randomised, controlled study. *Bio Drugs*, 2003, 17 (6), 433-439.
 19. Aspinall R., Pockros P. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment // Pharmacol. Ther.* – 2004 – 20(9). – P. 917-929.
 20. Vignau J., Karila L., Costisella O., Canva V. Hepatite C, Interferon et depression: principales hypotheses physiopathologiques // *Encephale.* – 2005. – 31 (3). – P. 349–357.
 21. Marc Udina, MD; Pere Castellví, PhD; José Moreno-España, MD; Ricard Navinés, MD, PhD; Manuel Valdés, MD, PhD; Xavier Forn, MD, PhD; Klaus Langohr, PhD; Ricard Solà, MD, PhD; Eduard Vieta, MD, PhD; and Rocío Martín-Santos, MD, PhD. Interferon-Induced Depression in Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Clin Psychiatry* 2012; 73(8): 1128-1138 10. 4088 / JCP. 12r 07694.

— НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ —

УДК 616.36-006.327-031.81/.85

ПАЦИЕНТ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ БИЛИАРНЫМИ ГАМАРТОМАМИ

М.Б. Щербинина¹, С.И. Кожан²

¹Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых, г. Днепрпетровск

²Медицинский центр “Medicum”, г. Днепрпетровск

Ключевые слова: билиарные гамартомы; комплексы фон Мейенберга, гепатоцеллюлярный рак, холангиокарцинома.

ПАЦІЄНТ З МНОЖИННИМИ БІЛІАРНИМИ ГАМАРТОМАМИ

М.Б. Щербиніна, С.І. Кожан

У статті наведений опис клінічного випадку біліарної гамартоми. Біліарні гамартоми (БГ) відносять до фіброкістозних хвороб печінки, що є групою захворювань, пов'язаних з ембріональними вадами дуктальної пластини та які характеризуються розширенням жовчних ходів з різною мірою фіброзу печінки. Наведено клінічне спостереження: чоловік 44 років, якому діагноз БГ був встановлений за допомогою магніторезонансної томографії.

БГ часто помилково діагностуються як метастази печінки. Хоча БГ розцінюють як доброякісні утворення, відомі випадки розвитку на їх фоні гепатоцелюлярного раку та холангіокарциноми. Чи служать БГ джерелом формування неопроцесів печінки сьогодні залишається відкритим питанням, яке вимагає подальших досліджень.

Ключові слова: біліарні гамартоми, комплекси фон Мейенберга, гепатоцелюлярний рак, холангіокарцинома.

PATIENT WITH MULTIPLE BILIARY HAMARTOMAS

M. Shcherbynina, S. Kozhan

Biliary hamartomas (BH) are uncommon benign biliary malformations, which are considered as part of the spectrum of fibrocystic diseases of the liver due to ductal plate malformation. Histologically, they consist of cystic dilatations of the bile duct, encompassed by fibrous stroma. We reported a 44-year-old male patient in whom the diagnosis multiple BH was made after MSCT.

BH are benign lesions of the liver that may be misdiagnosed as liver metastases. BH is an uncommon entity which should be taken into consideration as a differential diagnosis of liver metastases. It is not clear whether development of hepatocellular carcinomas or cholangiocarcinomas an epiphenomenon unrelated to the precursor lesion or BH may progress to liver cancers. Further studies are mandatory so as to elucidate and consolidate this very rare association.

Key words: biliary hamartomas, von Meyenburg complexes, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma.

Клинический случай

Мужчина, 44 лет, обратился к дерматологу по поводу пиодермии на правом предплечье. Из жалоб, касающихся системы пищеварения, периодически отмечает тяжесть в области правого подреберья.

Алкоголем не злоупотребляет, не курит. Наследственный анамнез не отягощен.

При выполнении ультразвукового исследования врач обратил внимание на выраженную диффузную неоднородность паренхимы печени. Размеры печени – в пределах нормы, контуры ее четкие, края ровные. Идентифицировать очаговые образования в органе не удалось ни при УЗИ, ни при использовании Real-time эластографии.

При лабораторном обследовании отклонений не выявлено. Показатели общего анализа крови, печеночного комплекса, альфа-фетопротеина – в пределах нормы. Результаты RW, ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов и аутоиммунных заболеваний – отрицательные.

Направлен на магниторезонансную (МР) холангиопанкреатографию. Исследования проведены на МР-томографе PhilipsAchiva 3T. При сканировании в

обеих долях печени определяются многочисленные мелкие (максимальный размер до 5 мм), несвязанные с протоковой системой печени, округлой формы образования с четким контуром (рис.1). МР-сигнал от образований на T2 и SPAIR высокоинтенсивный (рис. 2); на T1 – низкой интенсивности, диффузия не снижена. Внутривнутрипеченочные желчные протоки не расширены.

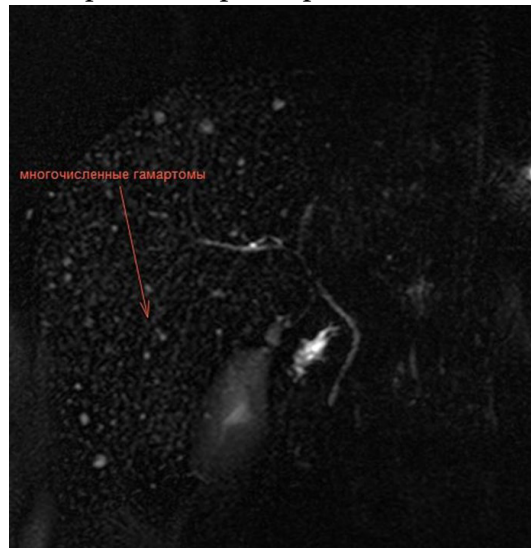


Рисунок 1. Мужчина, 44 г. Фронтальная МР-холангиография. Большое количество мелких гиперинтенсивных образований в печени при сканировании толстым срезом демонстрирует «небо в алмазах» – типичную картину билиарных гамартом.

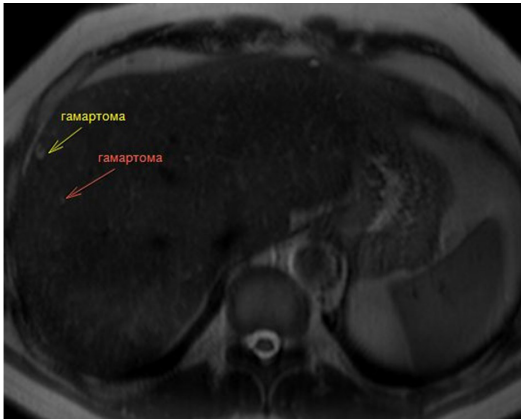


Рисунок 2. Тот же пациент. Аксиальный T2 взвешенный TSE скан демонстрирует большое количество характерных мелких гиперинтенсивных образований.

Заключение: МР-признаки множественных билиарных гамартом.

Обсуждение

Билиарные (желчные) гамартомы (БГ) или микрогамартомы, являются доброкачественными пороками развития желчных протоков. Впервые были описаны в 1918 г. vonMayenburg [1], поэтому их часто обозначают как комплексы фон Мейенберга.

БГ рассыпаны в печени повсюду, происходят из эмбриональных желчных протоков, которые не подвергаются нормальной инволюции. При патоморфологическом анализе они представляют собой серовато-беловатые очаги обычно округлой формы, менее 10 мм в диаметре; ограничены однослойным кубовидным эпителием и окружены разным количеством волокнистой стромы [2, 3]. Полость расширенного желчного хода может содержать немного желчи, но не соединена с билиарным трактом.

БГ, как правило, бессимптомны [4] и являются случайными находками при

обследовании, хирургических операциях или вскрытиях [5-9]. Распространенность БГ по данным аутопсии составляет от 0,6% до 2,8% [10]. Некоторые исследователи указывают частоту выявления у детей до 1%, у взрослых – 5,6% [11].

Хотя БГ расценивают как доброкачественные образования, в литературе описаны случаи развития на их фоне гепатоцеллюлярного рака и холангиокарциномы [12, 13]. При этом наиболее частым вариантом является ассоциация БГ с холангиокарциномой [14]. Служат ли БГ источником формирования неопроцессов печени сегодня остается открытым вопросом, требующим дальнейших исследований.

Диагноз может быть трудным из-за малых размеров этих образований и отсутствия клинических проявлений. БГ часто ошибочно диагностируются как метастазы печени.

Почти во всех опубликованных случаях неусиленная компьютерная томограмма (КТ) выявляет множественные гипоплотные кистовидные образования печени, расположенные в обеих долях печени. Такая особенность, как малый размер, наиболее существенна в дифференциальной диагностике БГ и простых кист. Кроме того, простые кисты, как правило, имеют ровные контуры, в то время как БГ чаще характеризуются мелковолнистыми контурами. Хотя однородное контрастирование БГ после внутривенного введения йодсодержащих препаратов и было отмечено в некоторых публикациях, в большинстве сообщений их контрастирование на КТ не наблюдали.

Имеются несколько публикаций, описывающих МР-проявления

БГ. На МР-томограмме, относительно паренхимы печени, БГ проявляются Т1-гипоинтенсивными и Т2-гиперинтенсивными образованиями. При МР-холангиографии БГ выглядят как мелкие кисты, не сообщающиеся с желчными протоками. Принято считать, что МР-томография превосходит КТ в демонстрации кистозного характера этих образований. При сравнении с метастатическим процессом БГ дают более высокую интенсивность на снимках. Метастазы печени являются более

гетерогенными образованиями. Однако, в сложных случаях, исключение метастазов требует биопсии печени или других дополнительных исследований.

БГ относятся к фиброкистозным болезням печени, представляющим собой группу заболеваний, связанных с эмбриональными пороками дуктальной пластины и характеризующимися расширением желчных ходов и разной степенью фиброза печени. Диагноз и клинический мониторинг БГ проводят с помощью УЗИ, КТ и МР-томографии.

Литература

1. Zheng R.Q., Zhang B., Kudo M. Imaging findings of biliary hamartomas // World J. Gastroenterol., 2005; 13 (40):6354-6359.
2. van Baardewijk L.J., Idenburg F.J., Clahsen P.C., Mollers M.J. Von Meyenburg complexes in the liver: not metastases // Ned. Tijdschr. Geneesk., 2010; 154: A1674.
3. Singhal A., Kanagala R., Wright H.I., Kohli V. Multiple bile duct hamartomas mimicking diffuse hepatic metastasis: GI image // J. Gastrointest. Surg., 2010; 14: 1629-1631.
4. Wohlgemuth W.A., Bottger J., Bohndorf J.B. MRI, CT, US and ERCP in the evaluation of bile duct hamartomas (von Meyenburg complex): A case report // Eur Radiol., 1998; 8:1623-1626.
5. Wei S.C., Huang G.T., Chen C.H. Bile duct hamartomas: a report of two cases // J. Clin. Gastroenterol., 1997; 25:608-611.
6. Martinoli C., Cittadini G., Jr., Rollandi G.A., Conzi R. Case report: imaging of bile duct hamartomas // Clin Radiol 1992; 45:203-205.
7. Slone H.W., Bennett W.F., Bova J.G. MR findings of multiple biliary hamartomas // AJR Am. J. Roentgenol., 1993; 161:581-583.
8. Maher M.M., Dervan P., Keogh B., Murray J.G. Bile duct hamartomas (von Meyenburg complexes): value of MR imaging in diagnosis // Abdom Imaging 1999; 24:171-173.
9. Semelka R.C., Hussain S.M., Marcos H.B., Woosley J.T. Biliary hamartomas: solitary and multiple lesions shown on current MR techniques including gadolinium enhancement // J. Magn. Reson. Imaging., 1999; 10:196-201
10. Markhard B.K., Rubens D.J., Huang J., Dogra V.S. Sonographic, Features of Biliary Hamartomas with Histopathologic Correlation // J. Ultrasound Med, 2006; 25:1631-1633.
11. Redston M.S., Wanless I.R. The hepatic von Meyenburg complex: prevalence and association with hepatic and renal cysts among 2843 autopsies // Mod. Pathol., 1996; 9: 233-237.
12. Papadogiannakis N., Gad A., Sjostedt S, Tour R, Thorne A, Seensalu R. Adenocarcinoid of the liver arising within an area of hamartoma with predominant bile duct component // J Clin Gastroenterol. 1996; 23: 145-151.
13. Bruegel M., Rummeny E.J., Gaa J. Image of the month. Multiple biliary hamartomas as an incidental finding in a patient with neuroendocrine carcinoma of the pancreas // Gastroenterology 2005; 128: 259-261
14. Song JS, Lee YJ, Kim KW, Huh J, Jang SJ, Yu E. Cholangiocarcinoma arising in von Meyenburg complexes: Report of four cases // Pathol Int 2008; 58:503-512.

УДК 616.155.392-036.11-06:616.36]-053.2

УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ЛЕЙКОЗИ

(Опис клінічного випадку)

Г.О. Литвин

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м.Львів

Ключові слова: гострий лейкоз, діти, білірубінемія, печінка.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ

(Описание клинического случая)

Г.О. Литвин

В статье приведен пример острого лейкоза у девочки возрастом 2 года и 3 месяца. Диагностика была затруднена тем, что лейкоэмическая инфильтрация печени вызвала симптомы и биохимические изменения в крови похожие на такие же, как и при остром вирусном гепатите.

Все случаи триростковой панцитопении, билирубинемии с повышением печеночных энзимов необходимо консультировать гематологом и проводить исследования миелограммы.

Ключевые слова: острый лейкоз, дети, билирубинемия, печень.

LIVER DISORDER IN ACUTE LEUKAEMIA

(Description of clinical case)

G.O. Lytvyn

The clinical case of acute leukaemia in 2.3-year-old girl is described in this article. Diagnostics was problematic, because leukaemical infiltration of liver causes clinical signs and data of blood biochemical tests were similar to the ones in patients with acute viral hepatitis. All cases of pancytopenia, increasing levels of bilirubin and liver enzymes require consultation with haematologist and investigation of myelogram.

Key words: acute leukaemia, children, bilirubinemia, liver

В Україні щорічно приблизно у 1000 дітей розвиваються злоякісні пухлини, серед яких третину становлять гострі лейкози (ГЛ).

Гострий лейкоз – це системне злоякісне захворювання кровотворної тканини, морфологічним субстратом якого виступають незрілі бластні клітини, які вражають кістковий мозок, витісняючи нормальні клітинні елементи і поширюються не тільки по органах кровотворення, а й у інші органи та системи [1, 2]. Встановлено, що пік захворюваності припадає на вік від 2 до 5 років. Впровадження сучасних програм лікування дозволило досягти 70% успіху в лікуванні таких хворих. Прогноз ГЛ у значній мірі залежить від варіанту, строків діагностики захворювання і призначення адекватної терапії відповідно віку дитини. Лейкемія розвивається поступово. Вперше її клінічна маніфестація відбувається, коли маса пухлин становить 1012 клітин, тоді й починається гострий початок. Синдроми початкового періоду хвороби неспецифічні: гіпертермічний, інтоксикаційний, геморагічний, анемічний. Гіперпластичний характеризується збільшенням лімфатичних вузлів; ангіною; кістково-суглобовим болям; гепатоспленомегалією, яка супроводжується абдомінальним болям та жовтяницею. Оскільки печінка є органом факультативного кровотворення та відіграє важливу роль в обміні речовин, тому й залучається у процес при ГЛ майже в усіх випадках. Лейкемічна інфільтрація виникає в ділянках з найменш диференційованою сполучною тканиною та в

адвентиції судин [4, 5]. Інтенсивність лейкемічної інфільтрації широко варіюється від незначно локалізованої в портальному тракці до інфільтративного ураження, яке виникає за ходом міжчасточкових полів та масивного міжчасточкового розростання. У деяких ділянках виявляються і вогнища некрозу з постійним холестаазом.

Залучення печінки у патологічний процес призводить до порушення білкового та пігментного обмінів, а також до зниження антитоксичної функції [3, 6].

Гострий лейкоз на початкових стадіях хвороби нагадує перебіг інфекційних недуг: ГРВІ, інфекційного монукулеозу, тонзиліту, лімфаденіту, стоматиту, гепатиту, який розвивається у 5% [6]. Отже, сьогодні перед інфекціоністами постало серйозне завдання вміло та швидко провести диференційну діагностику пошкоджень та захворювань печінки різної етіології для вчасно розпочатого лікування.

Опис клінічного випадку. Дівчинка віком 2 р. 3 міс, народилась від I-ї доношеної вагітності, шляхом кесарського розтину з вагою 3650 г, на природному вигодовуванні – 4 міс. Росла і розвивалась згідно віку. Сімейний та алергологічний анамнез не обтяжені.

Захворіла гостро 20.04.14 р., коли з'явився кашель, субфебрильна температура. Впродовж двох тижнів лікувалась амбулаторно з приводу бронхіту, отримувала: проспран, ереспал, азитроміцин, нурофен, гропрінозин. Загальний стан дитини не покращувався, продовжувала гарячкувати, наростали симптоми загальної інтоксикації, різко знизився апетит, з'явилась іктерич-

ність шкіри та склер. Через два тижні від початку захворювання температура тіла narosла до 38,7%, розвинулись короткотривалі судоми. Дівчинка госпіталізована у соматичний стаціонар. Загальний стан тяжкий, обумовлений ознаками інтоксикаційного синдрому. Млява, капризна, відмовляється від їжі, пиття, гарячкує на рівні субфебрильних цифр. Шкіра бліда з іктеричним відтінком, слизові чисті. В легенях дихання жорстке. Тони серця звучні, діяльність ритмічна. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, печінка на один сантиметр виступає з-під краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького позитивний з обох сторін. Діагностовано інфекцію сечовидільних шляхів.

У гемограмі: гемоглобін (Hb) – 115 г/л, лейкоцити (Л.) 4,0 Г/л, лейкоцитарна формула: паличкоядерні нейтрофіли (п.) 5%, сегментоядерні нейтрофіли (с.) 5%, лімфоцити (л.) 85%, моноцити (м.) 3%, плазматичні клітини (пл. к.) 2%, ШОЕ 15 мм/год. Загальний аналіз сечі: білок – 0,033г/л, лейкоцити – поодинокі у полі зору, виявлено значну кількість оксалатів. Загальний білок – 64,6 г/л, загальний білірубін – 70,13 мкмоль/л, прямий – 40,08 мкмоль/л, непрямий – 30,05 мкмоль/л, АЛТ – 391,60 МО/л, АСТ – 284,0 МО/л, тимолова проба – 1,55 од., сечовина – 8,51 ммоль/л, креатенін – 0,044 ммоль/л, цукор крові – 5,6 ммоль/л, СРП – 24 мг/л, АСЛ-О – 165 МО/мл, ревмофактор відсутній. Під час ультразвукового дослідження внутрішніх органів особливих змін не виявлено.

Окрім важкого стану із симптомами інтоксикації, наявні білірубінемія, за рахунок прямої фракції, та висока активність печінкових ферментів. Запідозрено вірусний гепатит і дитину переведено в КЗ ЛОР «ЛО-ІКЛ». Млява, капризна. Гарячкує на рівні фебрильних цифр, різко бліда з іктеричним відтінком, поодинокі петехії на шкірі, пальпуються дрібні шийні лімфовузли, слизові сухі. В легенях жорстке дихання, серцеві тони приглушені, тахікардія. Живіт помірно здутий. Гепатоспленомегалія (+ 4см з-під краю реберної дуги). Печінка при пальпації щільна. Стілець ахолічний. Сеча темна.

У гемограмі виявлено тенденцію до трипаросткової панцитопенії: еритроцити (ер) 3,3 Т/л, Hb – 105 г/л, тромбоцити (тр.) 89 Г/л, л. 3,2 Г/л, п. – 8%, с. – 5%, л. – 85%, м. – 2%, ШОЕ – 11 мм/год. Загальний білірубін – 35,5 мкмоль/л, прямий – 18,9 мкмоль/л, непрямий – 16,6 мкмоль/л, АЛТ – 560,60 МО/л, тимолова проба – 0,84 од., сечовина – 4,5 ммоль/л, у глутамінтранспептидаза (ГГТП) – 770,0 од/л.

При ультразвуковому дослідженні внутрішніх органів виявлено, що печінка збільшена за рахунок обох часток (ПЗР – 13,5), паренхіма однорідна. Жовчні протоки не розширені, у воротах кілька лімфатичних вузлів до 1,2 – 0,5см. Жовчний міхур з потовщеними стінками невеликих розмірів. Підшлункова залоза не потовщена. Селезінка збільшена (+3см). Нирки нормальних розмірів, паренхіма однорідна, не потовщена, чашечно-мискова система не розширена.

HBsAg, анти-HCV, анти-HAV IgM, анти-HBcor IgM, анти- CMV IgM, анти- EBV IgM – негативні, що заперечує діагноз гострого вірусного гепатиту.

У зв'язку з поглибленням панцитопенії у периферійній крові: Ер.- 2,2 Т/л, Нв – 90г/л, тромбоцитопенія (тр.) 44 Г/л, лімфоцитоз – 85%, для диференційної діагностики з гемобластозом, проконсультована гематологом і проведено аспіраційну кістково-мозкову пункцію. Діагностовано гострий лімфобластний лейкоз.

ВИСНОВКИ

Отже, ми представили випадок гострого лейкозу, діагностичні труднощі якого були зумовлені тим, що лейке-

мічна інфільтрація печінки спричинила симптоми та біохімічні зміни, подібні до таких при вірусних гепатитах.

Усі випадки трипаросткової панцитопенії, що супроводжуються гіпербілірубінемією та підвищенням печінкових ферментів, особливо у дітей 2-5 років, необхідно консультиувати у гематолога, оскільки остаточний діагноз гострого лейкозу можна встановити тільки дослідивши мієлограму.

Література

1. Гематологія: Новітній довідник / За ред. К.М.Абдулкадірова. – М.: Ексмо; СПб.: Сова, 2004. – 928 с.
2. Клінічна онкогематологія: Керівництво для лікарів / За ред. М.А. Волкової. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.
3. Козарезова Т.І., Климкович М.М. Хвороби крові у дітей. – Мінск: Білоруська наука, 2001. – 383 с.
4. Окорочков А.Н. Діагностика хвороб внутрішніх органів. – М.: Мед. літ., 2001. – Т.4: Діагностика хвороб системи крові, 512 с.
5. Окорочков А.Н. Діагностика хвороб внутрішніх органів. – М.: Мед.літ., 2003. – Т.3, кн.2: Лікування хвороб серця і судин. Лікування хвороб системи крові, 512 с.
6. Хазанов А.И. Функциональная диагностика заболеваний печени. – М.: Медицина, 1998. – 302 с.

УДК 616.36-002.18-036

ПРОБЛЕМА ВИЯВЛЕННЯ ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ Е В НЕЕНДЕМІЧНИХ РЕГІОНАХ

Прикуда Н.М., Грицко Р.Ю., Задорожний А.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: гепатит Е, вірусні гепатити, неендемичні території.

Гепатит Е (ГЕ) належить до ендемічних інфекційних хвороб, найбільш поширених у країнах із субтропічним та тропічним кліматом [1]. Саме в регіонах із жарким кліматом і низьким рівнем санітарної культури ГЕ викликає численні епідемічні спалахи, а частка його складає близько 50% усіх діагностованих випадків вірусних гепатитів [2].

В останні роки поряд з ендемічними територіями, в багатьох країнах Західної Європи, Північної Америки, а також в країнах Південно-Східної Азії та Океанії, з'являється все більше публікацій про виявлення спорадичних випадків ГЕ на неендемичних територіях [3-6]. Хоча більшість випадків ГЕ вважалися завезеними, проте серопозитивність населення в неендемичних регіонах коливається в межах 1-5% [7].

Клінічні прояви ГЕ подібні до таких як при гепатиті А, але існує низка відмінностей, однією з яких є схильність до затяжного перебігу. Захворювання, як правило, характеризується сприятливим перебігом і завершується повним одужанням, проте на тлі хронічних захворювань печін-

ки та у осіб з вираженою імуносупресією ГЕ може прогресувати у хронічну форму, часто з розвитком цирозу печінки [8-10].

У Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні (ЛОІКЛ) за період 2013-2014 рр. у 4 хворих діагностовано ГЕ. Слід зазначити, що троє з них ніколи не відвідували регіони, які вважаються ендемічними щодо ГЕ і не контактували з особами, що проживають на цих територіях. У одного хворого ГЕ перебігав у вигляді мікстинфекції і виник на тлі хронічного гепатиту В [1]. Ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих дає підстави припустити, що ГЕ було більше, ніж зареєстровано, бо не всіх пацієнтів із неверифікованими діагнозами гепатитів обстежували на ГЕ.

Для ілюстрації одного із клінічних випадків ГЕ наводимо дані нашого спостереження.

Хворий Б., віком 37 років, житель Західної України, поступив у ЛОІКЛ 10.12.2014 р. (медична карта стаціонарного хворого №6564). З анамнезу відомо, що у пацієнта протягом останнього року у біохімічних показниках крові спо-

стерігалось значне підвищення активності печінкових ферментів: аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та γ -глутаматтранспептидази (γ -ГТП). Хворий неодноразово обстежувався у різних стаціонарах в Україні та за її межами, в провідних клініках Ізраїлю, США, де причину цих змін встановити не вдавалося. Відхилення у значеннях печінкових ферментів та γ -ГТП пов'язували із наявністю у хворого жирової хвороби печінки, ознаки якої виявлено при ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини.

При поступленні в стаціонар хворий висловлював скарги на загальну слабкість, сухість в роті, відчуття тяжкості в правому підребер'ї. При об'єктивному обстеженні: печінка виступала з-під краю реберної дуги на 1,0 см, край гострий, поверхня гладка, щільної консистенції.

В анамнезі в березні 2014 року – апендектомія.

При проведенні лабораторних досліджень отримано наступні результати: еритроцити $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін 138 г/л, лейкоцити $5,9 \times 10^9/\text{л}$, еозинофіли – 7%, паличкоядерні – 3%, сегментоядерні – 40%, лімфоцити – 38%, моноцити – 12%, тромбоцити – $278 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 5 мм/год.

В біохімічних показниках крові: загальний білірубін – 16,6 мкмоль/л, пряма фракція – 4,7 мкмоль/л, непряма фракція – 11,9 мкмоль/л, АлАТ 5,1 – 0,32 мкмоль/л \times год (N до 1,0), тимолова проба – 3,5 од., глюкоза – 6,0 ммоль/л, холестерин –

6,2 ммоль/л, β -ліпопротеїди – 46 од., сечовина – 5,3 ммоль/л, креатинін – 82,3 мкмоль/л, γ -ГТП – 640,5 – 223,0 од/л; загальний білок – 70,0 г/л, альбуміни – 59,4%, глобуліни – 40,6%, α_1 – 3%, α_2 – 5,2%, β – 8,1%, γ – 24,3%; сироваткове залізо – 133,0 mcg/dl (N 40,0 – 150,0), трансферин – 222 mg/dl (N 220-400), церулоплазмін – 17,0 mg/dl (N 20,0 – 60,0), феритин – 230 ng/ml (N 14,0 – 163,0), фолієва кислота – 10,49 ng/ml (N 2,6 – 17,10), вітамін B12 – 615,0 pg/ml (N 175,0 – 961,0).

Результати фібротесту: ступінь фіброзу – 0 (F0), ступінь запалення – 3 (A3). RNA HCV, DNA HBV – не виявлено, HBsAg, anti-HBcor, HBeAg, anti-HBe, anti-HCV, anti-HAV IgM – від'ємні.

Антинуклеарні антитіла, антитіла до гладкої мускулатури, антимікросомальні антитіла – від'ємні; α -фетопротеїн – 1,75 нг/мл (N до 7,0). Показники функції щитоподібної залози: антитіла до пероксидази – 12,16 МО/мл (N до 34,0), антитіла до тиреоглобуліну – 19,02 МО/мл (N до 115,0), T4 вільний – 1,07 ng/dl (N 0,7 – 1,8).

Детальніше обстеження проведено в ЛОІКЛ методом ІФА дало змогу діагностувати у пацієнта гепатит E: виявлено anti-HEV класів IgM та IgG (індекс серопозитивності відповідно 2,77 та 4,76). У процесі лікування показники anti-HEV IgM різко зменшились, а IgG поступово наростали.

Наведений приклад свідчить про те, що часто забувають (не тільки в Україні) обстежувати на GE навіть хворих з невстановленою етіологі-

єю гепатиту та високою активністю печінкових ферментів (звичайно обмежуються дослідженням на маркери гепатитів А, В, С). Отже, доцільним

є ширше впровадження методів виявлення маркерів ГЕ при обстеженні хворих на гепатити.

Література

1. Гепатит Е. Клінічні спостереження. / Прикуда Н.М, Грицко Р.Ю., Задорожний А.М., Гев Ю.О. // Гепатологія. – 2013. – 4(22). – С. 70-75.
2. Bradley D.W. Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis / D.W. Bradley // Br Med Bull. – 1990. – Vol.46. – P. 442-461.
3. A seroprevalence study of hepatitis E in Europe and the Middle East / Ritter A., Flacke H.F., Vornwald [et al] // Eds K. Nishioka – Tokyo, 1994. – P. 432 – 434.
4. Gessiononi G. Hepatitis E virus infection in north-east Italy: serological study in the open population and groups at risk / G. Gessiononi, F. Manoni // J Viral Hepatit. – 1996. – Vol.3. – P. 197-202.
5. Kamili S. Toward the development of a hepatitis E vaccine / S. Kamili // Virus Res. – 2011. – Vol. 161, №1. – P. 93-100.
6. Гепатит Е в неендемичном регионе / Малый В.П., Брядко Н.В., Тарасенко С.М. [и др.] // Гепатологія. – 2013. – 4(22). – С. 76-82.
7. Грицко Р.Ю. Гепатит Е. Стан проблеми / Р.Ю. Грицко, О.Б. Ворожбит, Ю.Б. Бідюк // Гепатологія. – 2010. – №1. – С. 13-20.
8. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients / Haagsma E. B., van den Berg A. P., Porte R. J. [et al] // Liver Transpl. – 2008. – Vol.14 (4). – P. 547-553.
9. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients / Kamar N., Selves J., Mansuy J.M. [et al] // N.Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358(8). – P. 811-817.