

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

№ 1 (27), 2015

*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 Citation Index), Index Copernicus (7.85)*

Львів – 2015
Lviv – 2015

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 № 02-ВР від 25.03.2015 р.)
Здано на складання 26.03.2015
Підписано до друку 30.03.2015
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 № 13915-2888Р


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

Засновники і видавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

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

Адреса редакції:

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

Актуальна проблема

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

Автоімунний гепатит: сучасні підходи до діагностики

(дані літератури та клінічний випадок) 6

Оригінальні дослідження

А.М. Кучеренко, К.Ю. Романчук, В.М. Пампуха, Л.В. Мороз, Л.А. Лівшиць

Поліморфізм гена *IFNL4* – новий фармакогенетичний маркер ефективності терапії хронічного вірусного гепатиту С 21

В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник, К.В. Юрко, О.Є. Бондар

О.М. Винокурова, Д.Б. Пеньков

Діагностика фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С: сучасний стан проблеми та перспективи 27

Є.Я. Склярів, Х.Б. Аксентійчук, Н.В. Курляк

Моніторинг порушень функції печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі метаболічного синдрому 34

К.О. Кондратюк, П.М. Боднар, Д.С. Янковський, Т.О. Лисяна,

І.Г. Пономарьова

Лікування порушень мікроекології кишечника у хворих цукровим діабетом 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки 42

В.А. Скибчик, М.О. Войтович

Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасна діагностика 52

О.Є. Самогальська, В.М. Мерецький, О.В. Баб'як

Особливості перебігу поєднаної алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки 57

Т.А. Єгорова, О.Б. Ворожбит

Ефективність застосування адеметіоніну для попередження виникнення депресії у хворих на хронічний гепатит С під час противірусної терапії залежно від генотипу HCV 64

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

Стан показників вуглеводного та пуринового обмінів у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС 72

Л.М. Стрільчук

Ехогенність печінки та її асоціації з клініко-лабораторними параметрами у хворих з артеріальною гіпертензією 81

Р.Г. Процюк, О.А. Голубовська, М.М. Сукач, Г.Ф. Марченко

Функціональний стан печінки у хворих на коінфекцію ВІЛ, туберкульоз та хронічний гепатит С 87

Ювілей 94

CONTENTS

Urgent problem

O.B. Vorozhbyt, R.Yu. Hrytsko, A.B. Herasun

Autoimmune hepatitis: new approaches to diagnostics (literature review and clinical case)	6
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Original researches

A. Kucherenko, K. Romanchuk, V. Pampukha, L. Moroz, L. Livshits

IFNL4 gene polymorphism – new pharmacogenetic marker of chronic hepatitis C treatment efficiency	21
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

V. Kozko, N. Antsyferova, A. Solomennyk, K. Yurko, A. Bondar, O. Vinokurova, D. Penkov

Diagnostics of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: current state of problems and prospects	27
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

E. Sklyarov, K. Aksentiychuk, N. Kurlyak

Monitoring of liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease based on metabolic syndrome	34
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

K.O. Kondratiuk, P.M. Bodnar, D.S. Yankovskyj, T.O. Lysiana, I.G. Ponomareva

The treatment of disorders of the microecology of the intestine in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease	42
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

V.A. Skybchyk, M.O. Voitovych

Nonalcoholic fatty liver disease: contemporary treatment approaches	52
--------------------------------------------------------------------------------------	----

O.Y. Samohalska, V.M. Meretskyi, O.V. Babyak

Peculiarities of the course of combined alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease	57
----------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

T.A. Yehorova, O.B. Vorozhbyt

Efficacy of ademetionin for prevention of the occurrence of depression in patients with chronic hepatitis C during ifn therapy depending on genotype HCV	64
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

V.M. Kozko, K.V. Yurko, G.O. Solomennyk, N.V. Antsyferova

Status indicators of carbohydrate and purine metabolism in patients co-infected with HIV/HCV	72
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

L.M. Strilchuk

Liver echogenicity and its associations with clinical and laboratory parameters in patients with arterial hypertension	81
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

R.G. Protsiuk, O.A. Golubovska, M.M. Sukach, G.F. Marchenko

Liver function in patients coinfectd with HIV, tuberculosis and chronic hepatitis C	87
------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Jubilee	94
--------------------------	----

УДК 616.36-002.28-07

АВТОІМУННИЙ ГЕПАТИТ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ

(Дані літератури та клінічний випадок)

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

Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна.

У статті представлені сучасні підходи до діагностики автоімунного гепатиту, оскільки своєчасне встановлення діагнозу і раннє призначення терапії з корекцією способу життя хворого, позитивно впливають на перебіг захворювання та запобігають виникненню ускладнень.

Ключові слова: автоімунний гепатит, автоантитіла, діагностика.

**АВТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ**

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

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

В статье представлены современные подходы к диагностике аутоиммунного гепатита, поскольку своевременное установление диагноза и раннее назначение терапии с коррекцией образа жизни больного, положительно влияют на течение заболевания и предотвращают возникновение осложнений.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, аутоантитела, диагностика.

**AUTOIMMUNE HEPATITIS: NEW APPROACHES TO DIAGNOSTICS
(literature review and clinical case)**

O.B. Vorozhbyt, R.Yu. Hrytsko, O.B. Herasun

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Modern approaches to the diagnostics of autoimmune hepatitis have been presented in the article, since timely diagnosis of autoimmune hepatitis and early use of therapy with a patient's lifestyle correction, has a positive impact on the disease course and prevents complications.

Key words: autoimmune hepatitis, autoantibodies, diagnostics.

Автоімунний гепатит (АІГ) – є прогресуючим автоімунним запальним захворюванням печінки, яке характеризується наявністю автоантитіл, підвищеним рівнем гамма-глобулінів і позитивною відповіддю на імуносупресивну терапію, швидко прогресує у цироз печінки з розвитком його ускладнень та стає причиною зниження якості життя, порушення працездатності та інвалідизації хворих.

АІГ уперше описав у 1950 році J. Waldestrom, назвав «автоімунний хронічний активний гепатит». У 1993 році Міжнародна група з вивчення АІГ рекомендувала застосовувати термін «автоімунний гепатит». Важливо відрізнити АІГ від інших форм захворювань печінки, оскільки у багатьох випадках він піддається протизапальному та імуносупресивному лікуванню. Оскільки типових клінічних симптомів, притаманних лише даному захворюванню, немає, проблема своєчасної діагностики автоімунного гепатиту є однією з найскладніших у діагностичному аспекті проблем сучасної гепатології [1–3].

Епідеміологія. Автоімунний гепатит може спостерігатися у будь-якому віці. Як і більшість інших автоімунних захворювань в Європейських країнах, він зустрічається переважно у жінок віком 10–30 років та 50–70 років. Співвідношення жінок і чоловіків серед хворих на автоімунний гепатит в Європі становить 4:1, у країнах Південної Америки – 7:1, в Японії – 10:1. У дитячому віці автоімунний гепатит діагностується, зокрема, у віці 6–10

років у гострій формі з поступовим переходом у хронічну. Приблизно 1/3 дітей з хронічним автоімунним гепатитом потребує трансплантації печінки. Оскільки у дітей автоімунний гепатит може мати фульмінантний перебіг, своєчасне встановлення правильного діагнозу є дуже важливим [4–7].

Достовірних епідеміологічних даних щодо поширеності та захворюваності на АІГ у світі та, зокрема, в Україні немає. За даними Центру медичної статистики МОЗ України у 2013 р. на 12,0% зріс показник захворюваності на хронічний гепатит (ХГ), у порівнянні з 2006 р. У 2010 р. він склав 928,6 випадків на 100 тис. дорослого населення, а у 2013 році було зареєстровано 949,5 випадків ХГ (за шифрами К73, К75.2, 3, відповідно МКХ–10) на 100 тис. населення, у тому числі діагноз встановлений вперше – 70,7 випадків на 100 тис. населення. На кінець 2013 р. на диспансерному спостереженні перебувало 808,3 осіб на 100 тис. населення [7–9].

Етіологія АІГ залишається недостатньо вивченою. На даному етапі більшість дослідників схиляються до гіпотези про поліетіологічність АІГ, тригерними факторами розвитку якого є: інфікування вірусами гепатитів А, В, С і D, вірусом Епштейна–Барр, вітряної віспи; індукування інтерферонотерапією з приводу вірусного гепатиту; індукування імунного ураження метаболітами лікарських препаратів (галотан, ізоніазид, диклофенак, α -метилдопа, дигідралазин); токсини і бактерії (табл. 1).

Класифікація. На підставі профілю серологічних маркерів розрізняють 2 типи АІГ. Виділення *третього типу АІГ* більшістю фахівців не підтримується, оскільки його серологічний маркер (анти-SLA) зустрічається як при АІГ 1-го типу, так і при АІГ 2-го типу [1, 4, 5, 7].

При АІГ 1-го типу зустрічаються антинуклеарні антитіла (ANA) і антитіла до гладкої мускулатури (SMA) – або обидва види автоантитіл. 80% усіх випадків АІГ відносяться до 1-го типу, 70% пацієнтів – жінки, пік захворюваності припадає на вік від 16 до 30 років. Часто (15–40% випадків) зустрічаються асоціації з іншими автоімунними захворюваннями, такими як автоімунний тиреодит, ревматоїдний артрит, целиакія, виразковий коліт та інші. На момент встановлення діагнозу стадія цирозу констатується у 24%.

АІГ 2-го типу характеризується позитивними антитілами до антигена мікросом печінки та нирок 1-го типу (anti-LKM-1) та антитілами до печінкового цитозольного протеїну (anti-

LC-1) і/або анти-LC3 автоантитілами. Переважна більшість (80–96%) хворих на АІГ 2-го типу – діти. Даний тип характеризується високою частотою супутніх імуноопосередкованих захворювань, нерідко гострим дебютом із швидким прогресуванням до стадії цирозу (табл. 2).

Діагностичні критерії для АІГ та бальна система були визначені Міжнародною групою з вивчення АІГ (IAIHG) (1993 р.) і переглянуті у 1999 р. У клінічній практиці зазвичай достатнім є використання клінічних критеріїв діагностики для виключення діагнозу АІГ або висновку щодо імовірно існуючого АІГ у більшості пацієнтів (табл. 3).

У 2008 р. були запропоновані спрощені діагностичні критерії АІГ, що включають наявність автоантитіл, підвищення сироваткового IgG, гістологічні ознаки і відсутність маркерів вірусних гепатитів (табл. 3). Варто взяти до уваги, що, з одного боку, обрані показники характеризуються досить високою чутливістю і специфічністю,

Таблиця 1.

Можливі етіологічні фактори автоімунного гепатиту [5, 7]

Віруси гепатиту А, В, С, D	Лікарські препарати:
Вірус простого герпесу (тип 1)	Оксифенізагин
Вірус Епштейна–Барра	α-Метілдопа
Вірус вітряної віспи	Нітрофурантоїн
Інтерферонотерапія (при гепатиті В і С)	Міноциклін
Бактерії	Клометацин
Сальмонельозний антиген	Пропілтіоурацил
Дріжджові грибки	Тікрінафен
Токсини	Ізоніазид та ін.
	Кетоконазол
	Диклофенак
	Дантролен

Таблиця 2.

Класифікація автоімунного гепатиту, заснована на профілі автоантитіл [7]

Особливості	АІГ 1 типу	АІГ 2 типу
Характеристика автоантитіл	ANA SMA Anti-actin Anti-SLA/LP 25% – ANA негативні	Anti-LKM-1 Anti-LC-1
Географічні особливості	В усьому світі	В усьому світі
Вік маніфестації	Всі вікові групи	Зазвичай у дитинстві та молодому віці
Стать (жінки : чоловіки)	3:1	10:1
Клінічний фенотип	Мінливий	Зазвичай важкий
Гістопатологічні особливості	Широкий діапазон: від помірно важкого перебігу до цирозу печінки	Зазвичай прогресуючий, розповсюджене запалення/ цироз печінки
Відсутність відповіді на лікування	Рідко	Поширена
Рецидив після лікування	Можливий	Поширений
Необхідність тривалого лікування	Можлива	Приблизно 100 %

Таблиця 3.

**Міжнародна система оцінки для діагностики АІГ, 1999
(International criteria for the diagnosis of AIH 1999) [7]**

Стать	Жіноча	+2
	Чоловіча	0
1	2	3
Співвідношення ЛФ/АСТ (або АЛТ)	>3	-2
	1,5-3	0
	<1,5	+2
Рівень γ -глобулінів або IgG вище норми	>2,0	+3
	1,5-2,0	+2
	1,0-1,5	+1
	<1,0	0
Титр ANA, SMA або анти-LKM-1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	Позитивні	-4
	Негативні	0
Маркери вірусних гепатитів	Позитивні	-3
	Негативні	+3
Вживання гепатотоксичних препаратів	Так	-4
	Ні	+1

Продовження таблиці 3.

1	2	3
Вживання алкоголю	< 25 г/день	+2
	> 60 г/день	-2
HLA	DR3 або DR4	+1
Інші автоімунні захворювання	Тиреоїдит, виразковий коліт та ін.	+2
Інші маркери	Анти-SLA, антиактинові, анти-LC1, Рапса	+2
Гістологічна картина	Ознаки (перипортального) гепатиту	+3
	Лімфоплазмацитарна інфільтрація із значною кількістю плазматичних клітин	+1
	«Розетки»	+1
	Нічого із перерахованого	-5
	Ушкодження жовчних протоків	-3
	Інші ознаки	-3
Відповідь на лікування	Повна	+2
	Рецидив	+3
Сума балів, які визначають діагноз		
<u>До лікування</u>		
певний		>15
ймовірний		10-15
<u>Після лікування</u>		
певний		>17
ймовірний		12-17

з іншого – «скорочений перелік» підвищує ймовірність діагностичної помилки, як наприклад, у випадку алкогольного або медикаментозного гепатиту (табл. 4).

Клінічна картина і діагностика.

Хворіють переважно жінки (71%). Автоімунний гепатит розвивається у будь-якому віці (від 9 місяців до 77 років), але зазвичай виявляється у пацієнтів молодше 40 років. Можливий гострий, навіть блискавичний перебіг; при цьому іноді встановлюють помилковий діагноз гострого вірусного або токсичного гепатиту [10, 11].

Спектр клінічних проявів є дуже широким: від асимптомного перебігу, коли захворювання виявляють під час скринінгових обстежень (на-

явність підвищеного рівня сироваткових ферментів), до тяжкого, гострого, інколи навіть блискавичного гепатиту. Іноді АІГ проявляється вираженою жовтяницею, зростанням протромбінового часу і підвищенням активності амінотрансфераз у сироватці крові. Клінічна картина АІГ є подібною до вірусного гепатиту тяжкого ступеня. Надзвичайно важливо розрізняти АІГ та гострий вірусний гепатит С (на ранніх стадіях останнього ще можуть не з'явитися відповідні антитіла). Гострий АІГ необхідно диференціювати з гепатитами вірусної етіології, у тому числі викликаними вірусами герпесу, у тому числі Епштейна-Барр вірусом та цитомегаловірусами [12, 13,].

Таблиця 4.

Спрощені діагностичні критерії АІГ [7]

Критерії	Значення	Бали
ANA або ASMA	≥ 1:40	1
ANA або ASMA	≥ 1:80	2
або LKM-1	≥ 1:40	2
або SLA	+	2
IgG	Вище норми	1
	>1,1 норми	2
Гістологічна картина	Ймовірний АІГ	1
	Типовий АІГ	2
	Атиповий АІГ	0
Маркери вірусних гепатитів	-	2
Певний АІГ ≥7 балів		
Ймовірний АІГ ≥6 балів		

При АІГ виявляють переважно більш виражене зростання активності амінотрансфераз сироватки крові, ніж рівня білірубину та активності лужної фосфатази. Проте іноді АІГ може проявлятися клінічною картиною холестази. У таких випадках необхідно виключити позапечінкову обструкцію. У дещо легших випадках може не спостерігатися відповідність між клінічною картиною та результатами біопсії. Наприклад, у пацієнтів із тяжкими чи середньої тяжкості симптомами гепатиту, який триває понад 6 місяців, у біоптатах можуть бути наявні тільки поширені запальні зміни, без «містків» фіброзу або цирозу, тоді як «асимптомний» пацієнт може мати уже сформований цироз. Проте, більшість хворих мають циротичні зміни вже при первинних біопсіях [14].

Для АІГ є характерною гіперглобулінемія, особливо підвищення рівня гамма-глобулінів. Ця неспецифічна реакція може проявлятися наявністю циркулюючих антитіл до органо-

неспецифічних компонентів клітин (автоантитіла); виявлення останніх є особливо важливим у діагностиці АІГ.

До циркулюючих автоантитіл при класичному АІГ (тип I) належать антиядерні антитіла, антитіла проти гладких м'язів та антиактинові антитіла. Іноді одночасно із ними виявляють і антимитохондріальні антитіла, ізольована наявність яких майже завжди свідчить про первинний біліарний цироз (ПБЦ) (виняток – перехресний синдром). Найспецифічніший для АІГ тест із визначенням антиактинових антитіл у більшості клінік не виконується. Однак вважають, що титр антитіл проти гладких м'язів від 1 : 320 і вище, зазвичай, свідчить про наявність антиактинових антитіл. Класичний (I типу) АІГ виникає частіше у жінок, ніж у чоловіків.

II тип АІГ, вперше описаний у 1980 році, також часто виявляється у молодих жінок і характеризується наявністю циркулюючих антитіл до печінково-ниркових мікросом 1-го типу

(anti-LKM-1) та антитіл до печінкового цитозолу-1 [4, 5, 7].

У випадку «перехресного» синдрому серологічна картина нагадує ПБЦ (наявність АМА – антимітохондріальних антитіл), проте гістологічні дані вказують на хронічний гепатит. Натомість автоімунна холангіопатія має клінічні ознаки ПБЦ або первинного склерозуючого холангіту (свербіж та висока активність лужної фосфатази), при відсутності антимітохондріальних антитіл [1, 12].

У деяких пацієнтів наявна симптоматика АІГ, однак циркулюючі антиядерні антитіла або антитіла проти гладких м'язів є відсутніми. Таких пацієнтів часто зараховують до групи хворих на криптогенний цироз. Єдиним аргументом на користь АІГ у такій ситуації може бути позитивний ефект від імуносупресивної терапії.

Наявність псевдопозитивних антитіл до вірусів гепатиту, зокрема гепатиту С, у пацієнтів із АІГ ускладнює диференціальну діагностику між автоімунними захворюваннями і хронічними вірусними гепатитами. У пацієнтів із класичними АІГ виявлення антитіл до гепатиту С може бути неспецифічною реакцією, тоді антитіла зникають у фазу ремісії [15, 16].

АІГ може поєднуватися з іншими автоімунними захворюваннями (табл. 5). Нажаль, у 25% хворих автоімунний гепатит діагностується вже на стадії цирозу печінки, що зумовлено його безсимптомним, субклінічним перебігом. Первинна гепатоцелюлярна карцинома, як вважають більшість дослідників, у даних хворих є природним наслідком прогресування від хронічного гепатиту до цирозу і раку печінки (табл. 5).

Таблиця 5.

Імунні порушення, асоційовані з автоімунним гепатитом [7, 14]

Автоімунний тиреоїдит*	Гломерулонефрит
Герпетиформний дерматит	Хвороба Грейвса*
Вузлова еритема	Гемолітична анемія
Фіброзуєчий альвеоліт	Гінгівіт
Місцевий міозит	Ірит
Системний червоний вовчак	Плеврит
Гломерулонефрит	Вузлова еритема
Вітіліго	Герпетиформний дерматит
Кропив'янка	Інсулінозалежний цукровий діабет
Атрофія ворсинок слизової оболонки кишечника	Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
Myasthenia gravis	Плоский лишай
Нейтропенія	Перикардит
Периферична нейропатія	Пернициозна анемія
Неспецифічний виразковий коліт *	Первинний склерозуючий холангіт
Гангренозна піодермія	Ревматоїдний артрит *
Синдром Шегрена	Синовіт *

* Зустрічаються найчастіше.

У 38% хворих є супутні імунні захворювання. У клінічній практиці найчастіше зустрічаються: автоімунний тиреоїдит, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Грейвса (Graves) (дифузний тиреотоксичний зоб) і синовит. Інколи зустрічаються випадки, коли у хворого наявне асоційоване з АІГ захворювання, з клінічними ознаками хронічного гепатиту, проте серологічні маркери, характерні для АІГ, відсутні. Для прикладу наводимо клінічний випадок з нашої практики:

Хвора Ш, 1946 р.н., проживає у м. Львові, перебувала на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній ІКЛ з 08.05 до 01.07.09. Діагноз: «Хронічний гепатит, стадія загострення».

Захворіла у листопаді 2008 р., коли з'явилась гарячка, загальна слабкість, болі у правому підребер'ї, зниження апетиту, погіршення сну, прогресивне схуднення (біля 15 кг за півроку). Приблизно за місяць до госпіталізації у лікарню стан погіршився: приєднались пожовтіння склер, потемніння сечі, посвітління калу, болі у суглобах, виражена загальна слабкість; 08.05.09. – звернулася у Львівську обласну лікарню.

Скарги при поступленні: на пожовтіння склер, потемніння сечі, посвітління калу, значні болі в суглобах, болі у правому підребер'ї, зниження апетиту, погіршення сну, прогресивне схуднення, гіркоту в роті, виражену загальну слабкість.

Дані огляду: загальний стан середньої важкості; шкірні покриви жовтяничні, помірно вологі, є поодинокі «судинні зірочки» та пальмарна еритема; шкіра над суглобами не зміне-

на; склери та слизові – виражено іктеричні; язик помірно обкладений білим нальотом; в легенях – дихання з жорстким відтінком, без патологічних шумів; серцеві тони ритмічні, чисті, Рс–78/хв, АТ–120/80 мм. рт. ст.; живіт м'який, доступний глибокій пальпації; печінка +2см, край щільний, рівний, заокруглений, нечутливий; селезінка в нормі; кишківник з ознаками метеоризму; діурез збережений, сеча темна; стілець 1 раз на день, без патологічних домішок, ахолічний, звичайної консистенції.

Загальний аналіз сечі: жовчні пігменти (+), епітелій 5–8 в п/з.

УЗД: печінка +2см з-під краю реберної дуги, паренхіма помірно дифузно неоднорідна; воротна вена – 1,1 см.; парапортально л/в 2×1 см та кілька дрібніших до 1 см; жовчний міхур невеликих розмірів, стінки потовщені, без конкрементів; підшлункова залоза непотовщена, акустично ущільнена; селезінка збільшена до 13,5×6 см; нирки нормальних розмірів, паренхіма дещо потовщена, ЧМС нерозширені.

УЗД щитоподібної залози: дещо збільшена: права частка – 4,0×1,6×1,8 см, ліва частка – 4,2×1,3×1,8 см, перешийок – 0,3 см; виражена дифузна неоднорідність паренхіми, незначно підсилений кровоплин; в правій частці кальцинат – 0,3 см.

Лікування: 5% р-н глюкози з інсуліном, реамбирин, реополіглюкін, гептрал, альбумін, дексон – в/в, крапельно; лактулоза, 10% сульфат магнезії, рег ос, но-шпа, урсолізін, легалон, деллагіл, очисні клізми.

Лабораторні дані:

Загальний аналіз крові:

	Ер 10 ¹² /л	Нв Г/л	Лейк 10 ⁹ /л	Е %	Ю %	П %	С %	Л %	М %	ШОЕ Мм/год	Тромб. 10 ⁹ /л
12.05.09	3,5	119	8,0	0	0	16	40	40	4	30	210
20.05.09			7,0	0	0	4	47	46	3	27	
16.06.09	3,6	122	7,1	0	0	3	56	35	6	17	198

Біохімічні аналізи крові:

	Білірубін, мкмоль/л			АлАТ, ммоль/л	Тимолова проба, од
	загальний	прямий	непрямий		
05.05.09 (до поступлення)	137,7	96,9	40,8	6,0	25
12.05.09	198,9	163,2	35,7	9,5	22,1
20.05.09	224,4	173,4	51,0	1,32	20,7
09.06.09	61,2	56,1	5,1	2,9	19,6
24.06.09	35,7	20,4	15,3	0,56	15,0

ЛФ – 3,3 мккот/л. Цукор крові – 4,7 ммоль/л. Сечовина – 5,1 ммоль/л, креатинін – 0,11 ммоль/л.

Протеїнограма:

	Заг. білок	Альбуміни	Глобуліни	α ₁	α ₂	β	γ
07.05.09 амб	80,4	37,1	62,9	3,0	7,2	7,7	45
25.05.09	79,0	35,3	64,7	2,9	4,8	7,0	50

Коагулограма: протромб. час – 20", індекс – 75%, фібриноген – 3,4 г/л.

Альфа-фетопротеїн – 5,1 нг/мл.

Маркери автоімунних процесів:

ANA (-), АМСА (LKM 1) (-), АМСА 1:6 400, АТРО 1:800

Маркерограма:

HBsAg	anti-HBcor заг	HBV DNA	anti-HCV	anti-HCV IgM	HCV RNA	anti-HGV IgG
(-) 7.05.09 амб	(-) 2.06.09	(-) 16.04.09 амб	(±) 7.05.09 амб		(-) 20.05.09	(-) 29.05.09
			(+) 2.06.09 0,539/0,18	(-) 16.06.09	(-) 16.06.09	

Для зменшення інтенсивності автоімунного процесу, зокрема, відносно антигенів щитовидної залози, хворій з лікувальною метою проведено внутрішньошкірну імунізацію автолейкоцитами за методом Б.А. Герасуна і співавт. [17–20].

Переломним моментом у лікуванні хворої стало проведення внутрішньошкірної імунізації, у результаті чого стан пацієнтки наблизився до задовільного, значно покращилися лабораторні показники. Хвора була виписана додому у задовільному стані.

В подальшому, при значному збільшенні антитіл до щитоподібної залози, хворій повторювали імунізацію автолейкоцитами, і останні три роки при спостереженні стан хворої задовільний і потреби у проведенні лікування не було.

Даний приклад ілюструє доцільність визначення серологічних маркерів інших автоімунних хвороб, зокрема, маркерів автоімунного тиреоїдиту у пацієнтів з ознаками хронічного гепатиту, в яких відсутні характерні для автоімунного гепатиту маркери [3, 12, 17–20]

Діагностичні критерії АІГ [2, 4, 5, 7]:

1. Відсутність в анамнезі гемотрансфузій, приймання гепатотоксичних препаратів, зловживання алкоголем;
2. Відсутність сироваткових маркерів активної вірусної інфекції;
3. Рівень гамма-глобулінів та IgG в 1,5 рази вищий за норму;
4. Титри ANA, SMA, LKM-1 вищі за 1 : 88 для дорослих та 1:620 для дітей;
5. Значне підвищення активності АлАТ, АсАТ, менш виражена активність лужної фосфатази в крові.

Лабораторне обстеження [2, 4, 5, 7]:

1. Клінічний аналіз крові (прискорення ШОЕ, можливі – анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія);
2. Біохімічний аналіз крові (стійке підвищення АлАТ більше 2-х норм, АсАТ, ЛФ – більше 2-х норм, білірубінемія, гіпергамаглобулінемія більше 2-х норм, підвищення тимолової проби, гіпопротеїнемія, підвищення СРБ);
3. Коагулограма – зниження протромбінового індексу;

4. Визначення сироваткових маркерів вірусних гепатитів (ІФА, ПЛР):
 - HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcorV (IgM, IgG), DNA HBV – для вірусного гепатиту В;
 - anti-HCV (IgM і IgG), NS3, NS4, RNA HCV – для вірусного гепатиту С;
5. Визначення антитіл проти антигенів HIV;
6. Для виключення інших форм гепатитів провести визначення у сироватці крові рівня α_1 -антитрипсину, заліза, трансферину, міді, церулоплазміну, α -фетопротеїну (повинні бути у межах норми).

Серологічні маркери автоімунного гепатиту:

- антинуклеарні антитіла (ANA);
- антитіла до гладкої мускулатури (SMA);
- мікросомальні антитіла (антитіла до антигена мікросом печінки та нирок 1-го типу) (anti-LKM-1);
- антитіла до печінкового цитозольного протеїну (anti-LC-1);
- антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла р-типу (p-ANCA);
- антитіла до печінкового антигена (anti-SLA/LP);
- антитіла до актину (anti-actin) у діагностичних титрах >1:80.

Маркери первинного біліарного цирозу – антимитохондріальні антитіла (AMA-M2) зазвичай у межах норми, при підвищенні титру встановлюють синдром перехресту з ПБЦ (табл. 6).

Морфологічна характеристика. Гістологічні зміни, що виявлені при біопсії печінки, є вирішальними для встановлення діагнозу і визначення

**Характеристика та частота виявлення основних серологічних маркерів
автоімунного гепатиту [1, 3]**

Антинуклеарні антитіла (ANA).	Антигенами–мішенями можуть бути ДНК гепатоцитів, транспортна РНК, гістони, рибонуклеопротеїди та інші ядерні структури. Діагностичний титр – 1:80 і більше. Зустрічаються у 40–80 % пацієнтів із АІГ I типу, але можуть виявлятися і при інших автоімунних захворюваннях, зазвичай у більш низькому титрі.
Антитіла до гладкої мускулатури (SMA)	Проти актиномістких мікрофіламентів міоцитів і гепатоцитів, тропоніну, тропоміозину та α -актину. SMA частіше виявляються разом із ANA. Вони більш специфічні для АІГ, ніж для ANA. SMA зустрічаються у 50 % пацієнтів із АІГ I типу. Діагностичний титр – 1:80 і більше. SMA у більш низьких концентраціях можуть зустрічатися при інфекційних хворобах і системних захворюваннях сполучної тканини.
Антиактинові антитіла (AAA)	Підтип SMA. Специфічність для АІГ I типу становить близько 100 %.
Автоантитіла проти антигенів ендоплазматичного ретикулуму	Ендоплазматичний ретикулум представлений двома сімействами ферментів, що відіграють ключову роль у I і II фазах метаболізму. До них належать цитохром P450 (CYP) і УДФ-глюкуронілтрансфераза (УГТ) відповідно. У I фазі метаболізму відбуваються реакції гідроксилювання, у II фазі – кон'югації з глюкуроновою кислотою.
Антитіла до мікросомального антигена печінки і нирок – liver-kidney microsomal antibodies (anti-LKM).	
Anti-LKM-1.	Антиген – цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Виявляються у 100 % пацієнтів із АІГ II типу. Anti-LKM-1 можуть виявлятися у пацієнтів із хронічним гепатитом С, яких лікували інтерфероном- α . Виступають у ролі маркера автоімунних процесів.
Anti-LKM-2.	Антиген – цитохром P450 2C9 (CYP2C9). Виявляються при гепатиті, індукованому прийманням лікарських препаратів, у першу чергу тикринофеном (у даний час не випускається).
Anti-LKM-3.	Антигеном є УГТ. Зустрічаються при АІГ II типу (10 %) і при хронічній HDV-інфекції (до 15 %). Висока частота позапечінкових проявів при АІГ II типу (автоімунний тиреоїдит, вітиліго, діабет) зумовлена продукцією таких характерних для цього типу гепатиту автоантитіл, як антигетиреоїдні антитіла, антитіла до парієтальних клітин шлунка і антитіла до клітин Лангерганса.
Антитіла до печінкового цитозольного антигена (anti-LC-1).	Високоспецифічні для АІГ II типу, звичайно зустрічаються поєднано з anti-LKM-1.
Антитіла до розчинного печінкового антигена (soluble liver antigen) і печінково-панкреатичного антигена (liver-pancreatic antigen) – (SLA/LP).	Антигенами є цитокератини (8 і 18). Виявляються при АІГ I типу у поєднанні з іншими серологічними маркерами. Раніше SLA-позитивний АІГ виділяли в окрему форму АІГ III типу. Проте зараз вважається, що це серологічний варіант АІГ I типу, тому що клінічний перебіг SLA-позитивного АІГ не відрізняється від АІГ I типу і типові для останнього ANA і SMA виявляються в 74 % випадків.

Продовження таблиці 6.

Антитіла до асіало-глікопротеїнового рецептора (ASGP-R).	Мішенню є глікопротеїновий рецептор цитоплазматичної мембрани гепатоцитів. Специфічні для АІГ I типу, але можуть виявлятися при ПБЦ, хронічному гепатиті В. Титр ASGP-R корелює з активністю запального процесу і може використовуватися для оцінки ефективності лікування.
Антитіла проти цитоплазматичних антигенів нейтрофільних лейкоцитів (p-ANCA).	Антигени-мішені представлені лактоферином, актином, катепсином G. Виявляються при АІГ I типу, але можуть виявлятися при інших аутоімунних хворобах печінки і кишечника. Вважаються більш специфічними для первинного склерозуючого холангіту (ПСХ).

ступеня активності процесу. Для АІГ характерним є порталний мононуклеарно-клітинний інфільтрат, що проникає через чітко окреслену межу гепатоцитів (термінальна пластинка), яка оточує порталну тріаду, а також поширюється на сусідні частки (перипортальний інфільтрат) і далі. Інколи при АІГ виявляють щільний плазмоцитарний інфільтрат, що раніше було підставою до застосування терміну «плазмоцитарний гепатит».

При всіх формах АІГ виявляють фіброз, що за умов прогресування захворювання, особливо при відсутності ефективного лікування, з'єднує порталні й центральні ділянки («містки»), порушуючи архітектоніку печінки, призводить до розвитку цирозу. Якщо у пацієнтів виникає спонтанна чи індукована медикаментами ремісія, гістологічні зміни можуть повернутися до запалення, обмеженого порталними ділянками, а у випадку цирозу – до неактивного цирозу. Проте, вищезазначені гістологічні зміни не є специфічними для АІГ. Багато з них виявляють при хронічному вірусному гепатиті, медикаментозному хронічному гепатиті та багатьох інших захворюваннях [2, 4, 5, 7].

Інструментальні обстеження [2, 4, 5, 7]:

1. **УЗД печінки:** виявляє гепатомегалію, підвищення акустичної щільності печінки, посилення судинного малюнку. При розвитку порталної гіпертензії – спленомегалія, розширення судин порталної системи, асцит, дозволяє виключити механічну жовтяницю.

2. **Біопсія печінки** з гістологічним дослідженням біоптату може виявити виражену інфільтрацію розширених порталних та перипортальних зон переважно Т-лімфоцитами, плазматичними клітинами, макрофагами із залученням паренхіматозних клітин перипортальної зони; ступінчасті та мостоподібні некрози у печінкових часточках при відсутності уражень жовчних проток. Це дозволяє встановити гістологічну активність запального процесу та стадію фіброзу.

Як альтернативу для визначення стадії фіброзу печінки використовують неінвазивні методи дослідження:

3. **Фібротест** (на апараті «Фібромакс»);

4. **Еластографія** («Фіброскоп»);

5. **КТ, МРТ** для виключення злоякісних новоутворень печінки (при наявності показань);

6. ФГДС з метою виявлення варикозного розширення вен стравоходу, виключення виникнення ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки на тлі лікування.

Диференційна діагностика.

Диференційна діагностика АІГ перш за все проводиться з:

1. Хронічними вірусними гепатитами В, С, D. Основним діагностичним критерієм яких є визначення в сироватці крові маркерів вірусних гепатитів: DNA–HBV, RNA–HDV, RNA–HCV;

2. Хворобою Коновалова–Вільсона, що характеризується зниженням рівня церулоплазміну та міді у сироватці крові з паралельним їх підвищенням у тканині печінки. Наявність неврологічної симптоматики, кілець Кайзера–Флейшнера на рогівці ока дозволяє підтвердити цей діагноз;

3. Первинним біліарним цирозом, діагноз якого допомагає встановити наявність антимітохондріальних антитіл (АМА), підвищення ЛФ у крові, результати біопсії печінки та неефективність імуносупресивної терапії;

4. Первинним склерозуючим холангітом (ПСХ), який частіше зустрічається у чоловіків, поєднується із виразковим колітом, підвищенням лужної фосфатази, має характерну картину при ретроградній холангіографії, що відрізняє його від АІГ.

Первинний біліарний цироз і первинний склерозуючий холангіт іноді дуже складно віддиференціювати від АІГ. Оскільки гістологічні ознаки первинного склерозуючого холангіту можуть бути ідентичними з АІГ, то для встановлення діагнозу необхідно про-

водити холангіографію. Певні труднощі виникають при диференціації тяжкої форми АІГ та хвороби Коновалова–Вільсона з блискавичним перебігом. Описано два стани, при яких виявляють ознаки як АІГ так і ПБЦ:

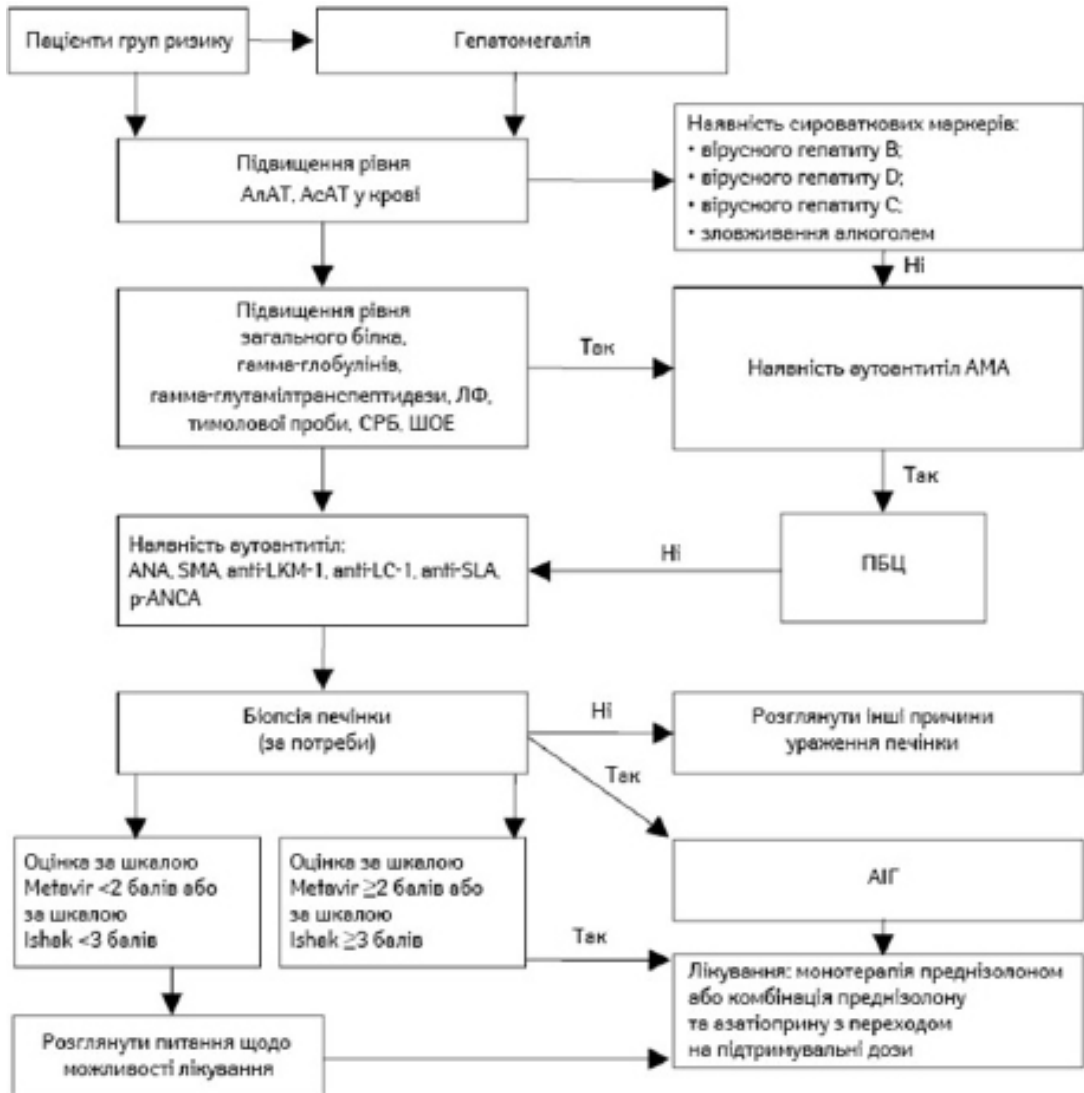
1. Перехресний синдром, при якому гістологічні порушення, що є типовими для АІГ, поєднуються з наявністю серологічних змін, властивих ПБЦ (антимітохондріальні антитіла);

2. Автоімунна холангіопатія (автоімунний холангіт, імунна холангіопатія), що має гістологічні ознаки, характерні як для АІГ так і для ПБЦ.

Основні диференційно–діагностичні ознаки наведено в алгоритмі [2].

Отже, діагноз «автоімунний гепатит» рекомендується застосовувати для визначення хронічного, запально–некротичного захворювання печінки, що триває понад 6 місяців та характеризується перипортальним або, більш поширеним, запальним процесом у печінці, наявністю гіпергаммаглобулінемії та тканинних автоантитіл. Це автоімунне захворювання печінки, при якому головною мішенню імунної відповіді є гепатоцит. На АІГ частіше хворіють жінки, ніж чоловіки, хвороба може розвинути в усіх етнічних групах та у будь–якому віці. Існують докази, що у 30–50% пацієнтів АІГ пов'язаний з іншими «автоімунними» хворобами та часто виникає після перенесеного гепатиту, викликаного вірусом гепатитів А та/ або С, цитомегаловірусом, вірусом Епштейн–Барра. На нашу думку, у пацієнтів з ознаками хронічного гепатиту, у яких відсутні маркери, характерні

Алгоритм діагностики АІГ [2]



для автоімунного гепатиту, доцільно визначати серологічні маркери інших автоімунних хвороб, зокрема автоімунного тиреоїдиту [17–19]. Своєчасне виявлення, встановлення діагнозу та раннє призначення імуносупресивної терапії з корекцією способу життя, позитивно впливає на перебіг захворювання. Проте імуносупресивна терапія, хоч і зменшує активність

автоімунного процесу, може призводити до інфекційних захворювань. В цьому відношенні перевагу має метод внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами, що позитивно впливає на автоімунний процес без пригнічення стану імунної системи [17–19].

Література

1. Ш. Шерлок, Дж. Джули. Заболевания печени и желчных путей. Геотар, Медицина, Москва, 1999 г.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Автоімунний гепатит. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 06 листопада 2014 року, № 826.
3. Под редакцией Г. Лолор – младший, Т. Фишер, Д. Адельмана. Клиническая иммунология и аллергология. Практика, Москва, 2000. 806 с.
4. Ивашкин К. В., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Автоиммунный гепатит – современное состояние вопроса // РМВ. – 2012. – №2. – С. 37–41.
5. Ивашкин В. Т., Буеверов А.О. Автоиммунные заболевания печени в практике клинициста. 2011. – ООО «Издательский дом «М–Вести»: 112 с.
6. Скрипник І.М.. Сучасні підходи до діагностики та лікування автоімунного гепатиту. Газета «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология, №294, 2009
7. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatology 1999; 31: 929–38.
8. Alvarez F, Ciocca M, Canero–Velasco C, et al. Short–term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. J Hepatol 1999; 30: 222–7.
9. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. J Hepatol 2006; 45(4): 575–83.
10. Долмагамбетова Е.С., Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Клиническая картина и особенности течения автоімунного гепатита с разными вариантами дебюта // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – №1. – С. 3–12.
11. Лопаткина Т.Н. Автоиммунный гепатит и его варианты формы: новый взгляд и новые возможности лечения // Клин. гепатол. – 2010. – №3. – С. 32–40.
12. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. 2010. – ТОВ «Поліграф плюс» 552 с.
13. Al-Benna S, Willert J, Steinau HU, Steintraesser L. Secondary sclerosing cholangitis, following major burn injury. Burns 2011; 36(6): e106–10.
14. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28(2): 209–20.
15. Angulo P, El–Amin O, Carpenter HA, Lindor KD. Development of autoimmune hepatitis in the setting of long–standing primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2001; 96(10): 3021–7.
16. Angulo P, Smith C, Jorgensen RA. Budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with suboptimal response to ursodeoxycholic acid. Hepatology 2000; 20: 471–90.
17. Gerasun B. A., Holubovska O. A., Hrytsko R. Y., Zinchuk O. N., Shkurba A.V. Reduction of Hyperproduction of Thyroid Autoantibodies in Patients without Disturbance of the Thyroid Function: New Patents // Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery 2014, Vol. 8, No. 2. – P. 140–145.
18. Герасун Б.А., Голубовська О.А., Грицко Р.Ю., Зінчук О.М., Шкурба А.В. Патент України № 103742. Застосування способу вакцинації автолейкоцитами як способу зменшення активності автоімунного процесу відносно антигенів щитоподібної залози. 11.11.2013.
19. Герасун Б.А., Андрейчин М.А., Грицко Р.Ю., Ворожбит О.Б., Копець Р.А., Герасун О.Б. Застосування лейкоцитів у клітинній терапії. // Гепатологія. – 2012. – № 2 (16). – С. 4–17.
20. Ворожбит О.Б. Особливості діагностики та перебігу хронічного гепатиту С з позапечінковими ураженнями. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук Львів – 2006, С. 162.

УДК 616.36-002.2:616-037-08+575.11+577.21

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *IFNL4* –
НОВИЙ ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИЙ МАРКЕР
ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

А.М. Кучеренко,¹ К.Ю. Романчук,² В.М. Пампуха,¹ Л.В. Мороз,² Л.А. Лівшиць²

¹ Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ, Україна

² Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Метою даного дослідження є дослідження асоціації поліморфного варіанта ss469415590 гена *IFNL4* з ефективністю відповіді на противірусну терапію хронічного вірусного гепатиту С. У досліджувану групу увійшли пацієнти з підтвердженим клінічним діагнозом ХГС (n=67), виключно з I-им генотипом вірусу.

Відносний ризик поганої відповіді на комбіновану противірусну терапію пег-інтерфероном у носіїв алеля ss469415590 ΔG зростає більш ніж в шість разів (OR=6,25; 95% ДІ: 1,82 - 21,43).

Отже, алельний варіант ss469415590 ΔG є інформативним маркером прогнозу ефективності комбінованої противірусної терапії пег-інтерфероном-α2а з рибавирином пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С з I-м генотипом вірусу.

Ключові слова: гепатит С, фармакогенетичний маркер, *IFNL4*

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *IFNL4* –
НОВЫЙ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

А.М. Кучеренко,¹ К.Ю. Романчук,² В.Н. Пампуха,¹ Л.В. Мороз,² Л.А. Лившиц²

¹ Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, г. Киев, Украина

² Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Целью данного исследования является исследование ассоциации полиморфного варианта ss469415590 гена *IFNL4* с эффективностью ответа на противовирусную терапию хронического вирусного гепатита С. В исследуемую группу вошли пациенты с подтвержденным клиническим диагнозом ХГС (n = 67), исключительно с I-м генотипом вируса.

Относительный риск отрицательного ответа на комбинированную противовирусную терапию пег-интерфероном у носителей аллеля ss469415590 ΔG возрастает более чем в шесть раз (OR = 6,25; 95% ДИ: 1,82 – 21,43).

Таким образом, аллельный вариант ss469415590 ΔG является информативным маркером прогноза эффективности комбинированной противовирусной терапии пег-интерфероном α2a с рибавирином у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С с I генотипом вируса.

Ключевые слова: гепатит С, фармакогенетический маркер, *IFNL4*

***IFNL4* GENE POLYMORPHISM – NEW PHARMACOGENETIC MARKER OF CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT EFFICIENCY**

A. Kucherenko,¹ K. Romanchuk,² V. Pampukha,¹ L. Moroz,² L. Livshits²

¹ Institute of molecular biology and genetics of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

² Vinnytsya national medical university named after M.I. Pyrohov, Vinnytsya, Ukraine

The purpose of this research is to study the association of *IFNL4* gene polymorphic variant ss469415590 with efficiency of response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. The research group included patients with confirmed clinical diagnosis of CHC (n = 67), only I genotype of the virus.

The relative risk of poor response to combined antiviral pegylated interferon therapy in carriers of allele ss469415590 ΔG increases by more than six times (OR = 6,25; 95% CI: 1.82 - 21.43).

Thus, allelic variant ss469415590 ΔG is informative marker of combination pegylated interferon-α2a / ribavirin antiviral therapy effectiveness prognosis in patients with chronic hepatitis C viral genotype I.

Key words: hepatitis C, pharmacogenetic marker, *IFNL4*

Вступ. Хронічний вірусний гепатит С (ХГС) є всесвітньою медичною проблемою. За останніми даними, число осіб, уражених цією інфекцією в світі сягає 150 млн. [1]. Відкриття впливу індивідуальних особливостей генотипу вірусу в поєднанні з генотипом організму хазяїна на результат лікування стало важливою віхою в галузі розробки

стратегій протівірусної терапії [2–4]. Однією з найефективніших в лікуванні ХГС виявилась схема з використанням комбінації інтерферону-α та рибавірину [5, 6]. Додаткова модифікація інтерферону-α поліетиленгліколем з утворенням пег-інтерферону подовжує час існування активної форми молекули та значно спрощує процес лікування

пацієнта. Проте, через деякий час після впровадження в широку медичну практику комбінованої противірусної терапії пегільованими інтерферонами у комбінації з рибавирином, були помічені значні відмінності в ефективності терапії у пацієнтів з першим генотипом вірусу [4]. За результатами повногеномного дослідження асоціації (GWAS) було доведено зв'язок поліморфних варіантів rs12979860 та rs8099917 гена *IL28B* з ефективністю противірусної терапії у пацієнтів з хронічним гепатитом С (вірус генотипу I), а також спонтанним вірусологічним кліренсом [7]. Цікаво, що ця асоціація показала суттєві етнічні розбіжності [8]. Однак, істотним недоліком для подальших досліджень була відсутність очевидного молекулярного механізму, який лежить в основі цих закономірностей. Відкриття раніше невідомих транскриптів, експресія яких в гепатоцитах була індукована в результаті впливу вірусу гепатиту С, призвело до значного прогресу в галузі досліджень асоціації індивідуальних особливостей геному з характеристиками перебігу ХГС та ефективністю противірусної терапії [9]. Було показано, що динуклеотидний поліморфний варіант ss469415590 створює відкриту рамку зчитування – *IFNL4* (інтерферон лямбда 4) [9,10]. Цей поліморфізм, як повідомлялося, у деяких популяціях знаходився в нерівноваженому зчепленні з rs12979860 гена *IL28B* [11].

За результатами попередніх досліджень встановлено, що поліморфний варіант rs12979860 гена *IL28B* асоційований з ефективністю комбінованої противірусної терапії пегільованим

інтерфероном - $\alpha 2a$ серед пацієнтів України [12,13]. Окрім того, наше популяційне дослідження вказує на нерівновагу за зчепленням між поліморфізмами ss469415590 та rs12979860 ($p > 0.0001$) у популяції України; мажорні алелі ss469415590 ТТ та rs12979860 С знаходяться у фазі зчеплення [14]. Таким чином, ss469415590 гена *IFNL4* є перспективним геном-кандидатом для дослідження асоціації індивідуальних особливостей відповіді на противірусну терапію ХГС з 1 генотипом вірусу, що і стало метою даного дослідження.

Матеріали і методи. У досліджувану групу увійшли пацієнти з підтвердженим клінічним діагнозом хронічного вірусного гепатиту С ($n=67$). В цю групу увійшли пацієнти виключно з I-им генотипом вірусу. У всіх пацієнтів було виявлено РНК ВГС протягом не менш ніж 6-ти місяців та були виключені супутні вірусні інфекції (ВІЛ, гепатит В) та інші хвороби печінки. Рівень вірусологічного навантаження до початку терапії визначався за допомогою кількісної ПЛР з чутливістю детекції 75 МО/мл. Проміжну оцінку вірусологічного навантаження проводили на 4, 12, 24, 48 тижні лікування та через 24 тижні після завершення терапії. У дослідженні брали участь особи, які раніше не отримували комбінованої противірусної терапії. Усі пацієнти отримували терапію пег-інтерфероном- $\alpha 2a$ (Пегасис) у дозуванні 180 мкг на тиждень у комбінації з рибавирином (Копегус) у дозуванні 15 мкг/кг на добу. Відповідно до динаміки вірусологічного навантаження пацієнти були поділені на дві групи: особи без досягнення стійкої вірусологічної

відповіді (СВВ) (n=29) та контрольну групу з досягненням СВВ (n=38). Згідно з основними правилами біоетики при використанні людини в ролі об'єкта дослідження, була отримана інформована згода на проведення даного дослідження від усіх досліджуваних пацієнтів, та було введено номенклатуру зразків ДНК, яка включала числовий код.

ДНК виділяли за допомогою стандартного методу – шляхом гідролізу лізатів клітин протеїназою К з наступною фенольною екстракцією. Для проведення аналізу поліморфного варіанта ss469415590 гена *IFNL4* ми створили методику з використанням алель-специфічної ПЛР [14]. Розрахунки проводили з використанням програмних пакетів GenePop та OpenEpi [15,16]. Частоти алелів та теоретично очікуваний розподіл генотипів розраховували за методом, запропонованим Лі. Для виявлення значимих відмінностей між досліджуваними групами використовували точний критерій Фішера. Для оцінки відносного ризику розраховували від-

ношення шансів (OR) – співвідношення шансів прояву певного стану дихотомічної змінної в двох групах суб'єктів.

Результати дослідження та їх обговорення. З метою встановлення можливої ролі поліморфного варіанта ss469415590 гена *IFNL4*, в якості фармакогенетичного маркера прогнозу ефективності комбінованої протівірусної терапії пег-інтерфероном-α2а у комбінації з рибавірином, ми проаналізували розподіл генотипів та алельних варіантів за цим локусом у групі пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С. Отримані дані про розподіл генотипів та алельних варіантів за локусом ss469415590 гена *IFNL4* наведені в табл. 1.

За результатами порівняльного аналізу встановлено вірогідно вищу частоту (p<0,05) носіїв алельного варіанта ss469415590 ΔG у групі пацієнтів, що не досягли стійкої вірусологічної відповіді після комбінованої протівірусної терапії пег-інтерфероном-α2а у комбінації з рибавірином (0,862), порівняно з групою пацієнтів, що

Таблиця 1.

Розподіл генотипів за поліморфним варіантом ss469415590 гена *IFNL4* у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С з різною ефективністю терапії пег-інтерфероном

ss469415590 генотип	Пацієнти зі стійкою відповіддю		Пацієнти з поганою відповіддю		Відношення шансів		
	n	%	n	%	P	OR	95% ДІ
ТТ ТТ	19	50,0	4	13,8	0.002	0.16	0.05 – 0.55
ТТ ΔG	16	42,1	17	58,6		6.25	1.82 – 21.43
ΔG ΔG	3	7,9	8	27,6			
Усього	38		29				
Алель							
ТТ		71,1		43,1	0.001	0.31	0.15 – 0.63
ΔG		28,9		56,9		3.24	1.58 – 6.64

досягли СВВ (0,500). Отримані дані про асоціацію алеля з поганою відповіддю на терапію вкладається в домінуючу модель успадкування. За результатами розрахунку показника відношення шансів, ризик поганої відповіді на комбіновану противірусну терапію пег-інтерфероном у носіїв алеля ss469415590 ΔG зростає більш ніж в шість разів (OR=6,25; 95% ДІ: 1,82 – 21, 43).

Отже, алельний варіант ss469415590 ΔG є інформативним фармакогенетичним маркером прогнозу ефективності комбінованої противірусної терапії пег-інтерфероном- $\alpha 2a$ з рибавирином серед пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С з I генотипом вірусу.

Отримані дані про асоціацію поліморфного варіанта ss469415590 з ефективністю відповіді на комбіновану противірусну терапію узгоджуються з деякими попередніми дослідженнями, які показали, що продукція IFN- $\lambda 4$ пов'язана з нездатністю елімінувати вірус гепатиту С у відповідь на лікування [10, 17].

IFN- $\lambda 4$ продукується лише тими особами, які мають ss469415590 ΔG алель. За своєю структурою IFN- $\lambda 4$ найбільше нагадує IFN- $\lambda 3$, але ці білки мають тільки 29% спільності амінокислотної послідовності, і, в порівнянні з IFN- $\lambda 3$, секреція IFN- $\lambda 4$ є значно слабшою [9, 18, 19].

На відміну від інших інтерферонів III типу, IFN- $\lambda 4$ має, очевидно, негативний вплив на механізми противірусного захисту. Наявні шляхи впливу рівня IFN- $\lambda 4$ на ефективність противірусної терапії гепатиту С. На даний момент

сформовано декілька гіпотез [11]. Перша з них сфокусована на впливі IFN- $\lambda 4$ на експресію інтерферон-стимульованих генів (ISG). Було доведено, що IFN- $\lambda 4$ долучається до сигнального каскаду за рахунок утворення комплексу з IFN- λ рецептором та може індукувати експресію IFN-стимульованих генів через Янус-кіназний шлях передачі й активації транскрипційного сигнального шляху [19]. Дослідженнями доведено, що особи з ss469415590 ΔG алелем в генотипі, який створює відкриту рамку зчитування для транскрипції *IFNL4*, можуть продукувати низькі рівні IFN- $\lambda 4$ білка, який в свою чергу, індукує слабку, але стійку експресію інтерферон-стимульованих генів у печінці; робить ці клітини несприйнятливими до стимуляції за допомогою інтерферону- α [9, 19]. Було показано, що у таких осіб базальний рівень експресії інтерферон-стимульованих генів дещо вищий, і вони з меншою вірогідністю ефективно реагують на терапію пег-інтерфероном та рибавирином [10, 17].

З іншого боку, друга гіпотеза бере до уваги вплив продукції і секреції IFN- $\lambda 4$ на стан гепатоцитів. Існують експериментальні свідчення про порушення процесу секреції IFN- $\lambda 4$ клітинами печінки, ймовірно, за рахунок не ефективного пост-транскрипційного глікозилювання [19]. Це призводить до інтрацелюлярного накопичення неглікозилюваного IFN- $\lambda 4$, який може мати цитотоксичну дію та сприяти загибелі гепатоцитів [11, 19]. Такий вплив може додатково погіршувати стан пацієнтів з ХВГС, посилюючи негативний вплив інфекційного процесу на стан печінки.

Висновки. Таким чином, поліморфний варіант ss469415590 гена *IFNL4* є не лише інформативним, але й, з точки зору молекулярних особливостей перебігу вірусної інфекції, – функціонально об-

ґрунтованим фармакогенетичним маркером ефективності комбінованої противірусної терапії пег-інтерфероном- $\alpha 2a$ та рибавірином серед пацієнтів з ХГС (генотип вірусу I).

Література

1. Mohd Hanafiah K. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. // *Hepatology*. – 2013. - 57, (4). – P. 1333–1342.
2. Mukherjee R. et al. Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection. // *J. Lab. Autom.* – 2015. – P: 2211068214563794.
3. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. // *J. Gen. Virol.* – 2004. - 85, (11). – P. 3173–3188.
4. Rau M., Baur K., Geier A. Host Genetic Variants in the Pathogenesis of Hepatitis C // *Viruses*. – 2012. - 4, (12). – P. 3281–3302.
5. Fried M.W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. - 347, (13). – P. 975–982.
6. Kanda T., Yokosuka O. Pegylated interferon-alfa plus ribavirin therapies for chronic hepatitis C. // *JNMA. J. Nepal Med. Assoc.* - 51, (181). – P. 41–48.
7. Tanaka Y. et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. // *Nat. Genet.* – 2009. - 41, (10). – P. 1105–1109.
8. Hajarizadeh B., Grebely J., Dore G.J. Epidemiology and natural history of HCV infection. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. - 10, (9). – P. 553–562.
9. Prokunina-olsson L. et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus // *Nat. Genet. Nature Publishing Group*, – 2013. - 45, (2). – P. 164–171.
10. Meissner E.G. et al. IFNL4 - Δ G Genotype Is Associated With Slower Viral Clearance in Hepatitis C, Genotype-1 Patients Treated With Sofosbuvir and Ribavirin// *Journal of Infectious Diseases* – 2014. – P. 1–5.
11. O'Brien T.R., Prokunina-Olsson L., Donnelly R.P. IFN- $\lambda 4$: The Paradoxical New Member of the Interferon Lambda Family. // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2014. - 30, (8). – P. 555–564.
12. Мороз Л.В. (Вінницький національний медичний університет імені М.І.П. et al. Прогностичне значення поліморфізму гена IL-28b щодо успішності противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С // *Сучасна гастроентерологія*. – 2011. (2 (58)). – P. 24–26.
13. Pampukha V.M. et al. IFN- λ -3 (IL28B) genotyping by restriction fragment length polymorphism method: detection polymorphism of rs12979860 // *Biopolym. Cell.* – 2011. - 27, (3). – P. 231–234.
14. Kucherenko A.M., Pampukha V.M., Livshits L.A. Study on the IFNL4 gene ss469415590 variant in Ukrainian population // *Biopolym. Cell.* – 2014. - 30, (5). – P. 400–402.
15. Rousset F. Genepop'007: a complete re-implementation of the genepop software for Windows and Linux // *Mol. Ecol. Resour. Blackwell Publishing Ltd*, – 2008. - 8, (1). – P. 103–106.
16. Sullivan K.M., Dean A., Soe M.M. OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health. // *Public Heal. Rep.* – 2009. - 124, (3). – P. 471–474.
17. Aka P. V et al. Association of the IFNL4 - Δ G Allele With Impaired Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus.// *Journal of Infectious Diseases* – 2013. – P. 1–5.
18. Amanzada A. et al. Interferon- λ 4 (IFNL4) Transcript Expression in Human Liver Tissue Samples. – 2013. - 8, (12). – e84026.
19. Hamming O.J. et al. Interferon lambda 4 signals via the IFN λ receptor to regulate antiviral activity against HCV and coronaviruses. // *EMBO J.* – 2013. - 32, (23). – P. 3055–3065.

УДК: 616.36-002.2-022-002.17-07:616.12-078

**ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗУ ПЕЧІНКИ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С:
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник, К.В. Юрко, О.Є. Бондар
О.М. Винокурова, Д.Б. Пеньков

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

У статті наведено огляд сучасних можливостей діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С. У якості сироваткових маркерів фіброзу пропонується аналіз рівня матриксної металопротеїнази-1 та трансформуючий фактор росту- β 1. Доведена роль цих показників у процесах фіброгенезу.

Ключові слова: хронічний гепатит С, фіброз печінки, неінвазивна діагностика, матриксна металопротеїназа-1, трансформуючий фактор росту- β 1.

**ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

В.Н. Козько, Н.В. Анцыферова, А.О. Соломенник, Е.В. Юрко, А.Е. Бондарь,
О.Н. Винокурова, Д.Б. Пеньков

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

В статье представлен обзор современных возможностей диагностики фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. В качестве сывороточных маркеров фиброза предлагается анализ уровней матриксной металлопротеиназы-1 и трансформирующего фактора роста- β 1. Доказана роль вышеуказанных показателей в процессах фиброгенеза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, неинвазивная диагностика, матриксная металлопротеиназа-1, трансформирующий фактор роста- β 1.

DIAGNOSTICS OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C: CURRENT STATE OF PROBLEMS AND PROSPECTS

V. Kozko, N. Antsyferova, A. Solomennyk, K. Yurko, A. Bondar, O. Vinokurova, D. Penkov

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Review of contemporary options of liver fibrosis diagnostics in patients with chronic hepatitis C has been presented in the article. Analysis of MMP-1 and TGF beta-1 levels is used as an indicator of the liver fibrosis. The role of these indices in the process of fibrogenesis has been proven.

Key words: chronic hepatitis C, liver fibrosis, non-invasive diagnostics, matrix metalloproteinase-1, transforming growth factor- β 1.

Вступ. Фіброгенез у загальному розумінні – це універсальний процес, еволюційний шлях прогресування дифузних захворювань печінки, незалежно від етіологічного фактору, що зрештою призводить до її пошкодження. Фіброз печінки є результатом хронічного запалення органа з формуванням особливого варіанта клітинних взаємовідносин, що визначає розвиток позаклітинного матриксу (ПКМ), внаслідок чого відбувається незворотне порушення структури та функцій печінки [1].

В індустріально розвинутих країнах основною причиною розвитку фіброзу залишаються хронічний гепатит С (ХГС), алкогольна хвороба печінки та неалкогольний стеатогепатит [2, 3]. На теперішній час вже нема сумнівів, що при хронічній HCV-інфекції прогресуючий гепатит, фіброз, цироз і гепатоцелюлярна карцинома є ланками одного ланцюга. Тривалий безсимптомний перебіг ХГС надає необхідний для формування фіброзу та цирозу пе-

чінки час, що у свою чергу, потенціює ризик виникнення карциноми [4, 5].

До недавнього часу пункційна біопсія печінки вважалася “золотим стандартом” у визначенні фіброзу печінки, а ХГС залишався основним показником для її проведення [7–9]. Завдяки біопсії гістологічні дослідження можуть бути здійснені для верифікації головної причини хвороби, і для визначення гістологічної активності процесу та ступеня вираженості фіброзу [10]. Однак, причинами “непопулярності” “золотого стандарту” і досі залишаються: наявність протипоказань, потенційний ризик і побічні ефекти та ускладнення процедури, низька відновлюваність результатів та технічна складність процедури [11, 12].

Таким чином, важливим питанням у вирішенні проблеми діагностики фіброзу печінки є пошук нових ефективних діагностичних методів, які б набули широкого застосування у рутинній клінічній практиці. Розроблений і запропонований цілий ряд

альтернативних сироваткових маркерів фіброзу: гіалуринова кислота, колаген IV і VI типів, аполіпопротеїн A1, альфа-2-макроглобулін, феритин, холестерин, амінотрансферази, білірубін, YKL-40, цитокератин 18, параксонази та ін. Це послужило підставою для появи величезної кількості біохімічних тестів на фіброз печінки, а також комплексних фіброзних панелей, таких як APRI, Fibroindex, FibroMaxTest, ELF test, Fibrometer, Hepascore та ін [13-15]. Нажаль, численні клінічні дослідження з питань неінвазивної діагностики фіброзу печінки не можна визнати вичерпаними, оскільки в них, як правило, відсутнє досконале співставлення біохімічних показників з морфологічними маркерами хронічних гепатитів. Діагностична цінність багатьох показників фіброзу у пацієнтів з ХГС залишається практично невідомою.

Поряд із вище зазначеними речовинами, що безпосередньо пов'язані з фіброзом печінки, виникає інтерес до потенційної індикаторної здатності матричної металопротеїнази-1 (ММП-1) та трансформуючого фактору росту β 1 (ТФР- β 1) щодо наявності та/чи прогресування фіброзу печінки з урахуванням їх біохімічної та патофізіологічної схильності до реагування на, подібного роду, процеси.

ММП-1 – (інтестиціальна колагеназа, колагеназа хребетних, колагеназа фіброblastів та колагеназа I) – рівноправний учасник сімейства цинк-і кальцій-залежних ендопептидаз. ММП-1 синтезується фіброblastами, хондроцитами, макрофагами, керати-

ноцитами, ендотеліальними клітинами та остеобластами. Синтез ММП-1 стимулюється різними агентами, а саме: цитокінами, інтерлейкінами, хімічними сполуками, а також процесами, що перебігають на клітинній мембрані (злиття клітин і фагоцитоз). Інгібуються стехіометрично тканинними інгібіторами 1-го та 2-го типів та швидко α 2-макроглобуліном. Структурна послідовність амінокислотних залишків ММП-1 складається з N-термінального продомену, який відщеплюється під час активації і каталітичного домену, що містить цинкозв'язуючу ділянку, зв'язуючий пептид та C-термінальний гемопексинподібний домен. ММП-1 відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних процесах, таких, як ембріональний розвиток, морфогенез, репродукція і тканинне ремодулювання. Головна їх функція зводиться до розщеплення основних білкових компонентів ПКМ. Крім того, ММП-1 здатна розщеплювати й інші субстрати: казеїн, желатин, ентактин, лінк-протеїн хряща [16, 17].

ТФР- β 1 – вперше виявлена ізоформа ТФР-2 субодиниці якої, що входять до його складу, кожна по 12,5 кДа, пов'язані дисульфідними містками. Тобто ТФР- β 1 секретується більшістю клітин у вигляді латентно асоційованого пептиду та латентно зв'язуючого білка. Ген ТФР- β 1, що кодує даний білок, знаходиться у людини на 19-й хромосомі. Цей білок являє собою поліфункціональний цитокін, який отримав назву через спроможність трансформувати нормальні фіброblastи в клітини, що здатні до неза-

лежного зростання. Згодом були виявлені основні типи біологічної активності ТФР- β 1: інгібіторна активність по відношенню до Т- і В-клітинної проліферації, лімфокин-активованих кілерів, а також до дозрівання та активації макрофагів та цитокінів; можливість стимулювати зростання деяких мезенхімальних клітин; імуносупресивний ефект та посилення формування ПКМ. ТФР- β 1 має 2 типи специфічних рецепторів, що володіють кіназною активністю та є залученими до трансдукції. Рецептор ТФР- β 1 – гетеротетрамерна серин-треонінкіназа, що активується шляхом фосфорилування білків SMAD [18–20].

Таким чином, передбачувана участь цих показників у процесі фіброзування обумовлена їх безпосереднім місцем та функціональною роллю в організмі людини.

Матеріали і методи дослідження.

У дослідження було включено 102 хворих на ХГС, які перебували на стаціонарному лікуванні в Обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова, серед яких 68,6 % становили чоловіки та 31,4 % – жінки. Середній вік обстежених пацієнтів становив $43,8 \pm 2,5$ р. Контрольну групу склала 31 здорова особа (середній вік $40,6 \pm 1,2$ р.).

Діагноз ХГС встановлений на підставі клінічних, епідеміологічних, лабораторних, молекулярно-генетичних, серологічних та інструментальних показників, відповідно до загальноприйнятих критеріїв в клінічній практиці.

У частини хворих на ХГС оцінювали фіброз печінки за системою FibroMax (FibroTest), яку застосовува-

ли як альтернативу пункційній біопсії печінки для визначення достовірного статистичного взаємозв'язку між біохімічними показниками, що вивчалися, та фіброзом печінки.

Кількісне вимірювання вмісту MMP-1 та ТФР- β 1 у сироватці крові проводилося за допомогою імуноферментних наборів Human MMP-1 ELISA Kit (США) та TGF-B 1 ELISA Cat (США) на імуноферментному аналізаторі Libline-90. Використано метод твердофазного ензимпов'язаного імуносорбентного аналізу ("сендвіч"), принцип якого полягає в якісному і кількісному визначенні досліджуваного антигена шляхом його пошарового зв'язування зі специфічними моноклональними антитілами.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась традиційними методами варіаційної та кореляційної статистики за допомогою пакета програм Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

У клінічній картині хворих на ХГС переважали прояви гепатомегалічного (100%), астено-вегетативного (75,24%), диспепсичного (69,9%) синдромів. Рідше спостерігалися абдомінально-больовий (29,61%), гарячковий (25,24%), шкірно-жовтяничний (18,9%) та артралгічний (15,5%) синдроми.

Серед досліджених хворих F0 діагностовано у 7 (30,43%), F1 – у 5 (21,73%), F2 – у 4 (17,4%), F3 – у 3 (13,04%), F4 – у 4 (17,4%) осіб. При цьому генотип 1b траплявся у 65,22% випадках.

Аналіз стану біохімічних показників виявив достовірне підвищення вміс-

ту загального білірубину за рахунок його прямої фракції, β -глобулінів, активності АлАТ, лужної фосфатази, зниження вмісту $\alpha_{1,2}$ -глобулінів та альбумін-глобулінового коефіцієнта у сироватці крові. Таким чином, досліджувалися хворі, що переносили ХГС у маніфестній формі.

Нами було досліджено вміст ММП-1 та ТФР- β 1 у сироватці крові обстежених хворих (табл. 1).

Отримані результати дослідження вмісту ММП-1 у хворих на ХГС виявили достовірно зменшений рівень показника ($17,78 \pm 0,41$ нг/мл) проти аналогічного показника у контрольній групі ($24,16 \pm 1,38$ нг/мл, $p < 0,001$).

Аналіз вмісту ТФР- β 1 показав, що його рівень у обстежених хворих був достовірно підвищений ($5,7 \pm 0,21$ нг/мл) проти аналогічного значення у контрольній групі ($1,14 \pm 0,21$ нг/мл, $p < 0,001$) аж у 5 разів.

Вміст ММП-1, ТФР- β 1 у сироватці крові досліджували також у хворих на ХГС, яким визначали фі-

броз печінки за системою FibroMax (FibroTest), середні значення яких наведено у табл. 2.

Проведення кореляційного аналізу виявило наявність зв'язків між фіброзом печінки та вмістом у сироватці крові ТФР- β 1 (прямого сильного, $r = 0,96$, $p < 0,001$) та ММП-1 (зворотного сильного, $r = -0,95$, $p < 0,001$).

Як відомо, ключова роль у процесі фіброгенезу належить активованим зірчастим клітинам печінки, оскільки вони є головним джерелом протеїнів ПКМ та тканинних колагеназ. Активність стелатних клітин печінки проходить в результаті впливу продуктів клітин-учасниць запалення – клітин Купфера та ендотелію синусоїдів, серед яких особливе місце посідає ТФР- β 1, що продукується саме клітинами ендотелію синусоїдів. З іншого боку, ТФР- β 1 – фактор розвитку подальшої, так званої, автоактивації зірчастих клітин, коли останні не тільки продовжують “активувати самі себе”, но і мігрують у

Таблиця 1.

Вміст ММП-1, ТФР- β 1 у сироватці крові хворих на ХГС, $M \pm m$

Показник	Хворі на ХГС (n=102)	Контрольна група (n=24)	p
ММП-1, нг/мл	$17,78 \pm 0,41$	$24,16 \pm 1,38$	$< 0,001$
ТФР- β 1, нг/мл	$5,7 \pm 0,21$	$1,14 \pm 0,21$	$< 0,001$

Примітка: $M \pm m$ – середній показник та похибка середньої; p – ступінь достовірності.

Таблиця 2.

Вміст ММП-1, ТФР- β 1 у сироватці крові хворих на ХГС, обстежених за системою FibroMax (FibroTest), $M \pm m$

Показник	Хворі на ХГС (n=23)	Контрольна група (n=24)	p
ММП-1, нг/мл	$18,05 \pm 1,33$	$24,16 \pm 1,38$	$< 0,01$
ТФР- β 1, нг/мл	$5,15 \pm 0,54$	$1,14 \pm 0,21$	$< 0,001$

Примітка: $M \pm m$ – середній показник та похибка середньої, p – ступінь достовірності.

ділянки запалення. Секреція ТФР- β 1 триває також і тоді, коли стелатні клітини набувають вигляду міофібробластоподібних клітин. Ці клітини виявляють властивість виробляти компоненти ПКМ печінки. Але розвиток фіброзу скоріш пов'язаний з порушенням рівноваги самих процесів утворення та деградації ПКМ, ніж з його надлишковою продукцією. Рівновага між процесами синтезу та руйнування досягається за допомогою тканинних колагеназ – ММП та їх тканинних інгібіторів, а також апоптозу клітин, що надмірно виробляють компоненти ПКМ. ММП-1 – представник родини цинк-, кальцій-залежних ендопептидаз, яка залучена до руйнування таких складових ПКМ як колагени, протеоглікани, ламінін, фібронектин. Кількість повторно синтезованих ММП-1 регулюється переважно на рівні транскрипції, а протеолітична активність ММП-1, що вже існує, контролюється як активацією фібробластів, макрофагів, хондроцитів, кератиноцитів, ендотеліальними клітинами, остеобластами, так і інгібуванням активних ферментів ендогенними інгібіторами, α 2-макроглобуліном та тканинними інгібіторами ММП [133, 147, 170, 312]. За однією з версій, значне зниження ММП-1 може бути пов'язане з підвищенням вмісту їх тканинних інгібіторів [310]. Водночас, доведена роль деяких регуляторів системи фібринолізу, зокрема протейнази плазміну, у забезпеченні функціонування ММП-1 [205]. При цьому відомо, що α 2-макроглобулін володіє інгібуючими, щодо плазміну, властивостями,

а тому знижений вміст останнього у крові, у свою чергу, пригнічує активність ММП-1 [86, 304]. У 23 хворих на ХГС нами був досліджений вміст α 2-макроглобуліну як складової FibroTest. Отримані дані вказували на присутність тенденції до зворотного кореляційного зв'язку між вмістом α 2-макроглобуліну та активністю ММП-1 у сироватці крові. Відсутність чіткої зворотної кореляційної залежності, вочевидь, пов'язана з невеликою кількістю спостережень. Крім зазначеного, на систему тканинних колагеназ впливає й сам ТФР- β 1, чия профіброгенна активність реалізується через порушення їх синтезу та активацію тканинних інгібіторів ММП 1-го типу [312]. Отже, на підставі встановлення статистичних зв'язків між ММП-1, ТФР- β 1 та F, (визначеною за системою FibroMax (FibroTest)), вищезазначені показники можна вважати достовірними прямими сироватковими маркерами фіброзу печінки.

Висновок. На підставі встановлення статистичних зв'язків між ММП-1, ТФР- β 1 та фіброзом печінки (визначених за системою FibroMax (FibroTest)), доведено роль вищезазначених показників як сироваткових маркерів фіброзу. А саме: кореляційний аналіз між фіброзом печінки та вмістом у сироватці крові ТФР- β 1 виявив наявність прямого сильного, МПП-1 – зворотно сильного зв'язків. Отримано новий підхід щодо розгляду ММП-1 та ТФР- β 1 як єдиної системи взаємопов'язаних біохімічних індикаторів фіброзу.

Література

1. Павлов Ч.С. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) / Ч. С. Павлов, М. С. Золотаревский, Е. А. Томкевич [и др.] // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 1. – С. 20–29.
2. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция / С.В. Федорченко: – Киев : ВСИ “Медицина”, 2010. – 271 с.
3. Рахманова А. Г. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени. А. Г. Рахманова. – С.-Петербург: СпецЛит. – 2006. – 413 с.
4. Alves G. A. Quality of life of patients with hepatitis C / G. A. Alves, M. Z. Baldessar, G. W. Pereira. [et al.] // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2012. – № 45 (5). – P. 553–557.
5. McDonald S. A. Decrease in health-related quality of life associated with awareness of hepatitis C virus infection among people who inject drugs in Scotland / S. A. Mc Donald, S. J. Hutchinson, N. E. Palmateer NE [et al.] // Hepatology. – 2013. – № 58 (3). – P. 460–466.
6. Rockey D. Liver biopsy / D. C. Rockey, S. H. Caldwell, Z. D. Goodman [et al.] // Hepatology. – 2009. – № 49. – P. 1017–1044.
7. Boursier J. Comparison of accuracy of fibrosis degree classifications by liver biopsy and non-invasive tests in chronic hepatitis C / J. Boursier, S. Bertrais, F. Oberti [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2011. – № 30. – P. 11:132.
8. Poynard T. Relative performances of FibroTest, Fibroscan, and biopsy for the assessment of the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C : a step toward the truth in the absence of a gold standard / T. Poynard, V. de Ledinghen, J. P. Zarski [et al.] // Hepatology. – 2012. – № 56 (3). – P. 541–548.
9. Zarski J. P. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. / J. P. Zarski, N. Sturm // Hepatology. – 2012. – № 56 (1). – P. 55–62.
10. Зайцев И. А. Биопсия печени и неинвазивный мониторинг степени активности и стадий заболеваний у лиц с хроническими заболеваниями печени / И. А. Зайцев, В. В. Потий // Consilium medicum Ukraina. Спецвыпуск. – 2012. – С. 2–8.
11. Tannapfel A. The indications for liver biopsy / A. Tannapfel, H. P. Dienes, A. W. Lohse // Dtsch. Arztebl. Int. – 2012. – № 109 (27–28). – P. 477–483.
12. Poynard T. Performances of Elasto-FibroTest®, a combination between FibroTest® and liver stiffness measurements for assessing the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, V. de Ledinghen, J. P. Zarski [et al.] // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2012. – № 36 (5). – P. 455–463.
13. Castera L. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? / L. Castera, M. Pinzani // Lancet. – 2010. – № 375. – P. 1419–1420.
14. Poynard T. Biomarkers of liver fibrosis / T. Poynard, R. Morra, P. Ingiliz [et al.] // Adv. Clin. Chem. – 2008. – № 46. – P. 131–160.
15. Liu С.-Н. Неинвазивная диагностика фиброза печени при хроническом гепатите С с помощью доплерографии по индексу пульсации селезеночной артерии / С.-Н. Лиу, С.-Дж. Хсу, Дж.-В. Лин [et al.] // Клин. гастроэнтерол. гепатология. Русское издание. – 2008. – № 1 (2). – С. 101–109.
16. Lindor K. D. Heathcote Primary Biliary Cirrhosis / K. D. Lindor, M. E. Gershwin, R. Poupon // Hepatology. – 2009, July. – P. 291–308.
17. Bruno S. Futility of antiviral treatments for hepatitis C: An evolving concept entering the direct antiviral agents era / S. Bruno // Dig. Liver Dis. – 2012, Oct 24. – P. S1590–8658(12)00369-6.
18. Бурневич Э. З. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени / Э. З. Бурневич, М. С. Краснова // Гепатол. форум. – 2007. – №2. – С. 18–22.
19. Вельков В. В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? / В. В. Вельков. – М.: ЗАО “Диакон”, 2009. – 40 с.
20. Биохимия: учебник для вузов / Под ред. Е. С. Северина – 5 изд., – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 768 с.

УДК: 616.36 – 003.826 – 056.52 – 072.7

МОНІТОРИНГ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Є.Я. Склярів, Х.Б. Аксентійчук, Н.В. Курляк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

У статті описуються неінвазивні методи обстеження, які були включені до плану моніторингу функціонального стану печінки у пацієнтів з метаболічним синдромом та групи контролю, до якої входили пацієнти з ІМТ більше 25 кг/м². Було досліджено, що рівні амінотрансфераз підвищуються лише у 30% пацієнтів з НАЖХП, а зміни ліпідограми є лише обтяжуючим прогностичним фактором розвитку жирової інфільтрації печінки. Важливим додатковим ультрасонографічним маркером при НАЖХП є діаметр ворітної вени. При оцінці даних метацетинового тесту основна увага повинна звертатись на результати математичного розрахунку відсотків СО², міченого метацетином та абсолютні величини швидкості метаболізму і кумулятивної дози на 40 і 120 хвилини. Сукупність результатів ліпідограми, біохімічного аналізу крові, ультрасонографії та метацетинового дихального тесту дозволило більш точно віддиференціювати такі клінічні форми НАЖХП, як стеатоз та стеатогепатит. Найбільш результативним методом діагностики, згідно отриманих даних, був ¹³С-метацетиновий дихальний тест, результати якого корелювали з біохімічними та ультрасонографічними показниками при стеатозі та стеатогепатиті.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатоз, стеатогепатит, метаболічний синдром, ¹³С-метацетиновий дихальний тест.

МОНІТОРИНГ НАРУШЕНЬ ФУНКЦІИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Е.Я. Склярів, Х.Б. Аксентійчук, Н.В. Курляк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

В статье описываются неинвазивные методы обследования, которые были включены в план мониторинга функционального состояния печени у пациентов с метаболіческим синдромом и пациентов с ИМТ более 25 кг/м², которые

составляли группу контроля. Исследование доказало, что уровни аминотрасфераз повышаются только у 30% пациентов с НАЖБП, а изменение липидограммы является лишь отягчающим прогностическим фактором развития жировой инфильтрации печени. Важным дополнительным ультрасонографическим маркером при НАЖБП является диаметр воротной вены. При оценке данных метацетинового теста, основное внимание должно обращать на результаты математического расчёта процентов CO_2 , меченого метацетином и абсолютные величины скорости метаболизма и кумулятивной дозы на 40 и 120 минутах. Совокупность ультразвуковых данных, липидограммы, биохимического анализа крови и метацетинового дыхательного теста позволило более точно дифференцировать такие клинические формы НАЖБП, как стеатоз и стеатогепатит. Наиболее результативным методом диагностики, согласно полученным данным, был ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест, результаты которого коррелировали с биохимическими и ультрасонографическими показателями при стеатозе и стеатогепатите.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, метаболический синдром, ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест

MONITORING OF LIVER FUNCTION IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE BASED ON METABOLIC SYNDROME

E. Sklyarov, K. Aksentiychuk, N. Kurlyak

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Noninvasive methods of examination included in the monitoring plan of the functional liver condition in patients with metabolic syndrome, and the control group, which included patients with a BMI over 25 kg / m², have been described in the article. The aminotransferase level was increased only in 30% of patients with NAFLD and changes in lipidogram are only a worsening predictor of liver fatty infiltration. An important additional ultrasonographic marker is a portal vein diameter. The attention should be paid to the results of the mathematical calculation of CO_2 percent, marked with methacetin and absolute value of metabolic rate and cumulative doses in 40 and 120 minutes of methacetin test. Combination of the results of lipidogram, biochemical blood analysis, ultrasonography and methacetin breath test enabled to differentiate more accurately such NAFLD clinical forms as steatosis and steatohepatitis. The most specific method of diagnosis, according to the obtained data, was ^{13}C - methacetin breath test, the results of which correlated with biochemical and ultrasonographic parameters in steatosis and steatohepatitis.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis, metabolic syndrome, ^{13}C - methacetin breath test

Вступ. Метаболічний синдром (МС) тісно пов'язаний із захворюваннями серцево-судинної системи (ССС), цукровим діабетом (ЦД), як еквівалентом ішемічної хвороби серця (ІХС), часто обтяжується жировою інфільтрацією печінки, яка може суттєво впливати на перебіг ІХС та артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів з ожирінням[1].

Критерії МС прийняті Міжнародною діабетичною асоціацією 2009 р., включають абдомінальне ожиріння, дисліпідемію, АГ, порушення толерантності до глюкози. Наявність МС є сильним предиктором розвитку стеатозу і стеатогепатиту і може бути використане для кращого виявлення пацієнтів з постійно підвищеними біохімічними показниками печінки і рекомендованим виконанням біопсії печінки з діагностичною і прогностичною метою [2, 3]. Відповідно до останніх уявлень в патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) виділяють накопичення ліпідів (тригліцеридів) у гепатоцитах (формування стеатозу) та розвиток запалення і формування власне стеатогепатиту [4]. На сучасному етапі основним фактором ризику жирової дистрофії печінки вважається інсулінорезистентність, а НАЖХП вважають «печінковим» проявом МС [5].

Рівні сироваткових амінотрансфераз та методи візуалізації, такі як ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ), не дозволяють достовірно оцінити наявність стеатозу та стеатогепатиту [6]. Підвищений рівень амінотрансфераз може спостерігатись у вигляді так званого синдрому «ухилення» печінкових

ферментів у кров – «трансамініту», який розвивається при порушенні ліпідних компонентів мембрани гепатоцитів після прийому статинів[7].

Методом першої лінії для діагностики жирової інфільтрації печінки є ультрасонографічне дослідження, проте стеатоз виявляється, коли жирові включення займають $\geq 33\%$ об'єму гепатоцитів. Чутливість та специфічність цього методу дорівнює, відповідно, 89 та 93% [8]. Сонографічними ознаками жирової інфільтрації печінки вважаються збільшення її розмірів, підвищення ехогенності паренхіми, згладженість судинного малюнка, дистальне загасання ультразвуку, збільшення діаметру ворітної вени від 12 мм [9].

^{13}C -метацетиновий дихальний тест (^{13}C -МДТ) використовують для уточнення детоксикаційної функції печінки, шляхом визначення її метаболічної ємності та ступеня відновлення гепатоцитів після навантаження метацетином. При значних ураженнях печінки (розвитку стеатогепатиту та цирозу) існує чітка кореляція між даними ^{13}C -МДТ з критеріями Child-Pugh [10].

Однак, клінічні прояви стеатозу можуть спостерігатись лише у третини пацієнтів[11]. Дані амінотрансфераз підвищені у 30% випадків [12]. Показники ліпідного спектру крові не дають вірогідного результату, хоча є обтяжуючим фактором ризику [13].

Мета дослідження – визначити сукупність критеріїв оцінки НАЖХП у хворих з МС, що включають ультрасонографічне дослідження, дані ліпідограми, рівень амінотрансфераз та результати ^{13}C -МДТ.

Матеріали і методи. Обстежено 163 хворих з МС віком від 37 до 82 років, середній вік яких становив $55,8 \pm 3,5$, з них чоловіків було 75, жінок – 88.

Із загальної кількості хворих 138 пацієнтів з МС увійшли до складу основної групи

Критеріями, за якими оцінювали морфо-функціональний стан печінки, були дані УЗД, показники ліпідного спектра крові, печінкових трансаміназ та ^{13}C -МДТ

В контрольну групу увійшли 25 пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) $25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$ без важких супутніх захворювань, у яких, за даними УЗД, спостерігалась гіперехогенність паренхіми печінки при нормальних розмірах діаметру ворітної вени (до 12 мм); показники трансаміназ не перевищували межі норми та метаболічна ємність печінки і швидкість відновлення гепатоцитів після проведення ^{13}C -МДТ свідчили про достатню антитоксичну та відновну функцію. Основна та контрольна групи були релевантними за гендерними та віковими показниками.

Ультразвуковими критеріями стеатозу були збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності її паренхіми, гіпоехогенність портальних судин (реверс контрасту). Критеріями стеатогепатиту – збільшення розмірів печінки, гіперехогенність («яскравість») тканини печінки внаслідок дифузної жирової інфільтрації, розширення діаметра портальної вени від 12 мм і більше. За вищезгаданими критеріями УЗД у 72 пацієнтів основної групи був попередньо діагностований стеатоз, у 66 – стеатогепатит.

Як ймовірний фактор ризику розвитку НАЖХП при МС, враховувався діаметр ворітної вени.

Показниками ^{13}C -метацетинового дихального тесту були швидкість метаболізму, кумулятивна доза ^{13}C -метацетину на 40 і 120 хвилині. Дані антитоксичної функції оцінювались на підставі сумарної концентрації міченого $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині. Результат більше 35% розцінювався, як результат стимульованої детоксикаційної функції печінки. 20-35% – нормальна детоксикаційна функція, 10-20% – помірні зміни детоксикаційної функції без циротичних змін при масі функціонуючих гепатоцитів 50-100%. 2-10% – виражені порушення детоксикаційної функції печінки при масі функціонуючих гепатоцитів 20-50%. Менше 2% – тяжкі порушення детоксикаційної функції печінки з циротичними змінами при масі функціонуючих гепатоцитів менше 20%.

Оцінка результатів проводиться не лише згідно показників, що відображаються апаратом IRIS, а й шляхом математичних вирахувань, які дозволяють оцінити рівень порушення функції печінки. Швидкість метаболізму відображається як Dose/h, де вибирається її найвищий показник з 0 до 40 хвилини, який ділиться на 27. Отримане число відображає швидкість метаболізму, переведену в необхідні одиниці для оцінки її за шкалою, наведеною в табл. 1. Кумулятивна доза на 40 хвилині відображається як Cum Dose, та отримується шляхом поділу цієї величини на 12. Значення кумулятивної дози на 120 хвилині необхідно розділити на 28. Згідно інструкції, якщо два з трьох па-

раметрів потрапляють до однієї категорії – це оцінюється, як потрапляння до цієї групи.

Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики з визначенням двовибіркового тесту з використанням непараметричного критерію Манн-Уїтні для середніх величин.

Результати досліджень.

Результати досліджень показали різноманітність даних ультразвукової діагностики, коливань показників ліпідного спектра, амінотрансфераз та ¹³C-МДТ. Враховуючи описові зміни даних УЗД печінки, обтяжуючий характер показників ліпідного спектра, що свідчать про перенаповнення холестерином кров'яного русла, недостатню вірогідність визначення печінкових трансаминаз та нечітке розділення стеатозу та стеатогепатиту за даними ¹³C-МДТ, необхідно було врахувати сукупність вищеперелічених критеріїв для віддиференціювання клінічних форм НАЖХП.

За даними ліпідограми, не було відмічено суттєвої різниці показників холестерину (ХС), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцеридів

(ТГ), хоча ці величини перевищували верхню межу норми в групах стеатозу та стеатогепатиту. Оскільки, в контрольну групу входили пацієнти з рівнем ІМТ більше 30 кг/м², слід розцінювати, що нерізка збільшення ТГ відображає дисліпідемічні зміни в крові, пов'язані з депонуванням ТГ у жировій тканині та їх ресинтезом внаслідок ймовірного порушення дієти (табл. 2)

Рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) достовірно підвищувався при стеатозі та стеатогепатиті у порівнянні з контрольною групою.

Оцінювався діаметр ворітної вени, як додатковий прогностичний маркер наявності жирової інфільтрації та відповідних структурних змін паренхіми печінки. Наведені результати табл. 2 свідчать про незначне перевищення норми діаметра ворітної вени у пацієнтів з групи стеатозу (12,1 мм), та збільшення діаметра ворітної вени на, майже, 2 см у хворих на стеатогепатит. Даний показник не перевищував верхньої межі норми серед пацієнтів контрольної групи.

Таблиця 1.

Інтерпретація результатів математичного розрахунку даних ¹³C-метацетинового дихального тесту

	Mvmax40/ Cum. Dose 40/ Cum. Dose 120
Стимульована функція	1,2 і більше
Нормальна функція	0,8 – 1,2
Помірно знижена детоксикаційна функція печінки/Нециротичні зміни з рівнем функціонуючих гепатоцитів 50-100%	0,5 – 0,8
Виражене зниження детоксикаційної функції з масою функціонуючих гепатоцитів 50-20%	0,25 – 0,5
Важке зниження детоксикаційної функції печінки з масою функціонуючих гепатоцитів <20% / Циротичні зміни	0,15 – 0,25

Таблиця 2.

**Показники ліпідного і біохімічного спектра крові
та розміри ворітної вени у пацієнтів з МС та групи контролю**

	Контрольна група	Стеатоз	Стеатогепатит
ХС (n=3,2-5,6 ммоль/л)	5,42± 0,13	6,12± 0,18	5,73± 0,18
ЛПНЩ (n=1,71-3,5 ммоль/л)	3,44± 0,15	4,03± 0,18	3,72± 0,17
ТГ (n=0,41-1,8 ммоль/л)	2,05± 0,15	1,98± 0,22	2,20± 0,15
АЛТ (n=0,1-0,68 ммоль/л)	0,55± 0,03	0,76± 0,05*	1,24± 0,11*
АСТ (n=0,1-0,45 ммоль/л)	0,45± 0,02	0,58± 0,03*	0,9± 0,09 *
Діаметр ворітної вени, (n≤12 мм)	11,28± 0,17	12,1± 0,19	13,66± 0,26*

Примітка: * – $p \leq 0,05$, різниця вірогідна

Найбільш достовірним для визначення функціонального стану печінки є ^{13}C -метацетиновий дихальний тест, який враховує метаболічну ємність органу, швидкість відновлення гепатоцитів на 40 і 120 хвилині, що дає можливість оцінювати кількість функціонуючих гепатоцитів.

Отримані дані свідчили про нормальну детоксикаційну функцію печінки у пацієнтів без МС (20,11% ± 0,55), хоча результати відповідали нижній границі норми, що свідчить про початкові зміни функціонального стану печінки у пацієнтів з ІМТ вищим 25 кг/м². У групі стеатозу величина кумулятивної дози на 120 хвилині (15,12% ± 0,49) відповідала помірному зниженню детоксикаційної функції органа при масі функціонуючих гепа-

тоцитів 50-100%. Результати ^{13}C -МДТ у групі стеатогепатиту відповідали вираженим змінам детоксикаційної функції печінки (8,88 ± 0,64%).

В табл. 4 демонструються, переведені в необхідні одиниці, показники функціонального стану печінки та її детоксикаційної функції.

Було відмічено, що при стеатозі всі показники входили до групи помірного зниження детоксикаційної функції печінки з рівнем функціонуючих гепатоцитів 50-100%, та, відповідно, становили $Mv_{\max 40} = 0,66$, $\text{Cum. Dose } 40 = 0,7$, $\text{Cum. Dose } 120 = 0,54$. У пацієнтів зі стеатогепатитом показники відповідали групі вираженого зниження детоксикаційної функції з масою функціонуючих гепатоцитів 50-20%, а саме $Mv_{\max 40} = 0,46$, $\text{Cum. Dose } 40 = 0,5$,

Таблиця 3.

**Результати ^{13}C -метацетинового дихального тесту
у пацієнтів з МС та групи контролю**

	Контрольна група	Стеатоз	Стеатогепатит
Швидкість метаболізму ($Mv_{\max 40}$) (%)	21,62± 0,55*	17,71± 0,48*	12,37± 0,39*
Cum. Dose 40 (%)	10,82± 0,26*	8,42± 0,23	5,89± 0,24*
Cum. Dose 120 (%)	20,11± 0,55*	15,12± 0,49	8,88± 0,64*

Примітка: * – $p \leq 0,05$, різниця вірогідна

**Дані математичного розрахунку ^{13}C -метацетинового дихального тесту
у пацієнтів з МС та групи контролю**

	Контрольна група	Стеатоз	Стеатогепатит
Швидкість метаболізму (Mvmax40)	0,8*	0,66	0,46*
Cum. Dose 40	0,9*	0,7	0,5*
Cum. Dose 120	0,72*	0,54*	0,32*

*Примітка:** – $p \leq 0,05$, різниця вірогідна

Cum. Dose 120 = 0,32. Проаналізувавши результати групи контролю, побачили відповідність її даних групі норми, проте, один з показників, а саме Cum. Dose 120 відносився до групи помірного зниження детоксикаційної функції. Як було зазначено вище – перевага віддається групі, де потрапило більшість критеріїв. Отже, результати контрольної групи за показниками відповідають групі з нормальною детоксикаційною функцією печінки. Проте, отримані дані свідчать про порушення детоксикаційної функції печінки на ранніх стадіях у пацієнтів з ІМТ більше 25 кг/м².

Порівняння результатів УЗД, змін діаметра портальної вени, показників ліпідного спектра, амінотрансфераз і показників ^{13}C -МДТ дозволили виявити особливості перебігу стеатозу та стеатогепатиту.

Для стеатозу більш характерними були УЗД дані – збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності її паренхіми, гіпоехогенність портальних судин (реверс контрасту), дані амінотрансфераз (АЛТ $0,76 \pm 0,05$ ммоль/л, АСТ $0,58 \pm 0,03$ ммоль/л), ліпідні зміни (ХС $6,12 \pm 0,18$ ммоль/л, ЛПНЩ $4,03 \pm 0,18$ ммоль/л, ТГ $1,98 \pm 0,22$ ммоль/л) і дані ^{13}C -МДТ (швидкість метаболізму

$17,71 \pm 0,48$, кумулятивна доза на 40 хвилині $8,42 \pm 0,23$, кумулятивна доза на 120 хвилині $15,12 \pm 0,49$). Ознаками стеатогепатиту на УЗД були збільшення розмірів печінки, гіперехогенність (“яскравість”) тканини печінки, розширення діаметра портальної вени від 12 мм і більше, АСТ $1,24 \pm 0,11$ ммоль/л, АЛТ $0,9 \pm 0,09$ ммоль/л, ХС $5,73 \pm 0,18$ ммоль/л, ЛПНЩ $3,72 \pm 0,17$ ммоль/л, ТГ $2,20 \pm 0,15$ ммоль/л, та діаметр ворітної вени $13,66 \pm 0,26$ мм.

Обговорення результатів. Отримані дані можуть дозволити більш детально розрізняти клінічні форми НАЖХП – стеатоз та стеатогепатит. Важливим маркером, який необхідно враховувати при оцінці стану печінки у пацієнтів з МС, є діаметр ворітної вени. Даний показник є ефективним при діагностиці портальної гіпертензії та цирозу, проте результати дослідження показали його специфічність при стеатозі та стеатогепатиті. На це вказують також підвищені рівні амінотрансфераз, однак ці показники виявляють лише у 30% пацієнтів з НАЖХП.

Зміни ліпідного спектра крові виявляють практично у всіх пацієнтів з МС та НАЖХП, однак вони є лише обтяжуючим прогностичним фактором розвитку жирової інфільтрації печінки.

При оцінці даних ^{13}C -МДТ основна увага звертається на результати математичного розрахунку відсотків CO_2 , міченого метацетином. Разом з тим, слід брати до уваги абсолютні величини швидкості метаболізму

і кумулятивної дози на 40 і 120 хвилин, які отримані в ході тесту. Це дозволяє більш точно на ранніх етапах виявити початок порушень детоксикаційної функції печінки.

Література

1. Долженко М.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки як новий фактор ризику ішемічної хвороби серця / М.М. Долженко, А.Я. Базилевич, Ю.В. Лимар та ін. // Ліки України. – 2011. – №8 (154). – С. 73-77.
2. Палій І.Г. Неалкогольна жирова хвороба печінки у контексті метаболічного синдрому: діагностика та лікування в амбулаторній практиці / І.Г. Палій, С.В. Заїка, А.В. Ліфанов // Український медичний часопис. – 2012. – № 4 (90). – С. 85-87.
3. Скрипник Н.В. Гепатопротекція – шлях до подолання інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом (огляд літератури) / Н.В. Скрипник, В.А. Гриб, Л.Я. Білик // Ліки України. – 2012. – №10 (166). – С. 20-25.
4. Харченко Н.В. Неалкогольна жирова хвороба печінки / Н.В. Харченко, О.М. Ліщишина, Г.А. Анохіна // Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – 2014. – С. 14-16.
5. Hamaguchi M. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda et al // Ann Intern Med. – 2005. – №143(10). – P.8.
6. Suzuki A. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. / A.Suzuki, P.Angulo, J.Lymp et al // Hepatology. – 2005. – №41(1). – P. 64-71.
7. Стаценко М.Е. Коррекция атерогенной дислипидемии у больных с сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // Лекарственный вестник. – 2012. – №5 (45). – С. 30-39.
8. Ягмур В.Б. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасний погляд на патогенез, діагностику та лікування / В.Б. Ягмур // Гастроентерологія. – 2013. – №3 (49). – С. 1-10.
9. Аксентійчук Х.Б. Методи неінвазивної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет типу 2 / Х.Б. Аксентійчук // Мед. реабілітація, курортологія, фізіотерапія: научно-практичний журнал. – 2013. – №1. – С.36-39.
10. Кляритская И.Л. Диагностическая ценность ^{13}C -метацетинового дыхательного теста при некоторых хронических диффузных заболеваниях печени / И.Л. Кляритская, Т.А. Цапяк и др. // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №5 (31). – С. 4-7.
11. Михальчук Л.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки. / Л.М. Михальчук, А.С. Єфімов // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – №2(26). – С. 1-14.
12. Vuppalanchi R. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their management / R. Vuppalanchi, N. Chalasani // Hepatology. – 2009. – № 49 (306). – P. 317.
13. Колеснікова О.В. Динамічне спостереження за хворими з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з ожирінням та кардіоваскулярним ризиком / О.В. Колеснікова. – 2013. – №4(72). – С.36-43.

УДК 616.379 – 008.64+616.36.003.826 – 08 – 039.57

ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ МІКРОЕКОЛОГІЇ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

К.О. Кондратюк,¹ П.М. Боднар,¹ Д.С. Янковський,² Т.О. Лисяна,³
І.Г. Пономарьова³

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Науково-виробнича компанія «Пролісок», м. Київ, Україна

³ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

У статті представлені результати застосування гепатопротектора Глутаргін та мультипробіотика Симбітер у лікуванні хворих на цукровий діабет 2 типу та неалкогольну жирову хворобу печінки. Застосування запропонованої методики сприяє нормалізації дисбалансу проліферативної активності кишкової мікробіоти. Бактеріологічна ефективність застосованого комплексу терапії проявилась у відновленні рівня кислomолочних бактерій, а також елімінації з кишечника патогенетичної грамнегативної та грампозитивної мікрофлори.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, мікробіота, лікування.

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОЭКОЛОГИИ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Е.А. Кондратюк,¹ П.Н. Боднар,¹ Д.С. Янковский,² Т.А. Лысяная,³
И.Г. Пономарёва³

¹ Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца, г. Киев, Украина

² Научно-производственная компания «ПРОЛИСОК», г. Киев, Украина

³ ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

В статье представлены результаты применения гепатопротектора Глутаргин и мультипробіотика Симбітер в лечении больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Применение предложенной методики способствует нормализации дисбаланса пролиферативной активности кишечной микробиоты. Бактериологическая эффективность примененного

комплекса терапії проявилась в відновленні рівня кисломолочних бактерій, а також елімінації із кишечника патогенетическої грамотрицательної і грампозитивної мікрофлори.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, микробиота, лечение.

THE TREATMENT OF DISORDERS OF THE MICROECOLOGY OF THE INTESTINE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

K.O. Kondratiuk,¹ P.M. Bodnar,¹ D.S. Yankovskyj,² T.O. Lysiana,³ I.G. Ponomareva³

¹ O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Scientific Production Company "Prolisok"

³ Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine

The article presents the results of applying diabetes hepatoprotector Glutargin and multiprobiotic Symbiter in patients with type 2 diabetes and NAFLD. The application of the proposed technique helps to normalize the imbalance of intestinal microbiota proliferative activity. Bacteriological efficacy of the applied complex therapy manifested in the restoration of dairy bacteria, and elimination of intestinal pathogenic gram-negative and gram-positive organisms.

Key words: type 2 diabetes, nonalcoholic fatty liver disease, microbiota, treatment.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – інтегральне та багатофакторне ускладнення ЦД2. Відомими чинниками ризику НАЖХП при ЦД2 є: висока потреба в інсуліні, поліорганний характер ускладнень та тяжкий перебіг хвороби. Частота НАЖХП в загальній популяції складає 10-24%, при ожирінні – 30-100%, при ЦД2 – 10-75% випадків [1-4].

Печінка та мікрофлора кишечника є основними складовими процесів детоксикації організму. Порушення взаємодії цих систем ініціює їх функціональні та структурні зміни. Сучасні наукові дані свідчать про наявність

причинно-наслідкових зв'язків між НАЖХП та порушеннями мікробіоценозу кишечника [5-7].

Все вищенаведене обумовлює необхідність наукових досліджень спрямованих на патогенетично обґрунтоване доповнення базового лікування ЦД2 та НАЖХП.

Вітчизняний препарат Глутаргін (ООО Фармацевтична компанія «Здоров'я», Харків) є сполученням L-аргініну та глутамінової кислоти, які відіграють важливу роль у забезпеченні біохімічних процесів нейтралізації і виведення з організму аміаку. Глутаргін також знижує інтенсивність

перекисного окислення ліпідів, виявляє антиоксидантні, антигіпоксичні та мембраностабілізуючі властивості, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення у гепатоцитах [8-10].

Корекція дисбіотичних розладів кишечника полягає у пригніченні росту того чи іншого умовно-патогенного мікроорганізму, заселенні та стимуляції розмноження нормальної мікрофлори. Для селективної деконтамінації умовно-патогенних бактерій використовують кишкові антисептики, які вибірково пригнічують розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, і, тим самим, сприяють росту і розмноженню облігатної мікрофлори. Застосування пробіотичних препаратів обумовлює імуномодулюючий ефект за рахунок зниження продукції прозапального фактора некрозу пухлини- α , підвищення системної секреції інтерферону- γ та стимуляції продукції Ig A. Ці процеси забезпечують локальний захист та підвищують імунний бар'єр слизової оболонки кишечника [11].

Мультипробіотик Симбітер ацидофільний (ТОВ фірма «О. Д. Пролісок») містить біомасу живих клітин 14 штамів пробіотичних бактерій (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactococcus lactis*, *Propionibacterium acidipropionicum*) та оцтовокислих бактерій з концентрацією живих клітин не менше 1×10^9 у флаконі. Згідно літературним даним, препарат нормалізує мікрофлору кишечника, має антидіарейні властивості та імуномодулюючу

дію. Властивості препарату обумовлені спільною дією живих клітин багатштамової симбіотичної культури, що сприяє ефективному відновленню складу нормальної мікрофлори, нормалізує травну функцію, руйнує молекули токсинів та алергенів [12, 13].

Враховуючи вищевикладене метою нашого дослідження була оцінка зміни показників мікробіоценозу кишечника у хворих ЦД2 та НАЖХП під впливом проведеного лікування.

Матеріали та методи. Обстежено 64 хворих ЦД2 та НАЖХП, які отримували пероральну цукрознижуючу терапію. Всі хворі були розподілені на дві групи: 32 хворих застосовували гепатопротектор Глутаргін (група А) та інших 32 хворих (група Б) – гепатопротектор Глутаргін з мультипробіотиком Симбітер. Контрольну групу склали 25 здорових обстежених. Рекомендовані дози: гепатопротектор Глутаргін – 0,75 г тричі на добу, мультипробіотик Симбітер – 10 г двічі на добу; тривалість лікування – 30 днів.

Стан мікробіоти кишечника оцінювали на підставі результатів бактеріологічного дослідження випорожнень. Визначали вміст основних представників облігатної мікрофлори (біфідо- і лактобактерії, кишкові палички з незміненими біологічними властивостями, фекальні стрептококи), а також спектр умовно-патогенних мікроорганізмів та різних видів грибів р. *Candida*.

Для ідентифікації дріжджоподібних грибів застосовували харчове середовище Сабуро. Чашки з посівами інкубували в термостаті при темпера-

турі (37 ± 1) °C протягом трьох днів, а потім проводили мікроскопіювання в 40% розчині їдкою натрію. Для подальшої ідентифікації виділених дріжджоподібних грибів використовували набори МІКРОЛА-ТЕСТ «Кандідатест 22» (Erba Lachema s.r.o.; Чехія).

Для визначення ступеня дисбактеріозу кишечника проводили кількісний облік колоній, що виростили на 5% кров'яному агарі, харчових середовищах Ендо, Сабуро, Сіменса, MRS, жовточно-сольовому агарі.

Реєстрували ступені тяжкості кишкового дисбактеріозу: I ступінь – компенсований (латентний дисбіоз), характеризується зміною кількісного складу аеробних мікроорганізмів (збільшення чи зменшення кількості ешерихій) при нормальному співвідношенні біфідо- та лактобактерій; II ступінь – субкомпенсований (локалізована форма), поряд із зниженням якісного і кількісного складу ешерихій, проявляється у помітному зменшенні вмісту біфідобактерій з одночасним підвищенням кількості умовно-патогенних мікроорганізмів; III ступінь (декомпенсований) – суттєві зміни вмісту кишкової палички в поєднанні зі зменшенням кількості біфідобактерій і деяким зниженням кількості лактобацил, вираженим зростанням умовно-патогенної флори.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою статистичних пакетів MedCalc 14.12.0 (MedCalc Software, 1993–2014) та MedStat.

Результати та їх обговорення. У більшості пацієнтів ЦД2 з НАЖХП

zareєстровано глибокі зміни якісного та кількісного складу мікрофлори, які переважно відповідали дисбактеріозу III ступеню, який виявлено у 46 (71,9%) хворих I групи, а дисбактеріоз II ступеня – у 18 (28,1%) випадків.

Якісний аналіз показників біоценозу у хворих ЦД2 з НАЖХП свідчить про високу частоту висівання з випорожнень різних видів стафілококу, що мають патогенні властивості (*S. aureus* – 22 (34,4%), *S. epidermidis* (гем+) – 21 (32,8%)). Ці результати свідчать про суттєве зростання в мікробіоценозі кишечника хворих ЦД2 з НАЖХП вмісту грампозитивної кокової мікрофлори, що має патогенні властивості.

У хворих ЦД 2 з НАЖХП відмічено також підвищення частоти висіву ентеробактерій: *E.coli* (гем+) – 15 (23,4%), *E.coli* лактозонегативна – 8 (12,5%), *Klebsiella* spp. – 21 (32,8%), *Proteus* spp. – 10 (15,6%), *Enterobacter* spp. – 14 (21,9%).

Частота висіву грибів р. *Candida* досягала значних показників та складала 31 (48,4%). Гриби *C.albicans* виявлено у 19 (29,7%) хворих. До складу грибів *Candida non albicans* входили види: *C.glabrata* (7,8%), *C.krusei* (4,7%), *C.parapsilosis* (6,3%) (рис.1). Відомо, що гриби р. *Candida* продукують фактори агресії (ендотоксини, глікопротеїди, ферменти), а також протеолітичні та ліполітичні ферменти, що викликають значні патологічні зміни в тканинах кишечника [14].

Аналіз нормальної мікрофлори кишечника у хворих ЦД2 з НАЖХП дозволив виявити, у більшості обстежених, суттєве зниження її кількісного

рівня: *Biphidobacterium* spp. – $\lg 5,4 \pm 0,4$ та *Lactobacillus* spp. – $\lg 6,0 \pm 0,2$ КУО/г ($p < 0,05$).

Кількісні показники висіву з випорожнень *Lactobacillus* spp. складала $\lg 5,8 \pm 0,2$ КУО/г, *Biphidobacterium* spp. $\lg 6,2 \pm 0,4$ КУО/г ($p < 0,05$). Ці показники статистично вірогідно відрізнялись від даних, одержаних при обстеженні групи контролю. Не досягла норми і концентрація *S. faecalis* – $\lg 4,8 \pm 0,3$ КУО/г ($p < 0,05$).

Вивчення кількісного рівня умовно-патогенної мікрофлори свідчить про активну контамінацію кишечника, насамперед, різними видами ентеробактерій. Концентрація цих мікроорганізмів суттєво перевищувала показники норми та знаходилась на рівні $\lg 6,7 \pm 0,3$ – $7,2 \pm 0,6$ КУО/г ($p < 0,05$).

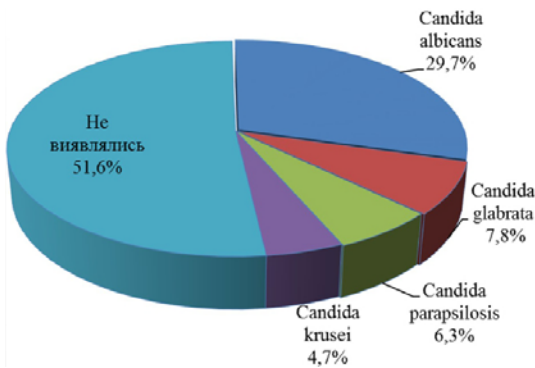


Рисунок 1. Видовий склад грибів роду *Candida* виділених з кишечника хворих на ЦД 2 з НАЖХП.

У хворих ЦД 2 з НАЖХП також виявлено підвищення кількісних показників обсіменіння кишечника умовно-патогенними грамположитивними коками: *S. aureus* – $\lg 5,03 \pm 0,2$ КУО/г, *S. epidermidis* (гем+) – $\lg 5,1 \pm 0,4$ КУО/г ($p < 0,05$). Концентрація гри-

бів роду *Candida* перевищувала показники здорових людей та складала $\lg 6,01 \pm 0,4$ КУО/г ($p < 0,05$). Негативне значення мало підвищення рівня висіву ешеріхій зі зміненими біологічними властивостями: (*E.coli* (гем+) – $\lg 7,0 \pm 0,2$ КУО/г, *E.coli* лактозонегативна – $\lg 7,2 \pm 0,3$ КУО/г ($p < 0,05$)).

У всіх обстежених хворих ЦД2 з НАЖХП виявлено асоціативні форми бактеріальної контамінації кишечника. Зареєстровано різні варіанти асоціацій, які формувались на тлі дефіциту або відсутності нормальної мікрофлори. Реєструвались переважно трьох-чотирих-компонентні асоціації стафілококів з слабоферментуючою кишковою паличкою та грибами р. *Candida* або асоціації гемолітичних біоварів кишкової палички з різними видами ентеробактерій та грибів р. *Candida*.

Мікробні асоціації можуть мати високу токсигенність, тоді як окремі види мікробів, що входять до складу цих асоціацій, самі по собі таких властивостей не мають. Доведено, що *Proteus* в асоціації з іншими мікробами посилює патогенні та токсичні властивості симбіонтів: стафілококів, ентерококів. Дріжджоподібні гриби сприяють розмноженню стафілококів та посиленню їх патогенних властивостей, внаслідок чого можуть появлятися важкі форми ураження кишечника, що супроводжуються некротичними змінами [15].

Процес колонізації кишечника умовно-патогенними бактеріями супроводжується пошкодженням епітелію, набряком, інфільтрацією слизової оболонки, появою, необхідних для живлення,

бактерій речовин (комплекси протеїнів, клітинні субстрати), біохімічними та молекулярними змінами клітинних мембран та їх рецепторів, зниженням системного та місцевого імунітету [16].

Результати проведеного бактеріологічного дослідження випорожнень кишечника групи контролю свідчить про низьку частоту виявлення умовно-патогенних ентеробактерій та стафілококів. *Enterobacter* spp. та *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями висівались у 8% обстежених, *Klebsiella* spp. – у 12% випадків. *Proteus* spp. та *E.coli* (гем+) в групі контролю не реєструвались (табл. 2, стор. 49).

Кількісний рівень обсіменіння кишечника обстежених групи контролю умовно-патогенними ентеробактеріями склав $\lg 3,0 \pm 0,2$ КУО/г – $\lg 4,0 \pm 0,2$ КУО/г. Стафілококи з патогенними властивостями виявлялись також в малій кількості ($3,0 \pm 0,4$ КУО/г), гриби роду *Candida* контамінували кишечник здорових людей лише у 12,0% випадків в низьких концентраціях – $\lg 3,1 \pm 0,2$ КУО/г і були представлені лише грибами *Candida albicans* та *C.glabrata*.

Якісний аналіз показників біоценозу кишечника обстежених групи контролю свідчить про високу частоту висівання з випорожнень представників нормальної мікрофлори. Так, *Lactobacillus* spp. та *Biphidobacterium* були виявлені у 100,0% обстежених в значних концентраціях (*Biphidobacterium* spp. – $\lg 10,2 \pm 0,3$ КУО/г, *Lactobacillus* spp. – $\lg 8,0 \pm 0,4$ КУО/г).

Отже, в результаті проведених досліджень нами виявлені значні пору-

шення мікробіоценозу кишечника у хворих цукровим діабетом 2 типу з неалкогольною жирною хворобою печінки, що вказує на необхідність своєчасного виявлення та корекції дисбіотичних порушень кишечника.

Проведене мікробіологічне дослідження випорожнень 32 хворих на цукровий діабет 2 в сполученні з НАЖХП, в комплексі лікування яких застосовували гепатопротектор Глутаргін (група I A) свідчить про тенденцію до зниження частоти виявлення умовно-патогенних бактерій. Це, насамперед, мало прояв у зниженні частоти реєстрації *S. aureus* та *S. epidermidis* (гем+) (табл.1).

Після проведеної терапії із застосуванням Глутаргіну частота реєстрації ентеробактерій в кишечнику також дещо знизилась – *Klebsiella* spp. – 7 (21,9%), *Citrobacter* spp. – 2 (6,3%), *Enterobacter* spp. – 4 (12,5%). Знизилась частота виявлення *E.coli* (гем+) – 4 (12,5%). Встановлено збереження високої частоти обсіменіння кишечника іншими представниками умовно-патогенної мікрофлори.

Так, частота висіву грибів роду *Candida* становила 12 (37,5%). Гриби *C.albicans* виявлено у 7 (21,8%) хворих. До складу грибів *Candida non albicans* входили види: *C.glabrata* (6,3%), *C.parapsilosis* (6,3%), *C.krusei* (3,1%). Асоціації різних видів умовно-патогенних бактерій (стафілококи та гриби роду *Candida* або стафілокок та ентеробактерії) реєструвались у хворих групи А після проведеної терапії також з високою частотою – 21 (65,6%).

Важливе значення мають показники контамінації кишечника *Lactobacillus* spp. та *Biphidobacterium* spp. після лі-

кування. Так, частота та концентрація цих видів нормальної мікрофлори мала тенденцію до збільшення, але не досягла рівня, що виявлявся у здорових людей та становила: *Bifidobacterium* spp. – 30 (93,8%), $\lg 7,0 \pm 0,4$ КУО/г ($p < 0,05$), *Lactobacillus* spp. – 31 (96,9%), $\lg 6,0 \pm 0,2$ КУО/г ($p < 0,05$).

Гриби роду *Candida* виявлялись в більш низьких концентраціях – $\lg 4,0 \pm 0,4$ КУО/г ($p < 0,05$), ніж до лікування, але перевищували діагностичний рівень. Після лікування рівень обсіменіння кишечника *S. aureus* залишився в діагностично значимих концентраціях ($\lg 4,2 \pm 0,2$ КУО/г ($p < 0,05$)).

Серед анаеробних бактерій після лікування у високих концентраціях найчастіше реєструвались *Peptostreptococcus* spp 24 (75,0%), $\lg 7,5 \pm 0,2$ КУО/г, *Bacteroides* spp. зустрічались лише у 7 (21,9%), $\lg 5,4 \pm 0,4$ КУО/г. Отримані дані свідчать, що в даній групі хворих після лікування спостерігалась тенденція до нормалізації дисбалансу між бактероїдами та грампозитивними мікроорганізмами.

Після проведеного курсу лікування 32 хворих ЦД2 з НАЖХП, для лікування яких застосовували гепатопротектор Глутаргін та мультипробіотик Симбітер (група Б), нами були виявлені більш значні позитивні зміни в показниках мікроекології кишечника даної групи хворих.

Результати бактеріологічних досліджень вмісту кишечника, проведених на 14-17-й день після закінчення комплексного лікування з використанням препаратів Глутаргін та Симбітер свідчать, що мікробіоценоз кишечника за

компонентами *Bifidobacterium* spp. і *Lactobacillus* spp. хворих нормалізувався у більшості пацієнтів даної групи. Важливо відзначити, що застосування пробіотика дозволило найбільш ефективно знизити якісні показники обсіменіння кишечника умовно-патогенною мікрофлорою. Так, зменшилась частота реєстрації ентеробактерій: *Enterobacter* spp. – до 9,4%, *Klebsiella* spp. – до 6,3%, *Citrobacter* spp. – до 3,1%. *Proteus* spp. не висівався (табл. 1).

Зареєстровано також зниження частоти обсіменіння кишечника у даній групі хворих *S. aureus* (9,4%). Гриби роду *Candida* висівались лише у 9,4% хворих та були представлені грибами *C.albicans* (6,3%) та *C.glabrata* (3,1%).

Відбулася також нормалізація якісного складу *E.coli* у бік зменшення кількості бактерій зі зміненою ферментативною активністю (6,3%) та *E.coli* лактозо-негативних (3,1%), а також елімінація *E.coli* з гемолітичними властивостями. Частота виявлення асоціацій умовно-патогенної флори становила 34,4%.

Після лікування у пацієнтів групи Б зафіксовано зменшення кількості мікробних компонентів у складі асоціацій. До складу асоціацій входило не більше 2-3 видів умовно-патогенних мікроорганізмів у невеликих концентраціях.

Кількісний аналіз присутності нормальної мікрофлори у хворих ЦД2 з НАЖХП, для лікування яких застосовували препарати Глутаргін та Симбітер, свідчить про нормалізацію рівня кисломолочних бактерій: *Lactobacillus* spp. – $\lg 8,0 \pm 0,2$ КУО/г ($p < 0,05$), *Bifidobacterium* spp. – $\lg 10,0 \pm 0,4$ КУО/г ($p < 0,05$).

Таблиця 2.

**Кількісні та якісні показники біоценозу кишечника
у хворих ЦД2 з НАЖХП після лікування**

Мікроорганізми	Група				Контроль (n=25)	
	А (n=32)		Б (n=32)			
	%	lgКУО/г	%	lgКУО/г	%	lgКУО/г
E.coli	96,9	6,1±0,4*	100	8,0±0,4 [#]	100	8,0±0,6
E.coli зі зміненими ферментативними властивостями	6,3	3,0±0,2*	6,3	3,0±0,2*	8,0	4,5±0,4
E.coli лактозонегативна	9,4	3,0±0,3	3,1	3,0±0,3	8,0	3,0±0,4
E.coli (гем+)	12,5	5,7±0,2*	-	-	-	-
Klebsiella spp.	21,9	6,2±0,2*	6,3	4,5±0,2 [#]	12,0	4,0±0,2
Citrobacter spp.	6,3	3,0±0,2	3,1	3,0±0,2	4,0	3,0±0,2
Proteus spp.	12,5	3,0±0,4*	-	-	-	-
Enterobacter spp.	12,5	4,7±0,3*	9,4	3,0±0,3 [#]	8,0	3,0±0,2
S. aureus	15,6	4,2±0,2*	9,4	3,3±0,2 [#]	8,0	3,0±0,4
S.epidermidis(гем+)	12,5	3,4±0,4	9,4	3,0±0,4	4,0	3,0±0,5
S.epidermidis(гем-)	18,8	3,0±0,5	21,9	3,4±0,5	24,0	3,3±0,3
S. saprophyticus	21,9	3,3±0,2	25,0	3,2±0,2	28,0	3,4±0,4
S. faecalis	65,6	5,1±0,3*	68,8	6,1±0,3 [#]	68,0	6,1±0,3
Гриби роду Candida	37,5	4,0±0,4	9,4	3,1±0,4	12,0	3,1±0,2
Bifidobacterium spp.	93,8	7,0±0,4*	100	10,0±0,4 [#]	100	10,2±0,3
Lactobacillus spp.	96,9	6,0±0,2*	100	8,0±0,2 [#]	100	8,0±0,4
Peptostreptococcus spp.	75,0	7,5±0,2*	43,8	6,2±0,2 [#]	36,0	6,4±0,4
Veilonella spp.	40,6	5,8±0,3*	34,4	7,8±0,3 [#]	32,0	8,0±0,4
Clostridium spp	56,3	3,0±0,5	46,9	3,0±0,5*	52,0	4,8±0,3
Bacteroides spp.	21,9	5,4±0,4*	75,0	10,1±0,3 [#]	76,0	10,2±0,3

Примітки: * – відмінність від групи контролю (множинні порівняння), $p < 0,05$;

[#] – відмінність від групи А (множинні порівняння), $p < 0,05$

У хворих після лікування, значно зменшились кількісні показники висіву грампозитивних коків: *S. aureus* – lg 3,3±0,2 КУО/г ($p < 0,05$), *S.epidermidis* (гем+) – lg 3,0±0,4 КУО/г ($p < 0,05$).

Кількісний аналіз обсіменіння кишечника різними видами ентеробактерій після лікування вказує на суттєве зниження концентрацій *Klebsiella* spp. – lg 4,5±0,2 КУО/г ($p < 0,05$), *Enterobacter* spp. – lg 3,0±0,3 КУО/г ($p < 0,05$), а також *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями – lg 3,0±0,2 КУО/г ($p < 0,05$) та *E.coli* лактозонегативна – lg 3,0±0,3 КУО/г ($p < 0,05$).

Зареєстровано також вірогідне зниження концентрації грибів роду *Candida* – lg 3,1±0,4 КУО/г ($p < 0,05$).

Серед анаеробних бактерій з кишечника хворих ЦД2 з НАЖХП після проведеного лікування висівались *Bacteroides* spp. 24 (75,0%) (lg 10,1±0,3 КУО/г ($p < 0,05$)). *Peptostreptococcus* spp. були зареєстровані у 14 (43,8%) обстежених – (lg 6,2±0,2 КУО/г ($p < 0,05$)),

Veilonella spp. – у 11 (34,4%) випадків – ($\lg 7,8 \pm 0,3 \text{ КУО/г}$) ($p < 0,05$)), Clostridium spp. зустрічались у 15 (46,9%) хворих у значно нижчих концентраціях ($\lg 3,0 \pm 0,5 \text{ КУО/г}$ ніж до лікування ($p < 0,05$). Також відновилося співвідношення Bacteroides spp. та грампозитивних мікроорганізмів до показників норми.

Після проведеного лікування в групі А дисбіоз III ступеня спостерігався у 46,8% хворих, дисбіоз II ступеня – у 53,2% випадків. В групі Б, після проведеного лікування, також виявлено статистично значне ($p < 0,01$) зниження ступеню дисбіотичних порушень: так дисбіоз III ступеня після лікування спостерігався лише у 15,6% випадків, дисбіоз II ступеня – у 43,8%, а дисбіоз I ступеня – у 40,6% випадків.

Таким чином, проведене дослідження показало, що включення до базової терапії хворих на ЦД2 з НАЖХП лікувального комплексу гепатопротектора Глутаргін та мультипробіотика Симбітер сприяє елімінації умовно-патогенних ентеробактерій та гемолітичних ешеріхій, зниженню якісних та кількісних показників обсіменіння кишечника стафілококами з патогенними властивостями та грибами роду Candida, відновленню співвідношення між облигатними анаеробними бактеріями (бактероїдами) та грампозитивними бактеріями, а також нормалізації показників контамінації кишечника представниками нормальної мікрофлори, що позитивно вплинуло на клінічний перебіг захворювання та дозволило знизити ризик неефективності лікування в 3 рази ($p = 0,02$; $VP = 0,33$ (95% VI 0,14 – 0,81)).

Висновки:

1. В етіопатогенезі ЦД2 та НАЖХП важливу роль грає дисбаланс проліферативної активності кишкової мікробіоти, що проявляється змінами в системі облигатної анаеробної мікрофлори. У хворих ЦД2 з НАЖХП виявлено зниження вмісту бактероїдів та дефіцит захисної анаеробної мікрофлори (лактобацили, біфідумбактерії) на фоні підвищення контамінації кишечника асоціаціями потенційно патогенних бактерій та грибів.
2. Включення до базової терапії хворих на ЦД2 з НАЖХП лікувального комплексу гепатопротектора Глутаргін та мультипробіотика Симбітер сприяло нормалізації показників мікроекології кишечника.
3. Бактеріологічна ефективність застосованого комплексу терапії проявляється у відновленні рівня кислomолочних бактерій, а також в елімінації з кишечника патогенної грамнегативної та грампозитивної мікрофлори.
4. Застосування запропонованої методики (гепатопротектор Глутаргін з мультипробіотиком Симбітер) дозволило знизити ризик неефективності лікування у 3 рази ($p = 0,02$; 95% VI (0,14 – 0,81)), що вказує на доцільність застосування даного комплексу в клінічній практиці.

Література

1. IDF Diabetes Atlas Sixth edition. IDF, 2013 – p.155
2. Bodnar PM, Mykhalchyshyn GP, Kobyliak NM. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: pathogenesis, diagnosis and treatment. // Endocrinology 2012; Vol. 17(1) – p. 94-101.
3. Dowman J.K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / J.K. Dowman, J.W. Tomlinson, P.N. Newsome // QJM. – 2010. – Vol. 103. – P. 71–83.
4. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012 – 704 с
5. Caricilli A.M., Saad M.J. The role of gut microbiota on insulin resistance // Nutrients. – 2013. – Vol.5(3) – pp.8298–8251
6. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease //J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22. – pp.20–27.
7. Силиверстов П.В., Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С.И. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.-2010.№2-3.-С.15-18
8. Глутаргин: применение нового украинского препарата в клинической практике / [О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко и др]. – К.; Харьков; Луганск: ООО «Элтон-2», 2003. – 200 с.
9. Меркулова Ю.В. Фармакологические исследования препарата глутаргин / Ю.В. Меркулова, О.Н. Гомон, Л.А. Чайка// Глутаргин – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки: Науково-практична конференція: Мат. конф. – Харків, 2003. – С. 7-10.
10. Бабак О. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии /О.Я. Бабак //Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2 (12). – С. 85-89.
11. Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта //Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. – 2010.-№313.-С. 68.
12. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Моисеенко Р.А., Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Дымент Г.С. Дисбиозы и современные подходы к их профилактике // Совр. педиатрия. – 2010. – №3 (31).
13. Янковский Д.С., Моисеенко Р.А., Дымент Г.С. Особенности отечественных мультипробиотиков // Современная педиатрия. – 2009. - №3(25). – С. 79-84.
14. Фадеенко Г.Д., Богун Л.В. Дисбиоз кишечника в практике врача-интерниста. //Сучасна гастроентерологія. – 2013. - № 1 (69). – С.89-95.
15. Палій І.Г. Кандидоз кишечника як актуальна проблема гастроентерології/ І.Г. Палій, С.В. Зайка // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 4 (42), 2008. - С. 45-49.
16. Тяжка О.В., Починок Т.В., Казакова Л.М. Основні функції мікрофлори кишечника та особливості використання пробіотиків при її порушенні.//Медицина транспорту України.- 2011.-№3.-С.91-95.

УДК 616.36-003.826-07

**НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ:
СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА**

В.А. Скибчик, М.О. Войтович

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

Стаття присвячена актуальному питанню сучасної гепатології та кардіології – діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки.

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

**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ:
СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА**

В.А. Скибчик, М.О. Войтович

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Статья посвящена актуальному вопросу современной гепатологии и кардиологии – диагностике неалкогольной жировой болезни печени.

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

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

V.A. Skybchyk, M.O. Voitovych

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

This article is devoted to the important issues of modern hepatology and cardiology – diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease.

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

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

НАЖХП на гістологічному рівні включає в себе спектр пошкодження печінки і в своїй 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 нагромаджується 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]. Крім того, 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].

Важко оцінити справжню захворюваність та поширеність НАЖХП і НАСГ через відсутність точних і неінвазивних діагностичних заходів. За даними деяких авторів, поширеність НАЖХП становить від 10 до 24% від загальної чисельності населення в різних країнах [6]. На підставі гістологічної діагностики, поширеність НАЖХП є 12-18% у Європі і 27-38% в США [7]. При цьому ця нозологія зустрічається серед людей всіх расових і етнічних груп країн світу. НАЖХП на сьогоднішній день вже витіснила такі поширені патології печінки, як алкогольна хвороба печінки та вірусні гепатити. У пацієнтів з ожирінням вона досягає 75-100%, а частота виникнення НАСГ – 25-75% [6, 8]. Якщо взяти популяцію пацієнтів з ЦД 2 типу, то НАЖХП в середньому зустрічається у 60% випадків. Недавно були опубліковані дані, які свідчать, що 6,3% чоловіків і 2,6% жінок з ЦД 2 типу вмирають від цирозу печінки як прояву неалкогольного стеатогепатиту, а не від серцево-судинних захворювань, які виступають в якості ведучої причини смерті таких пацієнтів.

У 1998 р. С.Р. Day, О.Ф. James для пояснення патогенезу НАЖХП запропонували гіпотезу «двох ударів». «Перший удар» – це розвиток стеатозу, а «другий удар» – виникнення стеатогепатиту. При «першому ударі» нагромаджується надмірна кількість ліпідів в гепатоцитах – жирова дистрофія. При «другому ударі» відбувається реакція окислювального стресу і в подальшому – перекисне

окислення ліпідів, прозапальні цитокіни, адипокіни і мітохондріальна дисфункція спричиняють апоптоз і некроз гепатоцитів, реактивне запалення, розвиток фіброзу [9]. Однак, в останні роки ті ж самі автори скептично відносяться до цієї теорії. Клінічна практика свідчить про те, що у більшості пацієнтів стеатоз так і залишається на все життя стеатозом і не спричиняє вираженого запалення. При розвитку стеатогепатиту стеатоз і запалення зазвичай прогресують одночасно. Не виключено, що концепція «двох ударів» буде замінена концепцією «одного удару».

Діагностика. Складність діагностики НАЖХП полягає в тому, що ознаки і симптоми захворювання часто відсутні або є неспецифічними. Пацієнти з НАЖХП можуть відчувати втому, важкість в правому підребер'ї, біль в животі або дискомфорт. Як правило, у цих пацієнтів виявляють ожиріння (39-93%), ЦД 2 типу (21-55%) [10] та зрідка – гепатомегалію.

Діагноз цієї патології вимагає виключення, в першу чергу, вживання алкоголю (не більше 20 г за добу у чоловіків і 10 г за добу у жінок), також інших захворювань печінки: аутоімунні, медикаментозні, гепатиту В і С, хвороби Вільсона тощо [10]. Нормальний рівень ферментів печінки не виключає, діагноз НАЖХП [11]. Однак, лабораторні тести показують, що у більшості пацієнтів з НАЖХП є ферментні аномалії печінки, найчастіше у 2-3 рази вищі аланінамінотрансфераза (АЛТ) і аспартатамінотрансфераза (АСТ) із співвідношен-

ням АСТ/АЛТ < 1 [10]. Останнє може бути зворотне на пізніх стадіях захворювання печінки. М'яка гіперхолестеринемія, зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та високий рівень тригліцеридів часто притаманні пацієнтам з НАЖХП, що аналогічно до порушень ліпідного спектра при ЦД 2 типу [12]. Інші лабораторні зміни при цій патології (гіпоальбумінемія і подовження протромбінового часу) виявляються на пізніх стадіях НАЖХП, а саме при цирозі. Високий рівень феритину вказує на фіброз. Відомо, якщо пацієнти мають підвищений рівень амінотрансфераз (АЛТ, АСТ), тригліцеридів і холестерину, то більш ніж у 80% з них є НАЖБП [13].

Для встановлення діагнозу НАЖХП на додаток до лабораторних досліджень, широко використовуються радіологічні методи. Зокрема, ультразвукове дослідження (УЗД) печінки визначає суб'єктивну та якісну оцінку ожиріння печінки з чутливістю (60-90%) [14]. Результат УЗД у значній мірі залежить від кваліфікації фахівця, і може бути неточним у пацієнтів з великою масою тіла або при вмісті жиру в печінці менше 20-30% [15]. Магнітно-резонансна спектроскопія (МРС) на відміну від комп'ютерної томографії (КТ) дозволяє оцінити кількісно ступінь стеатозу. Діагноз НАЖХП ставлять при вмісті жиру > 5,6% (еквівалентно 55,6 мг/г тканини печінки). У нормі відсоток жиру в печінці від 1,9% до 5,6%. Дані МРС корелюють з даними біопсії печінки [12, 16].

Радіологічні дослідження можуть тільки візуально виявити в печінці жир в якості підвищеної ехогенності. Проте, ці процедури дослідження зображень не можуть відрізнити стеатоз окремо від НАСГ, а також вони не визначають стадію захворювання печінки або ступінь її фіброзу.

В даний час проводиться багато досліджень з вивчення інформативності неінвазивних сурогатних маркерів фіброзу печінки. Встановлено, що факторами, які асоціюються з вираженим фіброзом печінки у хворих НАЖХП, є вік старше 45 років, індекс маси тіла (ІМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, ЦД 2 типу, співвідношення АЛТ/АСТ > 1 , гіперферитинемія і наявність аутоантитіл [17]. Деякі з цих факторів (вік, ІМТ, ЦД, співвідношення АЛТ/АСТ) у поєднанні з кількістю тромбоцитів і сироватковою концентрацією альбуміну були виділені в «шкалу фіброзу» при НАЖХП, що дозволяє досить точно ($> 90\%$) виявляти наявність або відсутність фіброзу у більшості хворих НАЖХП [18].

Біопсія печінки є єдиним методом верифікації НАСГ, встановлює важкість стеатозу/фіброзу. На теперішній час, її проводять у пацієнтів з клінічними факторами ризику, підвищеним АЛТ (у три рази від верхньої границі норми) або при результатах біопсії, які є визначальними для вибору терапії [16]. Недоліком методу є його інвазивність, можливість ускладнень (кровотеча, гемоперитонеум, біліарний перитоніт), «помилки попадання», висока вартість, варіабельність у трактуванні результату, нестача морфологів.

Визначення стадії фіброзу на апараті «Фіброскан» (EchoSens) – порівняно нова, неінвазивна методика, яку можна розглядати як альтернативу біопсії печінки у разі неможливості її проведення. В основу покладена еластометрія печінки – методика визначення ступеня фіброзу печінки за допомогою пружних хвиль [18]. Принцип еластографії заснований на взаємозв'язку еластичності тканини і ступеню фіброзу: чим нижча еластичність (тобто, щільніше. тканина печінки), тим більше виражений фіброз. Ступінь фіброзу оцінюється за шкалою Metavir (F0-F4 при значеннях еластичності в кПа від $\leq 5,8$ до $> 12,5$). Перевагою методики є її неінвазивність, відсутність побічних ефектів, можливість моніторингу проведеної терапії та оцінки її ефективності.

Найбільш перспективним біомаркером діагностики НАСГ вважають вимірювання рівня каспаз-цитокератину – 18 в плазмі (СК-18) – основного протеїну печінки [19]. Вважається, що активність каспаз можна виміряти в плазмі завдяки викиду частинок СК-18 у кровоплин, ряд досліджень показали підвищення рівня цього протеїну у пацієнтів з НАСГ [19]. Однак, в одному з досліджень кількість фрагментів СК-18 була достовірно підвищена не лише у хворих з НАСГ, а й у пацієнтів з «доброякісним» стеатозом [20].

Подальші дослідження повинні підтвердити роль СК-18 та інших нових плазматичних біомаркерів.

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. Insulin resistance in patients with steatohepatitis. / Saglam K., Kilic R., Yilmaz M.I. [etal.]// *Hepatogastroenterology* – 2003. – Vol. 50 (50) – P. 456–459.
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. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. / P. Angulo // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346 (16) – P.1221-1231
7. Living donor liver transplantation: histological abnormalities found on liver biopsies of apparently healthy potential donors. / Tran T.T., Changsri C., Shackleton C.R. [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 21(2) – P. 381-383.
8. Rimonabant: from RIO toBan. / Sam A.H., Salem V., Ghatei M.A. [etal.]// *J. Obes.* – 2011. – 432607.
9. Day C.P. Steatohepatitis: a taleoftwo «hits»? / C.P.Day, O.F.James// *Gastroenterology* – 1998. – Vol.114 – P. 842-45.
10. McCullough A.J. Updateonnonalcoholicfatty liverdisease. /A.J.McCullough // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 34(3) – P.255-262
11. Clinicalandhistologicspectrumofnonalcoholicfatty liverdiseaseassociatedwithnormal ALT values. / Mofrad P., Contos M.J., Haque M.[etal.]// *Hepatology* – 2003. – Vol. 37(6) – P. 1286-1292.
12. Histopathologicalstagesofnonalcoholicfatty liverdiseaseintype 2 diabetes: prevalencesandcorrelated/ Leite N.C., Villela-Nogueira C.A., Pannain V.L. [etal.] // *LiverInt.* – 2011. – Vol. 31 – P.700-706.
13. Fraser A., Thinggaard M., Christensen K. Alanineaminotransferase, gamma-glutamyltransferase (GGT) and all-causemortality: resultsfrom a population-based Danishtwinsstudy alanineaminotransferase, GGT and mortalityinelderlytwins // *LiverInt.* – 2009.– №29. – P.1494-1499.
14. Non-invasiveassessmentandquantificationof liver steatosis byultrasound, computed tomography and magnetic resonance. / Schwenzer N.F., Springer.F, Schraml C. [etal.]//*J.Hepatol.* – 2009 – Vol. 51(3) – P. 433-445.
15. Diagnosisoffibrosisandcirrhosisusingliverstiffnessmeasurementinnonalcoholicfatty liverdisease/ Wong V.W., Vergniol J., Wong G.L. [etal.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol.51. – P.454-462.
16. Leite N.C., Villela-Nogueira C.A., Pannain V.L. etal. Histopathologicalstagesofnonalcoholic fatty liverdiseaseintype 2 diabetes: prevalencesandcorrelated // *LiverInt.* – 2011. – Vol. 31. – P.700-706.
17. Predictorsofsteatohepatitisandadvancedfibrosisin non-alcoholicfatty liverdiseasePagadala M., Zein C.O., McCullough A.J. [et al.] // *Clin. LiverDis.* – 2009. – Vol. 13. – P.591-606.
18. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Systematicreview: thediagnosisandstagingof non-alcoholicfatty liverdiseaseand non-alcoholicsteatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol.33. – P.525-540
19. Cytokeratin-18 fragmentlevelsasnoninvasive bio-markersfornonalcoholicsteatohepatitis: a multicentervalidationstudy/ Feldstein A.E., Wieckowska A., Lopez A.R. [etal.] // *Hepatology.* – 2009. – Vol.50. – P.1072-1078.
20. Cusi K. Roleofinsulinresistanceandlipotoxicityin non-alcoholicsteatohepatitis / K.Cusi // *Clin. LiverDis.* – 2009. – №13 – P.545-563

УДК 616.36-003.826-099:547.262]-036

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЄДНАНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

О.Є. Самогальська, В.М. Мерецький, О.В. Баб'як

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Стаття присвячена дослідженню процесів ендотоксикозу та фіброгенезу, визначенню рівня лептину в умовах змішаної алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки. Встановлено, що наявність у хворих на алкогольний цирроз печінки супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки посилює інтенсивність процесів ендогенної інтоксикації фіброзування печінкової тканини, а рівень лептину в умовах змішаної патології може розглядатися як додатковий критерій несприятливого перебігу печінкової патології.

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, ендогенна інтоксикація, колаген, лептин.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

О.Е. Самогальская, В.М. Мерецкий, О.В. Бабьяк

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины, г. Тернополь, Украина

Статья посвящена исследованию процессов эндотоксикоза и фиброгенеза, определению уровня лептина в условиях сочетанной алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени. Установлено, что наличие у больных алкогольным циррозом печени сопутствующей неалкогольной жировой болезни печени усиливает интенсивность процессов эндогенной интоксикации, фиброзирование печеночной ткани, а уровень лептина в условиях комбинированной патологии может использоваться как дополнительный критерий неблагоприятного течения печеночной патологии.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, эндогенная интоксикация, коллаген, лептин.

PECULIARITIES OF THEN COURSE OF COMBINED ALCOHOLIC AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

O.Y. Samogalskaya, V.M. Meretskoy, O.V. Babyak

Ternopil state medical university named after I.Y. Horbachevskyi, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

The article highlights the processes of endotoxemia and fibrogenesis, determination of leptin level in conditions of combined alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. Presence of accompanying non-alcoholic fatty liver disease in patients with alcoholic liver cirrhosis increases the intensity of endogenous intoxication, liver tissue fibrosis, and leptin levels under conditions of combined pathology can be regarded as an additional criterion of unfavorable liver disease course.

Key words: alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, endogenous intoxication, collagen, leptin.

Вступ. Алкогольна хвороба печінки (АХП) – це група захворювань із загальною етіологією, що протікають здебільшого субклінічно в певній послідовності (стеатоз, стеатогепатит та цироз). Алкогольне ураження печінки та його ускладнення залишаються однією з найчастіших в Європі та США причин смерті [1, 2]. Цій проблемі приділяється значна увага на щорічних конгресах Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the study of the liver, EASL) [3]. Відзначено, що алкоголь є головною причиною печінкової патології в Європі, при цьому було констатовано переважаючий ріст захворювань печінки алкогольного генезу в Східній Європі, хоча подібна динаміка спостерігається і в таких країнах, як Великобританія, Ірландія та Фінляндія. Простежена чітка і пряма кореляція кількості спожитого етанолу та смертності від

хвороб печінки в кожній країні Європейського Союзу [2-4].

Основними факторами ризику розвитку алкогольної хвороби печінки визнані: доза, характер і тривалість вживання алкоголю; генетичні фактори (активність ферменту алкогольдегідрогенази), жіноча стать, характер харчування, вживання гепатотоксичних препаратів, імунні фактори; а також соціально-побутові фактори, вік, початковий стан печінки [1, 4].

При дослідженні печінки осіб, які не зловживали алкоголем, в 1980 р. Ludwig J. і співавт. виявили гістологічну картину, ідентичну до алкогольного гепатиту. Динаміка цього етіологічного варіанта патології печінки, що отримав назву «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП), аналогічна алкогольному: жирова дистрофія печінки (неалкогольний стеатоз) – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – цироз печінки. Критеріями

діагнозу НАЖХП є [5]: дані пункційної біопсії - жирова дистрофія печінки або запальні зміни, подібні до алкогольного гепатиту; відсутність вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах; відсутність іншої патології печінки. Епідеміологічне співвідношення АБХ/НАЖХП становить 10-15:1. При пункційній біопсії з приводу дифузійної патології печінки НАСГ виявлений в 7-9% [6].

Традиційно виділяють 2 етапи (2 «поштовхи») патогенезу НАЖХП. Перший обумовлений порушенням вуглеводного і ліпідного обміну. При цьому відзначають високу роль інсулінорезистентності в патогенезі НАЖХП і НАСГ. Відзначено, що НАЖХП часто супроводжує метаболічний синдром, при якому інсулінорезистентність є провідною ланкою. Відповідно до етапів патогенезу виділяють первинну і вторинну НАЖХП. При первинній НАЖХП, коли етіологічними факторами є ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, дисліпідемія, виявляють високий вміст тригліцеридів, ліпопротеїнів і вільних жирних кислот (ВЖК) у крові та печінці. Накопичення ВЖК в печінці сприяє високому рівню інсуліну в крові; гіперінсулінізм, що супроводжує ожиріння, ЦД 2-го типу та метаболічний синдром, є патогенетичним фактором, оскільки інсулін стимулює синтез ВЖК, тригліцеридів, а також знижує швидкість β -окислення ВЖК і евакуації ліпідів з печінки. Передбачається, що «першим поштовхом» при первинному варіанті НАСГ стає нагромадження ВЖК в гепатоциті. ВЖК

є високореактивним субстратом перекисного окиснення ліпідів. Цей процес з утворенням активних радикалів призводить до пошкодження мітохондрій і клітинних мембран, розвитку ендотоксикозу.

Сформульовано уявлення про «другий поштовх», що приводить до НАСГ, і про вторинний варіант НАЖХП. В ролі індукторів, додаткових факторів «другого поштовху» розглядають вплив ліків, дефіцит в їжі антиоксидантів, гормональний дисбаланс. Список захворювань і ситуацій, при якому виникають «вторинні» НАЖХП і НАСГ, включає: синдром порушеного всмоктування, особливо при операціях з приводу ожиріння; інтенсивне зниження маси тіла; тривалі, незбалансовані парентеральні харчування; хвороби накопичення. Визначено також ліки, вживання яких вельми часто супроводжується розвитком НАСГ: аміодарон, глюкокортикостероїди, тетрациклін, нестероїдні протизапальні препарати, метотрексат, синтетичні естрогени, тамоксифен [3, 7, 8].

Науковими дослідженнями в гепатології останніх років доведена профіброгенна дія деяких факторів росту фібробластів, адипоцитокінів (лептин, адипонектин) та інших [9-12]. Зокрема, в низці робіт доведена роль лептину в розвитку алкогольної залежності, печінкової патології, ожиріння, метаболічного синдрому, що спонукало до вивчення його ролі при НАЖХП, особливо при неалкогольному стеатогепатиті [10, 13, 14]. Дослідження ролі лептину у прогресуванні печінкової

патології різної етіології, зв'язок з процесами ендогенної інтоксикації та фіброгенезом викликає значний інтерес і становить мету даної роботи.

Матеріали та методи досліджень.

У дослідженні брали участь 53 хворих зі встановленим алкогольним цирозом печінки. Умовою відбору хворих була відсутність важких супутніх захворювань, вірусної патології печінки, ВІЛ-інфікування і незначна тривалість ЦП (не більше 2 років від встановлення діагнозу). Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб.

У всіх хворих анамнестично встановлений чинник токсичного ураження. Всім хворим визначали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле, проводили його інтерпретацію згідно з рекомендаціями ВООЗ. Серед обстежених хворих виділена перша група з нормальною масою тіла, яку вважали основною групою – пацієнти з «чистим» АЦП (n=24). Друга група – хворі на АЦП з надлишковою масою тіла за ІМТ, яких зараховували до групи порівняння – АЦП+НАЖХП (n=29). З метою формування однорідних груп за нозологічною формою захворювання для інтерпретації біохімічних та інструментальних методів обстеження нами у дослідження були включені хворі на ЦП в стадії субкомпенсації з мінімально або помірно вираженим ступенем активності.

Середній вік обстежених хворих становив $48,2 \pm 7,33$ років, тобто переважали пацієнти працездатного віку, що підкреслює не тільки медичне, а і соціальне значення проблеми діагностики і лікування захворювань печінки.

В обстежених хворих аналіз характеру клінічних проявів захворювання показав наявність астено-вегетативного, диспепсичного, больового, набряково-асцитичного синдромів, тощо. За умов поєднаної патології спостерігали найбільшу вираженість диспепсичного та набряково-асцитичного синдромів.

Відповідно до поставленої мети здійснювали визначення показників ендогенної інтоксикації за вмістом середніх молекул у сироватці крові за методом Н.І. Габрієлян і В.І. Ліпатової (1985) шляхом прямої спектрофотометрії при довжині хвилі 254 (MCM₁) та 280 нм (MCM₂); еритроцитарний індекс ендогенної інтоксикації (EIEI) – за методикою А.А. Тогайбаєва (1988). За допомогою методу імуноферментного аналізу (аналізатор «StatFax 303 Plus») визначали рівень колагена IV в сироватці крові за допомогою набору для імуноферментного аналізу фірми BSM Diagnostics; рівень лептину в сироватці крові – за допомогою набору реагентів для визначення лептину людини виробництва DBC, Канада, згідно з інструкцією виробника.

Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали з використанням двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною за рівня значущості $p < 0,05$. t-критерій Стьюдента застосовували лише в випадку нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою Р-критерію Фішера. В інших випадках для порів-

няння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення. Прогресування хронічної печінкової патології асоціюється з наростанням ендотоксикозу [15]. У результаті проведених досліджень було встановлено, що у хворих на АЦП та НАЖХП має місце формування синдрому «метаболічного» ендотоксикозу, що проявляється вірогідним підвищенням рівня його маркерів у сироватці крові, більш вираженим при наявності НАЖХП ($p < 0,05$) (табл. 1).

При аналізі рівня ІЕІЕ виявлено, що у хворих з НАЖХП він вірогідно відрізняється як від показника здорових осіб, так і пацієнтів з АХП ($p < 0,05$). Що стосується рівнів середньомолекулярних пептидів, вони виявилися підвищеними за умов обох

досліджуваних патологій у порівнянні з контролем, проте не встановлено вірогідної відмінності між показниками залежно від етіології патологічного процесу (табл. 1).

Враховуючи результати міжнародних мультицентрових досліджень, що виявили високу достовірність кореляції між активністю процесів фіброгенезу та рівнем колагена IV у сироватці крові [16, 17], дослідження і аналіз даного показника є важливим для оцінки стану хворих з патологією печінки (табл. 2).

При аналізі рівня колагена IV у хворих залежно від етіології не виявлено статистично вірогідної різниці, хоча показники в обох досліджуваних групах достовірно перевищували значення контролю. Проте при наявності НАЖХП у хворих зафіксовано найбільше зростання значення цього

Таблиця 1.

Рівень показників ендотоксикозу у хворих на АЦП та НАЖХП ($M \pm m$)

Група хворих	Показник		
	ІЕІЕ, %	СМП ₁ , ум. од.	СМП ₂ , ум. Од.
Здорові, n=20	27,25±1,22	334,12±2,46	147,50±1,23
АЦП, n=24	60,32±2,59*	565,25±15,32*	294,42±10,20*
НАЖХП+АЦП, n=29	68,84±1,69**/**	567,57±24,29*	300,73±8,28*

Примітки: * – різниця вірогідна порівняно з показником у здорових осіб ($p < 0,05$);

** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на АЦП ($p < 0,05$).

Таблиця 2.

Рівень колагена IV у хворих на АЦП та НАЖХП ($M \pm m$)

Група хворих	Колаген IV, нг/мл
Здорові, n=20	85,47±6,78
АЦП, n=24	633,71±10,08*
НАЖХП+АЦП, n= 29	657,61±10,10*

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у здорових осіб ($p < 0,05$).

показника, що може свідчити про відповідні більш глибокі фібротичні процеси в печінковій тканині.

Дані про роль лептину у прогресуванні АХП та НАЖХП у доступній науковій літературі практично відсутні. Враховуючи це, нами проведено дослідження його рівня у хворих з патологією печінки різної етіології (табл. 3).

Аналіз рівня лептину у хворих виявив, що показник у пацієнтів за наявності НАЖХП вірогідно перевищував такий у хворих з АЦП ($p < 0,05$). Враховуючи те, що у здорових осіб рівень лептину залежить від статі, вважали доцільним провести інтерпретацію даних окремо в чоловіків та жінок. Аналізуючи отримані результати, встановили вірогідну різницю показника у чоловіків і жінок в обох групах хворих. Разом з тим рівень лептину за умов поєднаної патології статистично перевищував показники при «чистому» АЦП та показники здорових осіб як у чоловіків, так і у жінок ($p < 0,05$) (табл. 3).

Виявлені високі рівні лептину корелюють з більш високим рівнем показників ендотоксикозу, вмістом колагену, коефіцієнтом де Рітиса, що може використовуватися як додатковий

критерій несприятливого перебігу печінкової патології.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що поєднання патологій за умов надлишкової маси тіла спричиняє більш швидке прогресування патологічного процесу та поглиблює ступінь ураження (більш глибокі фібротичні процеси в печінковій тканині), що вимагає відповідно більш інтенсивного лікування і тривалого періоду спостереження. Виділення окремої групи хворих на АЦП з надлишковою масою тіла у поєднанні з високим рівнем лептину може бути доцільним у плані ефективної фармакотерапевтичної корекції алкогольної хвороби печінки.

Висновок. Наявність у хворих на АЦП супутньої НАЖХП посилює інтенсивність процесів ендогенної інтоксикації, пришвидшує фіброзування печінкової тканини. Раннє визначення рівня лептину в крові пацієнтів з ураженням печінки різної етіології може використовуватися як додатковий критерій несприятливого перебігу печінкової патології та слугувати підґрунтям для призначення адекватного лікування та профілактики ускладнень.

Таблиця 3.

Рівень лептину у хворих на АЦП та НАЖХП ($M \pm m$)

Група хворих	Лептин, нг/мл	
	Чоловіки	Жінки
Здорові, n=20	3,84±1,79	7,36±3,73
АЦП, n=24	4,02±0,16#	7,61±1,34**/#
НАЖХП+АЦП, n= 29	26,76±0,98*	75,32±2,47*/**

Примітки: * – різниця вірогідна, порівняно з показником у здорових осіб ($p < 0,05$);

** – різниця вірогідна, порівняно з показником у чоловіків ($p < 0,05$);

*** – різниця вірогідна порівняно з показником хворих за наявності НАЖХП ($p < 0,05$).

Література

1. Алкогольная болезнь органов пищеварения: клинические очерки / Под ред. Н. В. Харченко, Н. Б. Губергриц. - Киев: Новый друк, 2009. - 180 с.
2. Эпидемиология алкогольной болезни печени / С. П. Сернов, В. Б. Лифшиц, В. Г. Субботина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2009. - Т. 5, № 4. - С. 564-568.
3. Махов В.М. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – общность и различия [Электронный ресурс] / В. М. Махов // Лечащий врач. - 2012. - № 7. - Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2012/07/15435467/>
4. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит /Д. Т. Абдурахманов // Клиническая гепатология. - 2008. - № 4 (2). - С. 3–10.
5. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Consilium medicum. Гастроэнтерология. - 2012. - № 1. - С. 35–40.
6. Вовк Е. И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: Что? Где? Когда? / Е. И. Вовк // РМЖ. - 2011. - № 11. - С. 1038–1046.
7. Бабак О.Я. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск: современный взгляд на проблему. Оптимизация терапии [Электронный ресурс] / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Новости медицины и фармации. - 2012. - № 8 (410). - Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/29397>
8. Зайченко О.Е. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени / О. Е. Зайченко // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 1 (75). - С. 130-138.
9. Бабак М.О. Вміст адипоцитарних гормонів у хворих на ерозивну форму гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби залежно від індексу маси тіла / М. О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. - 2011. - № 1. - С. 38-43.
10. Бабак О.Я. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - № 5. - С. 5-12.
11. Бабак О.Я. Вплив сироваткового рівня адипонектину на вираженість неалкогольного стеатозу печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла / О. Я. Бабак, О. В. Колеснікова, І. В. Шуть // Сучасна гастроентерологія. - 2011. - № 1. - С. 5-11.
12. Diagnosis of liver fibrosis / A. Di Sario, G. Feliciangeli, E. Bendia, A. Benedetti // Eur. RevMed. Pharmacol. Sci. - 2004. - Vol. 8, № 1. - P.11-18.
13. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo, L.M. Alba, L.M. Petrovic [et al.] // J. Hepatol. - 2004. - Vol. 41, № 6. - P. 943-949.
14. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors / C. Yang, M. Zeisberg, B. Mosterman [et al.] // Gastroenterology. - 2003. - Vol. 124, № 1. - P. 47-59.
15. Карякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е.В. Карякина, С.В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2004. - № 3. - С. 3-8.
16. Діагностичне значення показників фіброзування печінки хворих на алкогольну хворобу печінки / Н.Г. Вірстюк, О.І. Дельцова, А.Д. Захараш, С.Б. Герашенко // Гастроентерологія: Міжвідомчий збірник – Дніпропетровськ: Журфонд, 2011. – Випуск 45. - С.212-217.
17. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени / Ч. С. Павлов // Российский медицинский журнал. - 2007. - № 1. - С. 11-15.

УДК: 159.9:61.616.3

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АДЕМЕТІОНІНУ
ДЛЯ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ВИНИКНЕННЯ ДЕПРЕСІЇ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С
ПІД ЧАС ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ HCV**

Т.А. Єгорова,¹ О.Б. Ворожбит²

¹ Інфекційне відділення для хворих на вірусні гепатити, що вживають наркотичні засоби Київської міської клінічної лікарні № 5, м. Київ, Україна

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

У статті наведені результати досліджень ролі адеметіоніну у попередженні виникнення депресії і підвищенні ефективності комбінованої противірусної терапії пегільованим інтерфероном альфа у хворих на ХГС з 2 і 3 генотипами, у порівнянні з даними, отриманими від хворих з 1b генотипом. Встановлено, що у хворих на ХГС з 2 і 3 генотипами ВГС додавання адеметіоніну в дозі 1200 мг на день до комплексної терапії ІФНа2b і рибавіріну зумовлює високий рівень досягнення швидкої і ранньої вірусологічної відповіді. Депресія на фоні застосування адеметіоніну у поєднанні з противірусними препаратами розвивалася рідше і протікала легше, у порівнянні з пацієнтами, які не отримували адеметіонін.

Ключові слова: депресія, хронічний гепатит С, інтерферонотерапія, генотипи ВГС, адеметіонін.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АДЕМЕТИОНИНА
ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДЕПРЕССИИ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
ПРИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА HCV**

Т.А. Егорова,¹ О.Б. Ворожбит²

¹Инфекционное отделение для больных вирусными гепатитами, употребляющих наркотические вещества, Киевской городской клинической больницы № 5, г. Киев, Украина

²Львовский Национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

В статье рассматривается роль адеметионина в предупреждении возникновения депрессии и повышении эффективности комбинированной противовирусной терапии пегилированным интерфероном альфа у больных ХГС с 2 и 3 генотипами, в сравнении с данными, полученными у больных с 1в генотипом. Установлено, что у больных ХГС (2 и 3 генотип HCV) добавление адеметионина в дозе 1200 мг в день в комплексную терапию ИФНа2b и рибавирином обуславливает высокую частоту раннего и быстрого вирусологического ответа. Депрессия на фоне применения адеметионина (в сочетании с противовирусными препаратами) развивалась реже и протекала легче, по сравнению с пациентами, не получавшими адеметионин.

Ключевые слова: депрессия, хронический гепатит С, нтерферонотерапия, генотипы HCV, адеметионин.

**EFFICACY OF ADEMETIONIN FOR PREVENTION
OF THE OCCURRENCE OF DEPRESSION
IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C
DURING IFN THERAPY DEPENDING ON GENOTYPE HCV.**

Т.А. Yehorova,¹ О.В. Vorozhbyt²

¹Kyiv City Clinical Hospital №5, Infectious disease department for patients with viral hepatitis who use drugs, Kyiv, Ukraine

²Lviv National Medical University named by Danylo Galitsky, Lviv, Ukraine

Chronic hepatitis C remains one of the most important issues of modern medicine today. From 130 to 210 millions of people in the world are infected with HCV which is on average 3% of the world population. On the current stage combined therapy such as PegIFN-a2a + RBV or PegIFN-a2b + RBV is applied for HCV treatment, which is often accompanied by numerous side effects, among which especially dangerous effect is depression. Since 2012 introduced a triple therapy has been introduced. Medication Boceprevir is applied in combination with PegIFN-a2a + RBV + or PegIFN-a2b + RBV for treatment of chronic hepatitis C of genotype 1 HCV. Complications from the psychic side for this kind of medication are often anxiety, depression, insomnia, irritation, thus worsening of complications can be expected from the psychic side as a result of summary of negative side effects after mentioned medications. Thus one of the most reasonable approaches for solution of the current problem is investigation of all the possible predictors of depression development during anti-viral therapy and its probable complications especially prediction of its occurrence.

The goal of the paper was to estimate the role of ademetonin in prevention of depression occurrence and increase of efficacy of combined antiviral therapy pegilated with interferon alfa in patients with CHC with genotype 2,3 .

For achievement of the current goal the research included 97 patients with CHC (2 and 3 genotypes HCV), among them 49 males, 48 females aged 18 to 61, patients with CHC who received anti-viral therapy. The main group (50 patients) received pegylated IFN2b in proportion 1,5 mmcd per kg of the body weight once a week, ribavirin – 800–1200 mmcd per day and ademetonin – 1 tablet (400 mmcd) 3 times a day. Control group (47 people) received the same antiviral therapy without ademetonin. Patients received treatment for 48 weeks. Observation period of all patients after completion of treatment was 24 weeks. Additionally testing according to Zung scale (Z-SDS Zung Self-Rating Depression Scale) was carried out. Diagnosis of CHC was confirmed according to the accepted criteria. The research did not include patients who had accompanying complicated somatic pathology as well as patients with organic brain lesions and psychiatric pathology. All of the patients were examined for psychopathological pathology and consulted by psychiatrist.

Rapid viral reply (RVR) was received in 76% of patients after 4 weeks of treatment in the main group, and 67% in the control group. Early viral reply (EVR) was stated after 12 weeks in 88% and 79% in patients of these groups correspondingly. Nozogenic reaction that was formed in response to confirmation of CHC diagnosis (as psychotraumatic event), and was revealed in 89% of the main group. Only in 49% of the patients on the 12th week of the treatment depression appeared, while in the control group depression was present only in 59 % of patients. Besides clinically significant depression appeared only in 3% before 12th week, while in the control group frequency of its development was 63% ($p < 0.05$). Therefore, prescription of ademetonin plays a significant part in the prevention of depression and increase of antiviral therapy efficacy with pegylated interferon alfa in patients with CH. It was determined that in patients with CHC with 2 and 3 genotypes addition of ademetonin in the dose 1200 mmcd per day ribavirin to a complex therapy IFN α 2b causes a high frequency of reaching RVR and EVR. Depression due to application of ademetonin combined with antiviral medications developed reliably more seldom and ran easier comparing with patients who did not receive ademetonin. Ademetonin is advisable for application to prevent occurrence of depression in patients with CHC with genotypes 2 and 3 while conducting antiviral therapy.

Key words: depression, chronic hepatitis C, interferon therapy, HCV genotypes ademetonin.

Актуальність. Дана робота є продовженням дослідження, яке проводилося серед хворих на хронічний гепатит С (ХГС) з 1b генотипом HCV, і представляє результати вивчення ефективності адеметоніну у попередженні ви-

никнення депресії та підвищенні ефективності комбінованої протівірусної терапії у хворих на ХГС з 2 та 3 генотипами вірусу гепатиту С та порівняння з результатами отриманими при дослідженні хворих на 1 генотип HCV.

Актуальність проблеми зумовлена як надзвичайно широкою поширеністю гепатиту С – в середньому 3% світового населення інфіковано HCV, так і його хроніогенністю: приблизно 80% випадків гострого гепатиту С переходять в хронічну форму; HCV-інфекція становить 76% серед усіх випадків хронічних захворювань печінки, у 65% є причиною трансплантації печінки (у розвинених країнах світу), і за умови наявності супутніх чинників у 10% – 40% пацієнтів розвивається цироз печінки та/або гепатоцелюлярна карцинома.

На сучасному етапі стандартом лікування ХГС залишається комбінована терапія PegIFN- α в комбінації з рибавірином (ПВТ) яка, на жаль, часто супроводжується численними побічними проявами, що ускладнюють та обмежують терапевтичні можливості. Особливо небезпечним побічним ефектом ІФН-терапії є депресія, яка не тільки впливає на схильність хворих до лікування, його повноцінність та завершеність, але часто взагалі унеможливає його проведення. Саме тому надзвичайно важливим моментом під час підготовки пацієнта до противірусної терапії є дослідження ефективних та безпечних способів запобігання виникненню депресії під час ПВТ [1-7].

Мета. Оцінити роль адеметіоніну в попередженні виникнення депресії та підвищенні ефективності комбінованої противірусної терапії пегільованим інтерфероном альфа та рибавірином у хворих на ХГС з 2 та 3 генотипом ВГС та порівняти з результатами, отриманими при дослідженні хворих на ХГС з 1 генотипом.

Матеріали та методи. Для досягнення даної мети у дослідження було включено 97 хворих на ХГС (2 та 3 генотипи HCV), серед них 49 чол. та 48 жінок. віком від 18 до 61 рр., які отримували ПВТ. Основна група (50 осіб) отримувала пегільований ІФН α 2b по 1,5 мкг на кг маси тіла один раз на тиждень, рибавірин – по 800-1200 мг на добу і адеметіонін – по 1 таблетці (400 мг) 3 рази на добу. Хворі групи порівняння (47 осіб) отримували аналогічну противірусну терапію без адеметіоніну. Пацієнти отримували лікування протягом 24 тижнів. Період спостереження за всіма хворими після закінчення лікування склав 24 тижні.

Додатково виконувалося тестування за шкалою Цунга (Z-SDS Zung Self-Rating Depression Scale). Діагноз ХГС був підтверджений згідно прийнятих критеріїв. В дослідження не включалися пацієнти, які мали супутню важку соматичну патологію, а також пацієнти із органічним ураженням головного мозку і психіатричною патологією. Всі хворі обстежені психопатологічно, та за їхньою згодою проконсультовані психіатром.

Отримані результати та їх обговорення. Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) отримана у 76% пацієнтів основної групи і в 67% хворих групи порівняння. Рання вірусологічна відповідь (РВВ) через 12 тижнів констатована у 88% і 79% пацієнтів цих груп відповідно. У групі хворих з 1 генотипом ВГС ШВВ отримали 51% пацієнтів з основної групи і 47% з групи порівняння. РВВ виявлено відповідно у 89 і 78% пацієнтів (рис. 1).

Група пацієнтів, які отримували адеметіонін, характеризувалася цілою низкою чинників, що ускладнюють противірусну терапію, зокрема нозогенною реакцією, що сформувалася у відповідь на підтвердження діагнозу ХГС (як психотравмуючу подію), і була виявлена у 89% основної групи. У 71% пацієнтів нозогенні прояви тривали більше двох тижнів і значно погіршували психоемоційний та фізичний стан пацієнтів. За даними досліджень нозогенна реакція вважається одним із предикторів розвитку депресії під час проведення інтерферонотерапії у хворих на ХГС і прогнозування її тяжкості, закономірним є виявлення високого відсотка депресії серед пацієнтів цієї групи – у 49% пацієнтів основної групи до 12-го тижня лікування виникла депресія, у групі порівняння вона була наявна у 63 %. У пацієнтів з 1 генотипом ВГС ці показники становили відповідно 26% у пацієнтів основної групи та 59 % у групі порівняння.

Вищий відсоток виявлення депресії серед пацієнтів з 2-м та 3-м генотипом ВГС можна пояснити негативним прогностичним значенням 2-го та 3-го генотипу ВГС для виникнення депресії під час ПВТ (рис. 2).

Клінічно значима депресія до 12-го тижня виявлялася тільки у 19 % пацієнтів основної групи, у той час як у групі порівняння частота її розвитку склала 47% ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать, що застосування адеметіоніну не тільки зменшує частоту виникнення депресії під час ПВТ але й зменшує відсоток клінічно значимої депресії, зокрема у пацієнтів з 2-м та 3-м генотипами

ВГС. Для порівняння у пацієнтів з 1-м генотипом клінічно значима депресія до 12-го тижня виявлялася тільки у 3% пацієнтів основної групи (рис. 3), у той час як у групі порівняння частота її розвитку склала 24% ($p < 0,05$).

Отже, призначення адеметіоніну по 1 таблетці (400 мг) 3 рази на добу відіграє суттєву роль у попередженні виникнення депресії та підвищенні ефективності комбінованої противірусної терапії пегільованим інтерфероном альфа у хворих на ХГС. Результати, які ми отримали, можна пояснити тим, що сучасні фармакологічні підходи до лікування депресії ґрунтуються на гіпотезі про те, що розлади настрою пов'язані з гетерогенними порушеннями регуляції системи біогенних амінів. Норадреналін і серотонін (5-гідрокси) – два нейромедіатори, які найбільше зумовлюють патофізіологічні прояви розладів настрою. Адеметіонін є основним джерелом метильних груп у головному мозку. Опоередковане адеметіоніном трансметильювання відіграє ключову роль у синтезі/інактивації в центральній нервовій системі (ЦНС) нейротрансмітерів (нейромедіаторів) – норадреналіну, адреналіну, допаміну, серотоніну, гістаміну. Акцепторами метильної групи адеметіоніну в ЦНС є також жирні кислоти, фосфоліпіди і багато інших з'єднань. В даний час вважають, що антидепресивний ефект адеметіоніну зумовлений його впливом на метаболізм нейротрансмітерів, плинність мембран нервових клітин і активність рецепторів [15-22]. Отже, враховуючи механізм розвитку депре-

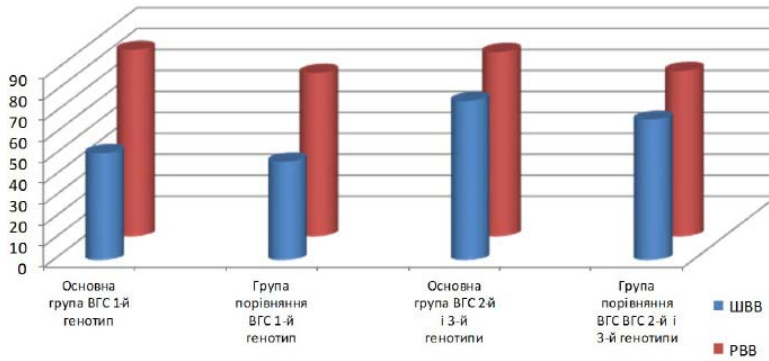


Рисунок 1. Частота досягнення ШВВ та РВВ у хворих основної групи та групи порівняння у хворих з 1-м генотипами ВГС та 2-3 генотипом ВГС.

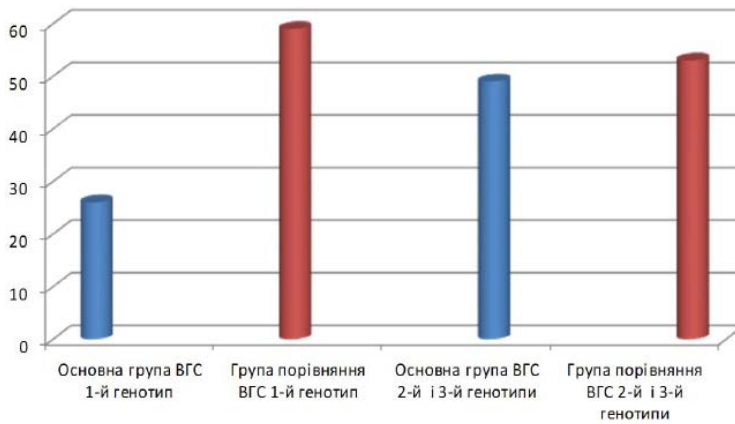


Рисунок 2. Частота виникнення депресії у хворих з 1-м генотипом та у хворих з 2-м та 3-м генотипами ВГС.

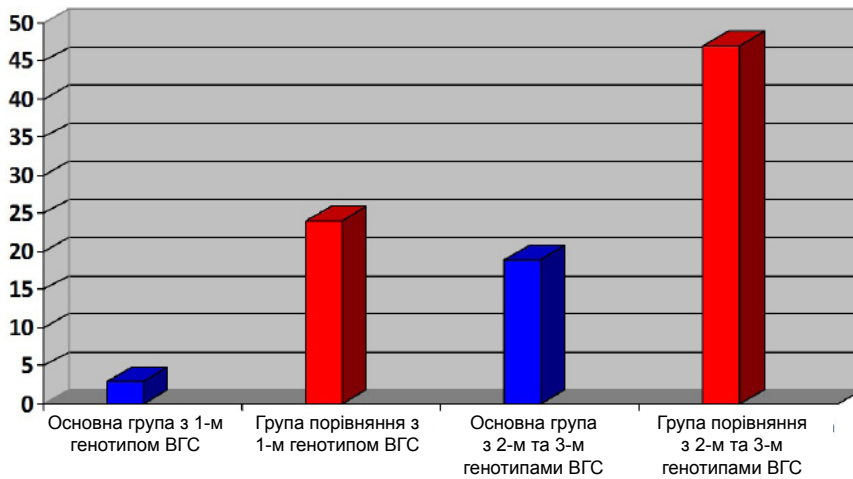


Рисунок 3. Частота виявлення значимої депресії.

сії та здатність адеметіоніну впливати на основні ланки його виникнення, доцільно рекомендувати використання адеметіоніну з ціллю попередження виникнення депресії у хворих на ХГС з 1, 2 та 3 генотипами ВГС під час протівірусної терапії.

Висновки.

1. Адеметіонін у дозі 1 таблетка (400 мг) х 3 рази на добу доцільно використовувати з метою попередження виникнення депресії у хворих на ХГС з 1 генотипом, зокрема, 2 та 3 генотипами під час проведення протівірусної терапії.
2. Депресія на фоні застосування адеметіоніну у поєднанні із протівірусними препаратами розвивалася достовірно рідше і протікала легше, зокрема у пацієнтів з 2-м та 3-м генотипами, у порівнянні з пацієнтами, які не отримували адеметіонін.
3. У хворих на ХГС з 1, 2 та 3 генотипами ВГС додавання адеметіоніну в дозі 1200 мг на день до комплексної терапії ІФНа2b і рибавірином зумовлює вищу частоту досягнення ШВВ і РВВ.

Література

1. Ворожбит О.Б. Застосування адеметіоніну для уникнення появи депресії у хворих на хронічний гепатит С // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. – № 3 (63). – С. 84–89.
2. 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.
3. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Интерферон-индуцированная депрессия // Гепатологический форум. – 2006. – № 29. – С. 26–32.
4. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Фильц А.О., Морковкина И.В. К построению модели соматоформных расстройств // Журн. невропатологии и психиатрии, им. С.С.Корсакова. – 1991. – № 12. – С. 100-103.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Бабкин Д.И. Психические нарушения у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
9. Канищев А.В. Непсихотические расстройства психической сферы у больных вирусными гепатитами (клиника, диагностика, принципы психотерапии). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 2004.
10. Жданов К.В., Гусев Д.А., Рязанов А.Н. Адеметионин в терапии хронического вирусного гепатита С. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009, – № 2 – С. 24-29.
11. 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.

12. Czarnecki M, Inglot 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.
13. Raison C.L., Demetrasvili M., Capuron L., Miller A.H. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management // *CNS Drugs.* – 2005. –19 (2). – P. 105-123.
14. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках / Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, О.Б. Герасун та ін. – Львов: Кварт, 2012. – 122 с.
15. 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.
16. 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.
17. Scotto G. et al. Interferon-alpha (IFN alpha) daily dose versus IFN alpha plus ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C patients Infected by genotype 1b // *Bio Drugs.* – 2003. – 17. – P. 281-286.
18. Aspinall R., Pockros P. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment// Pharmacol. Ther.* – 2004. 20(9). – P. 917-929.
19. Almasio P.L. Efficacy of Peg-IFN alfa-2b versus Peg-IFN alfa-2a+ribavirin regimens in treatment-naive chronic HCV patients: a cumulative meta-analysis of retrospective data from 6 clinic sites // *Hepatology.* – 2005. – 42 (4), Suppl. 1, 671 A.
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. Silva M. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic study To evaluate PegIntrons. PEG-IFN alfa-2a // *Hepatology.* – P. 2004.–2041, Suppl. 1., A. 68.
22. Grace M.,J, Lee S., Bradshaw S. et al. Site of pegylation and polyethyleneglycol molecule size attenuate interferon-alpha antiviral and Antiproliferative activities through the JAK/STAT signaling pathway // *J. Biol. Chem.* – 2005. – 280 (8). – P. 6327-6336.

УДК: 616.98:[578.828+578.891]:577.123/.624

СТАН ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ПУРИНОВОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ХГС

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

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

В статті розглянуто стан показників вуглеводного та пуринового обмінів у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. Дослідження вуглеводного та пуринового обмінів було проведено у 107 хворих, з них: хворих на ХГС – 36, ВІЛ-інфекцію – 35, ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – 36. У досліджених хворих виявлено порушення вуглеводного та пуринового обмінів, а саме, збільшення в сироватці крові вмісту глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну, індексу інсулінорезистентності та рівня сечової кислоти. Найзначніші прояви порушень вуглеводного та пуринового обмінів спостерігалися у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($t=27,4$; $p<0,001$), які перевищують указані зміни у хворих на ХГС в 1,53 разів ($t=17,9$; $p<0,001$) і у ВІЛ-інфікованих хворих ($t=12,8$; $p<0,001$) в 2,14 рази.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція, ко-інфекція ВІЛ/ХГС, вуглеводний обмін, пуриновий обмін.

СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО И ПУРИНОВОГО ОБМЕНОВ У БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ХГС

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

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

В статье рассмотрено состояние показателей углеводного и пуринового обменов у ВИЧ-инфицированных лиц, больных ХГС и ко-инфекцией ВИЧ/ХГС. Исследование углеводного и пуринового обменов крови было проведено у 107 больных, из них: больных ХГС – 36, ВИЧ-инфекцией – 35, ко-инфекцией ВИЧ/ХГС – 36. У исследованных больных выявлены нарушения углеводного и пуринового обменов, а именно, достоверное увеличение в сыворотке крови содержания глюкозы, инсулина, гликозилированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности и уровня мочевины. Наиболее значительные проявления нарушений углеводного и пуринового обменов наблюдались у больных ко-инфекцией ВИЧ/ХГС ($t=27,4$; $p<0,001$), которые превышают указанные из-

менения у больных ХГС в 1,53 раза ($t=17,9$; $p<0,001$) и у ВИЧ-инфицированных больных ($t=12,8$; $p<0,001$) в 2,14 раза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, ко-инфекция ВИЧ/ХГС, углеводный обмен, пуриновый обмен.

STATUS INDICATORS OF CARBOHYDRATE AND PURINE METABOLISM IN PATIENTS CO-INFECTED WITH HIV/HCV

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

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, *Ukraine*

This article discussed the state of carbohydrate and purine metabolism in HIV-infected persons, patients with chronic hepatitis C and patients co-infected with HIV/HCV. The study of carbohydrate and purine metabolism was determined in 107 patients: with chronic hepatitis C – 36 patients, with HIV infection – 35 and co-infection of HIV/HCV – 36 patients. In the examined patients carbohydrate and purine metabolism disorders were identified: an increase in serum glucose, insulin, glycosylated hemoglobin, level of insulin resistance, and the value of uric acid. The most significant manifestations of disorders of carbohydrate and purine metabolism were observed in patients co-infected with HIV/HCV ($t=27,4$; $p<0.001$), that exceeded a specified changes in patients with HCV 1.53 times ($t=17.9$; $p<0.001$) and HIV-infected patients ($t=12.8$; $p<0.001$) 2.14 times.

Key words: chronic hepatitis C, HIV-infection, co-infection HIV/HCV, carbohydrate metabolism, purine metabolism.

Хронічний гепатит С (ХГС) і ВІЛ-інфекція/СНІД є суттєвими проблемами інфекційної патології як в Україні, так і у світі [1]. Актуальність цих парентеральних захворювань пов'язана з їх поширенням, високою захворюваністю, несприятливими наслідками. Поєднана інфекція, викликана вірусом гепатиту С (HCV) і вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), складає від 24,3% до 91,2% залежно від шляху інфікування ВІЛ і від 41,0% до 92,6% залежно від регіону дослідження [2]. За даними останніх досліджень, до фак-

торів прогресування ко-інфекції ВІЛ/ХГС відносять метаболічні порушення, а саме інсулінорезистентність (ІР), ожиріння, артеріальну гіпертонію, дисліпідемію та гіперурикемію.

Серед факторів прогресування ХГС важливе місце займають стеатоз печінки і ІР, які можуть бути як вірусіндукованими так і метаболічними [3]. Вірусну ІР діагностують у хворих на ХГС без ожиріння з нормальним метаболізмом ліпідів, а метаболічну ІР пов'язують з порушеннями ліпідного обміну [4].

HCV-індукований стеатоз печінки реєструється у 40% хворих на ХГС. При інфікуванні HCV 3-го генотипу стеатоз печінки частіше має вірусний генез, а при інфікуванні HCV 1-го генотипу частіше виникає метаболічний стеатоз печінки з ІР [5]. Стеатоз печінки характеризується акумулюванням ліпідів у цитоплазмі гепатоциту. Ймовірність розвитку стеатозу печінки у хворих на ХГС суттєво вища, ніж при інших захворюваннях печінки та діагностується в два рази частіше, ніж у пацієнтів з хронічним гепатитом В [6].

Стеатоз печінки, пов'язаний з реплікацією HCV у гепатоцитах є наслідком того, що core-білок HCV порушує метаболізм і транспорт ліпідів у гепатоциті [7]. В сироватці крові HCV знаходиться в з'єднанні з ліпопротеїдами низької щільності та ліпопротеїдами дуже низької щільності. У хворих із 3-ім генотипом HCV спостерігається зниження рівня аполіпопротеїду-В (АПО В) у крові, що корелює з вираженістю стеатозу печінки. Існують наступні механізми впливу стеатозу на швидкість прогресування ХГС: синтез прозапальних цитокінів, оксидантний стрес та ІР [8, 9].

Останнім часом з'являється все більше даних про роль хронічних запальних процесів в патогенезі ІР, метаболічного синдрому (МС), цукрового діабету (ЦД) і серцево-судинних захворювань. Гіперпродукція прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6, ІЛ-1, фактор некрозу пухлин альфа призводить до ІР і прискорює фіброгенез [10]. Під дією прозапальних цитокінів

в печінці синтезується С-реактивний білок (СРБ). Вельков В.В. (2008) доводить, що поєднане дослідження базового рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) і СРБ свідчить про реальні порушення вуглеводного обміну. Доведено, що навіть незначне підвищення HbA1C пов'язане з підвищенням рівня маркерів запалення і СРБ, який стимулює «патологічне» фосфорилування субстрату рецептора інсуліну та призводить до ІР, гіперглікемії та гіперінсулінемії [11].

Відомо, що інсулін впливає практично на всі види обміну в організмі людини. Дія на вуглеводний обмін пов'язана зі зниженням глюконеогенезу в печінці, збільшенням утилізації глюкози периферичними тканинами та синтезу глікогену; на ліпідний обмін – зі зменшенням ліполізу, концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) та рівня тригліцеридів у плазмі, збільшенням ліпогенезу та ліпопротеїдів високої щільності; на білковий обмін – зі зменшенням рівня амінокислот у плазмі та глюконеогенезом, збільшенням синтезу білків; на пуриновий обмін – зі збільшенням кліренсу сечової кислоти (СК) та зменшенням її утворення. Крім гіперглікемії та гіперінсулінемії при ІР спостерігається гіпертригліцеридемія, збільшення ліполізу, концентрації ВЖК, ліпопротеїдів низької щільності у плазмі, зменшення ліпопротеїдів високої щільності; збільшення катаболізму та зменшення синтезу білків; гіперурікемія [12, 13].

Гіперінсулінемія є передвісником розвитку ЦД 2-го типу. Секреція СРБ та інсуліну відбувається в еквівалент-

них пропорціях, їх концентрація нагще характеризує ІР. Однак у сучасній клінічній практиці використовується математична модель, яка отримала назву НОМА (Homeostasis Model for Assessment). У хворих на ХГС спостерігалось підвищення індексу ІР НОМА [14]. Доведений корелятивний зв'язок між ступенем фіброзу та ІР [10].

Останнім часом все більше даних свідчать про пряму дію HCV на метаболізм глюкози [9]. В групі хворих на ХГС гіперглікемію спостерігали частіше, ніж в групі хворих з іншими захворюваннями печінки. Так, частота виявлення ЦД 2-го типу при HCV-інфекції склала 22%, а при HBV-інфекції тільки 12% [15]. Розвиток ЦД 2-го типу є кінцевим етапом тяжкого порушення метаболізму глюкози у хворих на ХГС. Багатофакторний аналіз свідчить, що HCV-інфекція може бути розглянута як незалежний фактор ризику розвитку ЦД 2-го типу, тому ЦД 2-го типу визнаний одним з запечінкових проявів ХГС [16].

У ВІЛ-інфікованих осіб МС і ІР частіше асоціюються саме з антиретровірусною терапією. Поширеність МС серед ВІЛ-інфікованих осіб становить приблизно 25%. Ризик розвитку МС у вказаних пацієнтів підвищувався на 80% при збільшенні вірусного навантаження на 0,5 log за попередні 6 місяців; в 2 рази при використанні препаратів lopinavir/ritonavir і didanosine; в 2 рази при збільшенні ваги на 2 кг за попередні 6 місяців [17]. Інше проспективне багатоцентрове когортне дослідження МС у ВІЛ-інфікованих осіб визначило основними факторами його ризику під-

вищений рівень ліпопротеїдів низької щільності і/або тригліцеридів, вік пацієнтів і ко-інфекцію ВІЛ і HCV [18].

Таким чином, HCV-інфекція у ВІЛ-інфікованих осіб є одним з основних факторів ризику розвитку метаболічних порушень, провідна роль яких у патогенезі та прогресуванні хвороби обґрунтовує доцільність всебічного вивчення показників вуглеводного та пуринового обмінів у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Мета дослідження: оцінити стан показників вуглеводного та пуринового обмінів у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Матеріали і методи. Дослідження за темою роботи проводилися на кафедрі інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, розташованої на базі Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова, та Харківському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом.

Обстежено 107 хворих, з них: хворих на ХГС – 36, ВІЛ-інфекцію – 35 і ко-інфекцію 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 крові для досліджень були взяті з інформованої згоди пацієнтів. Дослідження проводилися згідно з протоколом № 5 засідання комісії з питань етики та біоетики ХНМУ від 06.06.12.

Дослідження вмісту інсуліну в сироватці крові проведено імунофлюоресцентним методом з використанням набору реагентів фірми «Tosoh Bioscience» (Японія), визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) було проведено

методом іонообмінної хроматографії з використанням набору реагентів фірми «Human» (Німеччина) на біохімічному аналізаторі «VTS» (Іспанія). Визначення вмісту глюкози в сироватці крові проводили колориметричним методом із використанням набору реагентів фірми «СпайнЛаб» (Іспанія) на фотоколориметрі КФК2 УХЛ42.

Наявність ІР визначали за індексом НОМА, який розраховували за формулою: [(глюкоза натще)х(інсулін натще)] ммоль/л/22,5.

Дослідження сечової кислоти (СК) в сироватці крові проводили фотометричним методом на біохімічному аналізаторі BS-300М фірми «Sinnova» з використанням набору

реагентів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна).

Статистична обробка даних проводилася з використанням пакета прикладних програм «Statistica for Windows», 8.0. Використовувалися методи: описової статистики (визначення числових характеристик змінних – середньої арифметичної (М), середньої помилки вибірки (m), визначення достовірності відмінностей (p), що перевіряються за t-критерієм Стьюдента-Фішера в репрезентативних вибірках, метод кореляційних структур [19].

Результати. Показники вуглеводного та пуринового обмінів у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС наведено в табл. 1.

Таблиця 1.

Вміст показників вуглеводного та пуринового обмінів у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, М±m

Показник	Групи хворих (n=107)			Контрольна група (n=32)
	ВІЛ-інфекція (n=35)	ХГС (n=36)	Ко-інфекція ВІЛ/ХГС (n=36)	
Глюкоза, ммоль/л	5,16±0,11 p<0,05	5,35±0,15 p<0,01 p1>0,05	5,95±0,15 p<0,001 p1<0,001 p2<0,01	4,72±0,14
Інсулін, мкОд/мл	9,26±0,24 p<0,05	10,6±0,89 p<0,05 p1>0,05	11,9±0,81 p<0,001 p1<0,01 p2>0,05	7,83±0,65
НьА1С,%	6,18±0,14 p<0,05	6,36±0,13 p<0,01 p1>0,05	7,05±0,15 p<0,001 p1<0,001 p2<0,01	5,74±0,17
НОМА-ІР	2,35±0,17 p<0,05	2,51±0,21 p<0,01 p1>0,05	3,16±0,24 p<0,001 p1<0,01 p2<0,05	1,63±0,27
СК, ммоль/л	353,65±18,1 p<0,01	351,97±13,62 p<0,01 p1>0,05	407,94±17,86 p<0,001 p1<0,05 p2<0,05	285,43±12,24

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

Із табл. 1 видно, що вміст глюкози у хворих всіх груп був достеменно вищий, ніж в осіб контрольної групи. Так, у ВІЛ-інфікованих осіб він дорівнював – $5,16 \pm 0,11$ ммоль/л, у хворих на ХГС – $5,35 \pm 0,15$ ммоль/л, а у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – $5,95 \pm 0,15$ ммоль/л. Вміст інсуліну також був підвищений у хворих усіх груп і становив у ВІЛ-інфікованих осіб – $9,26 \pm 0,24$ мкОд/мл, у хворих на ХГС – $10,6 \pm 0,89$ мкОд/мл і у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – $11,9 \pm 0,81$ мкОд/мл відповідно.

Рівень HbA1C дорівнював у ВІЛ-інфікованих осіб – $6,18 \pm 0,14\%$, у хво-

рих на ХГС – $6,36 \pm 0,13\%$, а у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – $7,05 \pm 0,15\%$ і був достеменно вище показників контрольної групи ($5,74 \pm 0,17\%$).

Індекс НОМА-ІР у досліджених пацієнтів був підвищеним, порівняно з показниками осіб контрольної групи, і становив у ВІЛ-інфікованих осіб $2,35 \pm 0,17$, у хворих на ХГС – $2,51 \pm 0,21$ і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – $3,16 \pm 0,24$ відповідно (рис. 1).

Для вивчення впливу порушень вуглеводного обміну на пуриновий обмін нами досліджено вміст СК в сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. Так, у хворих усіх груп вміст СК був підвищений, що свідчить про порушення пуринового обміну в досліджених хворих.

Значимість ступеня відхилення від контролю показників вуглеводного та пуринового обмінів у групах хворих відображена на рис. 2 за допомогою пелюсткової діаграми.

Як впливає з рис. 2 найбільш значні порушення вуглеводного та пуринового обмінів спостерігаються у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

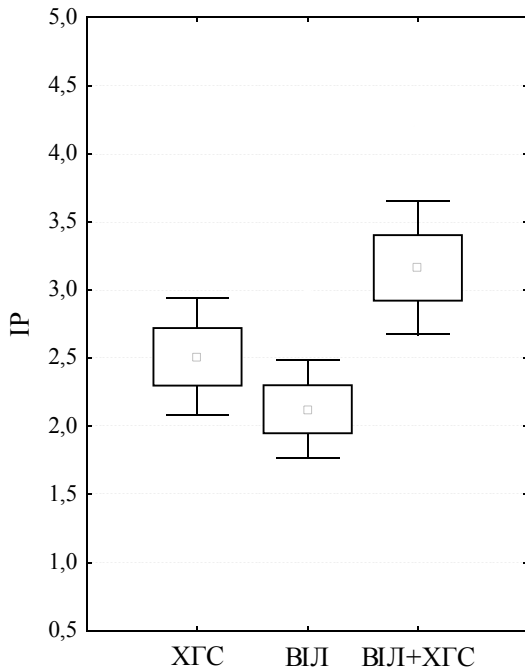


Рисунок 1. Значення НОМА-ІР у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Примітка: □ – середнє;
 □ – середнє ± ст. похибка;
 I – середнє ± 0,95 дов. інтервал;
 ° – викиди

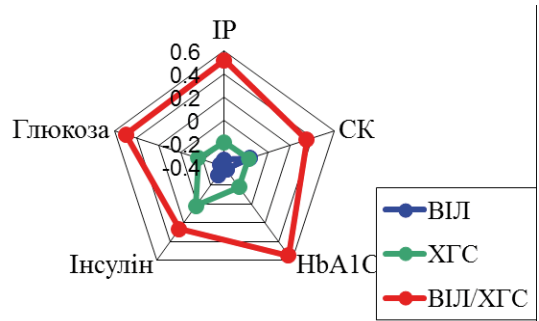


Рисунок 2. Пелюсткова діаграма відхилення (t-критерій) від контролю стандартизованих показників вуглеводного та пуринового обмінів залежно від виду патології.

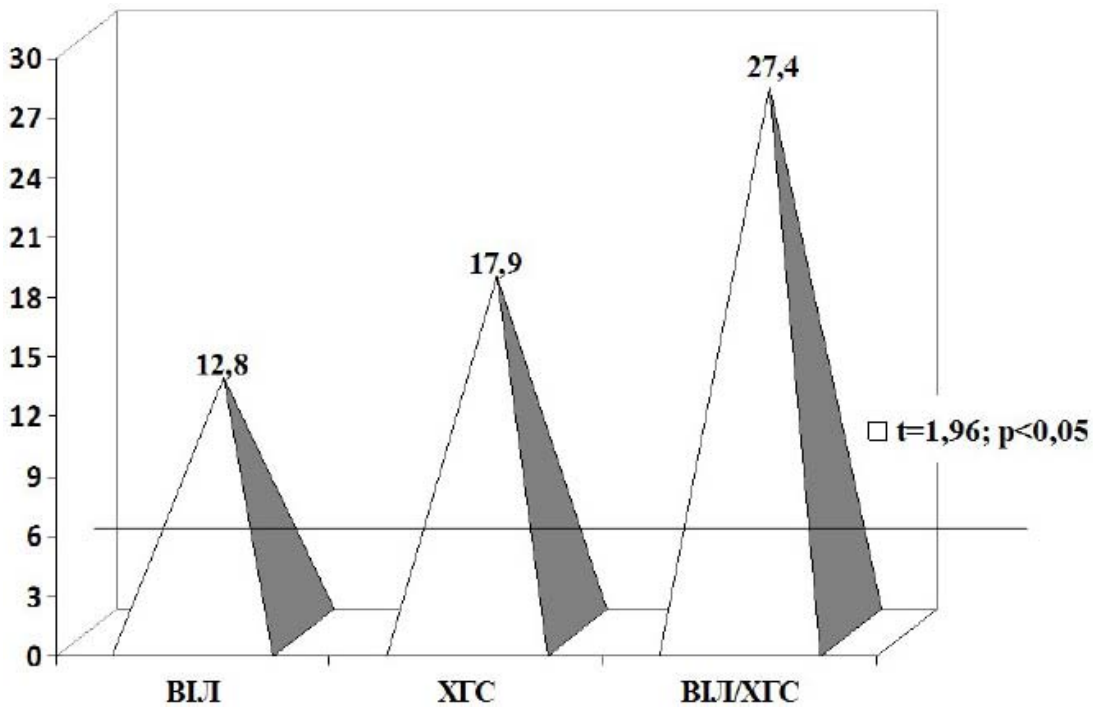


Рисунок 3. Комплексна оцінка ступеня відхилення від контролю вмісту показників вуглеводного та пуринового спектрів у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Ця фігура повністю заключила всередині своїх кордонів фігури хворих на ХГС і ВІЛ-інфекцію. В свою чергу фігура хворих на ХГС виявилася більшою ніж фігура ВІЛ-інфікованих осіб. Таким чином, у цілому найзначніші прояви порушень вуглеводного та пуринового обмінів встановлені у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, а найменші – у ВІЛ-інфікованих осіб.

Математичним вираженням відмінностей площ пелюсткових діаграм, представлених на рис. 2, може служити середньоарифметичні значення t-критерію (рис. 3).

Дані рис. 3 свідчать, що найзначніші прояви порушень вуглеводного та пуринового обмінів характерні

для хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($t=27,4$; $p<0,001$), які перевищують указані зміни у хворих на ХГС в 1,53 рази ($t=17,9$; $p<0,001$) і ВІЛ-інфікованих осіб ($t=12,8$; $p<0,001$) в 2,14 рази.

Отже, виявлені порушення вуглеводного обміну сприяють не тільки прогресуванню ураження печінки у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, але й знижують ефективність противірусної терапії [20]. Тому корекція виявлених порушень, перш за все ІР, є важливішою умовою профілактики прогресування ХГС до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми і допоможе оптимізувати як патогенетичне, так і етіотропне лікування HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб.

Висновки.

1. У ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС спостерігається переконливе збільшення в сироватці крові вмісту глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну, а також значення інсулінорезистентності, що свідчить про порушення вуглеводного обміну в досліджених хворих.
2. Виявлено порушення пуринового обміну у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, що характеризується підвищенням у сироватці крові рівня сечової кислоти.
3. Найзначніші прояви порушень вуглеводного та пуринового обмінів спостерігалися у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($t=27,4$; $p<0,001$), які перевищують указані зміни у хворих на ХГС у 1,53 рази ($t=17,9$; $p<0,001$) і у ВІЛ-інфікованих осіб ($t=12,8$; $p<0,001$) в 2,14 рази.

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. Persico M. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases / M. Persico, A. Iolascon / World J. Gastroenterol. - 2010. - N 16(10). - P. 1171-1176.
4. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. / Jacobson I.M., Davis G.L., El-Serag H. [et al.] // Clin Gastroenterol. Hepatol. - 2010. - N 8(11). - P.924-33.
5. Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection / F. Negro / World J. Gastroenterol. - 2006. - N 12(42). - P. 6756-6765.
6. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and of relationship with fibrosis / Thomopoulos K.C., Arvaniti V., Tsamantas A.C. [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2006. - N 18. - P. 233- 237.
7. Integration of the hepatitis C virus (HCV) core with cellular genes in the development of HCV-induced steatosis / Khan M., Jahan S., Khaliq S. [et al.] // Arch Virol. - 2010. - N 155(11). - P. 1735-1753.
8. Ascione A. Natural history of chronic hepatitis C virus infection / A. Ascione, T. Tartaglione, G.G. Di Costanzo / Dig. Liver Dis. - 2007. - N 39. - P. 4-7.
9. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury / Lecube A., Hernandez C., Genesca J. [et al.] // Diabetes care. - 2004. - N 27. - P. 1171-1175.
10. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография. - К.: ВСИ «Медицина», 2010. - 272 с.
11. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике / В.В. Вельков // Лаб. Диагностика. - 2010. - №4. - С. 39-76.
12. Shoelson S.E. Inflammation and insulin resistance / S.E. Shoelson, J. Lee, A.B. Goldfine // Journal of Clinical Investigation. - 2006. - N 11. - P. 1793-1801.
13. Physiologically tolerable insulin reduces myocardial injury and improves cardiac functional recovery in myocardial ischemic/reperfused dogs / Zhang H.X., Zhang Y.M., Huo J.H. [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2006 - N 48. - P. 306-313.

14. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 / Kawaguchi T., Yoshida T., Harada M. [et al.] // *Am J Pathol.* – 2004. – N165. – P. 1499-1508.
15. Non-esterified fatty acid are deleterious for human pancreatic islet function at physiological glucose concentration / Dubois M., Kerr-Conte J., Gmyr V. [et al.] // *Diabetologia.* – 2004. – N 47. – P. 463-469.
16. Patel K. Steatosis and chronic hepatitis C virus infection: mechanisms and significance / K. Patel, A. Zekry, J.G. McHutchison // *Clin. Liver Dis.* – 2005. – N9 (3). – P. 399-410.
17. 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. – N 43 – P. 458–466.
18. Глухов Н.В. Метаболический синдром при ВИЧ-инфекции. Введение в проблему. / Н.В. Глухов, С.Ю. Чубриева, В.В. Рассохин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* – 2009. – Том 1. № 2. – С. 38-49.
19. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине // А.Н. Зосимов. – Харьков: Торнадо, 2000. – 82 с.
20. Bjarnsson E. Hepatitis C and steatosis / E. Bjarnsson, P. Angulo // *Arch. Med. Res.* – 2007. – N 38(6). – P. 621-627.

УДК 616.36-003.826-06:616.12-005:[616-008.9]

ЕХОГЕННІСТЬ ПЕЧІНКИ ТА ЇЇ АСОЦІАЦІЇ З КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Л.М. Стрільчук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

За нашими попередніми дослідженнями стеатоз печінки (СП) виявлявся у 88% хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Метою нашої роботи було визначення асоціацій гіперехогенності печінки з клініко-лабораторними характеристиками АГ, за умов надмірної маси тіла та ожиріння. Обстежено 85 хворих з АГ; ожиріння було діагностовано у 61 (71,4%) пацієнта, надлишкова маса тіла – у 24 (28,6%). Хворі відмічали порушення травлення жирної/смаженої їжі (81,8%), нудоту (72,7%), блювання (63,7%), біль у правому підребер'ї, гіркоту у роті (72,7%). Ехогенність печінки була прямо пропорційна систолічному та діастолічному артеріальному тиску (САТ $\tau=0,29$, $p=0,001$; ДАТ $\tau=0,18$, $p=0,04$) та масі тіла (ІМТ $\tau=0,21$, $p=0,02$), а також корелювала з рівнем бета-ліпопротеїдів ($\tau=0,20$; $p=0,04$), ліпопротеїнів низької щільності ($\tau=0,49$; $p=0,02$) та рівнем глюкози натще ($\tau=0,28$; $p=0,001$). Ехогенність печінки виявилась прямо пропорційною товщині міжшлуночкової перетинки ($\tau=0,26$; $p=0,01$) та зворотно – розміру лівого передсердя у діастолу ($\tau=-0,64$; $p=0,02$), електричній систолі та часу проведення імпульсу по міокарду шлуночків ($\tau=-0,67$; $p=0,01$ та $\tau=-0,45$; $p=0,03$). Таким чином, СП достовірно асоціюється зі зростанням ступеня АГ, наростанням маси тіла, порушенням вуглеводного метаболізму, активацією синдрому запалення, атерогенними змінами ліпідного профілю та гіпертрофією міокарда.

Ключові слова: ехогенність печінки, стеатоз печінки, гіпертонічна хвороба, ожиріння.

ЭХОГЕННОСТЬ ПЕЧЕНИ И АССОЦИИАЦИИ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Л.М. Стрільчук

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Согласно нашим предварительным исследованиям, стеатоз печени (СП) выявляется у 88% больных артериальной гипертензией (АГ). Цель нашей работы – определение ассоциаций гиперэхогенности печени с клинико-лабораторными характеристиками АГ в условиях избыточной массы тела и ожирения. Обследовано 85 больных с АГ; ожирение было диагностировано у 61 (71,4%) пациента, избыточная масса тела – у 24 (28,6%). Больные отмечали нарушение переваривания жирной/жареной пищи (81,8%), тошноту (72,7%), рвоту (63,7%), боль в правом подреберье, горечь во рту (72,7%). Эхогенность печени была прямо пропорциональна уровню систолического и диастолического артериального давления (САД $\tau=0,29$, $p=0,001$; ДАД $\tau=0,18$, $p=0,04$) и массе тела (ИМТ $\tau=0,21$, $p=0,02$), а также коррелировала с уровнем бета-липопротеидов ($\tau=0,20$; $p=0,04$), липопротеинов низкой плотности ($\tau=0,49$; $p=0,02$) и уровнем глюкозы натощак ($\tau=0,28$; $p=0,001$). Эхогенность печени оказалась прямо пропорциональна толщине межжелудочковой перегородки ($\tau=0,26$; $p=0,01$) и обратно пропорциональна размеру левого предсердия в диастолу ($\tau=0,64$; $p=0,02$), электрической систоле и времени проведения импульса по миокарду желудочков ($\tau=-0,67$; $p=0,01$ и $\tau=-0,45$; $p=0,03$). Таким образом, СП достоверно ассоциируется с ростом степени АГ, нарастанием массы тела, нарушением углеводного обмена, активацией синдрома воспаления, атерогенными изменениями липидного профиля и гипертрофией миокарда.

Ключевые слова: эхогенность печени, стеатоз печени, гипертоническая болезнь, ожирение.

LIVER ECHOGENICITY AND ITS ASSOCIATIONS WITH CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

L.M. Strilchuk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Occurrence spreading of liver diseases is much wider than published figures. In our previous studies, hepatic steatosis (SP) was found in 88% of patients with arterial hypertension (AH). The aim of our study was to determine the association of liver hyperechogenicity with clinical and laboratory characteristics of AH in conditions of overweight and obesity. The study involved 85 patients with hypertension; obesity was diagnosed in 61 (71.4%) patients, overweight – in 24 (28.6%). Patients noted indigestion of oily/fried food (81.8%), nausea (72.7%), vomiting (63.7%), pain in the right upper quadrant, bitter taste in the mouth (both 72.7%). Echogenicity of liver was directly proportional to systolic and diastolic blood pressure (SBP $\tau=0.29$, $p=0.001$; DBP $\tau=0.18$, $p=0.04$) and body weight (BMI $\tau=0.21$, $p=0.02$). It also correlated with levels

of beta-lipoproteids ($\tau=0.20$; $p=0.04$), cholesterol of low-density lipoproteins ($\tau=0.49$; $p=0.02$) and fasting glucose levels ($\tau=0.28$; $p=0.001$). Echogenicity of liver appeared to be directly proportional to the thickness of the interventricular septum ($\tau=0.26$; $p=0.01$) and inversely – to left atrium size in diastole ($\tau=-0.64$; $p=0.02$) and the electrical systole and time of impulse conduction by ventricular myocardium ($\tau=-0.67$; $p=0.01$ and $\tau=-0.45$; $p=0.03$). Thus, SP was significantly associated with hypertension, increase in body weight, carbohydrate metabolism deviations, activation of inflammation syndrome, atherogenic changes of lipid profile and myocardial hypertrophy.

Key words: liver echogenicity, hepatic steatosis, arterial hypertension, obesity, correlation.

Вступ. Проблемою сучасної медицини є потреба врахування стану основних органів та систем для забезпечення комплексного індивідуального підходу до лікування. Особливе місце у цьому займає печінка, оскільки саме вона здійснює основний метаболізм ліків та більшість метаболічних реакцій організму. На думку провідних вчених, розповсюдження уражень печінки набагато перевищує оприлюднені цифри, чому сприяють хімізація промисловості та побуту, прискорення темпів життя, стрес, гіподинамія, індустріалізація, забруднення довкілля, зростання кількості вірусів, генетичних мутацій, професійних та побутових шкідливостей, застосування алкоголю та наркотиків, незбалансоване харчування, збільшення кількості хворих на туберкульоз, безконтрольне застосування лікарських засобів [1]. Розповсюдженість уражень печінки зростає за умов надмірної маси тіла та порушень вуглеводного метаболізму. За нашими попередніми дослідженнями, стеатоз печінки (СП) слід діагностувати у 88% хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з надмірною масою ті-

ла чи ожирінням [2] та – у 75% хворих на ішемічну хворобу серця з порушенням гомеостазу глюкози, у третини яких порушувався печінковий кліренс інсуліну, що асоціювалось зі збільшенням частоти гострого коронарного синдрому та вираженої серцевої недостатності [3, 4].

З 80-х років минулого століття стан печінки оцінюється за ультразвуковим скануванням, яке виявилось специфічним (84%) та чутливим (94%) методом діагностики алкогольного та неалкогольного СП [5]. Ультразвукова діагностика СП проводиться із врахуванням розмірів печінки, ехогенності паренхіми та її рівномірності, а також стану інших органів – положення та товщини стінок жовчного міхура, його об'єму та вмісту, розмірів селезінки. Недоліком ультразвукової діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки є те, що метод є досить суб'єктивним, не передбачає кількісної оцінки вмісту жиру [6]. Критеріями стеатозу печінки вважаються гепатомегалія, гіперехогенність паренхіми, дрібно- чи середньозернисте ущільнення, дорзальне стихання звукового

сигналу. Стеатогепатит характеризується гіперехогенністю тканини печінки та ознаками портальної гіпертензії (збільшення діаметра портальної вени більше 13 мм). Про розвиток фіброзу у печінці свідчать груба внутрішня ехоструктура печінки, перипортальний фіброз, ознаки портальної гіпертензії та досить часто – спленомегалія. Між сонографічними критеріями СП та його гістологічними ознаками описана чітка кореляція [7, 8]. Проте, прямих показань до біопсії печінки за умов підозри на СП дотепер нема. Вважається, що біопсія печінки необхідна у випадках, коли диференційний діагноз не обмежується хворобами з відомими серологічними маркерами; за умов наявності вторинної патології; для визначення важкості ураження, активності процесу, ступеня зворотності фіброзу чи цирозу печінки [7]. У хворих на вірусні гепатити В і С біопсія показна для вирішення питання доцільності терапії інтерфероном. Більш чутливими методами вважаються комп'ютерна томографія [9] та зсувнохвильова еластографія печінки, яка ґрунтується на якісному кольоровому картуванні та кількісному вимірюванні жорсткості її паренхіми [6], однак у повсякденній практиці вони поки не використовуються. Отже, гіперехогенність печінки є одним з основних критеріїв СП, однак його клінічна значущість залишається остаточно не встановленою.

Метою роботи стало визначення асоціацій гіперехогенності печінки з клініко-лабораторними характеристиками артеріальної гіпертензії (АГ) за умов надмірної маси тіла та ожиріння.

Матеріал та методи. Обстежено 85 хворих з АГ, медіана віку 60 [50–68] років, з них 54 (63,5%) – жінки та 31 (36,5%) – чоловік. АГ 2 ступеня виявлена у 72,2%, 3 ступеня – у 27,8%. Хворі належали до високого (75,0%), дуже високого (19,2%) та середнього (5,8%) кардіоваскулярного ризику. Ожиріння було діагностовано у 61 (71,4%) пацієнта, надлишкова маса тіла – у 24 (28,6%). Верифікація діагнозу АГ з визначенням стадії, ступеня, кардіоваскулярного ризику проведена за Рекомендаціями асоціації кардіологів України з профілактики та лікування АГ (2011). Крім стандартних обстежень, проведено вимірювання обводів талії (ОТ) та стегон (ОС), розрахунків ОТ/ОС, індексу маси тіла (ІМТ), маси, об'єму та відсотка жиру в організмі, опитування за допомогою модифікованої шкали Gastro-intestinal Symptom score/profile (GIS) з оцінкою вираження симптомів за чотирибальною шкалою Лікерта, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, визначення лептину та адипонектину крові імуноферментним аналізом. Ехосонографія органів черевної порожнини проведена із використанням стандартного протоколу [10]. Результати опрацьовані методами непараметричної статистики з використанням критерію Манн-Вітні та кореляційного аналізу Кендалла.

Результати та обговорення. Аналіз опитування хворих показав, що як пацієнти, так і лікарі мало звертають уваги на стан печінки за умов наявності ураження серцево-судинної системи. Скарг, пов'язаних з печінкою,

під час госпіталізації не було зафіксовано. Цілковито інша картина була встановлена під час самооцінки стану, коли хворі відмічали порушення травлення жирної чи смаженої їжі (81,8%), нудоту (72,7%), блювання (63,7%), біль у правому підребер'ї, гіркоту у роті (по 72,7%). Вираженість та частота змін параметрів самооцінки (крім гіркоти у роті) не залежали від статі, віку та ступеня підвищення маси тіла. Порівняно зі здоровими особами, в обстежених хворих були істотно більш вираженими блювання, здуття живота, спастичні болі в животі, відчуття раннього насичення, порушення травлення жирної та смаженої їжі.

За проведеним кореляційним аналізом, ехогенність печінки була прямо пропорційна систолічному та діастолічному артеріальному тиску (САТ $\tau=0,29$, $p=0,001$; ДАТ $\tau=0,18$, $p=0,04$) та масі тіла (ІМТ $\tau=0,21$, $p=0,02$). Кореляції ехогенності печінки були практично однаковими як з ІМТ, так і з об'ємом жиру, його масою та відсотком жирової тканини. Виявлена нами асоціація СП з ожирінням та всіма антропометричними критеріями (ОТ, ОС, ОТ/ОС, об'єм жиру, маса та відсоток жирової тканини) супроводжувалась чіткими кореляціями з параметрами ліпідного спектра, передусім, з атерогенними фракціями ліпідів – з бета-ліпопротеїдами ($\tau=0,20$; $p=0,04$) та холестерином ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ($\tau=0,49$; $p=0,02$). Важливою вважаємо пряму кореляцію ехогенності печінки з рівнем глюкози натще ($\tau=0,28$; $p=0,001$), що підтверджує припущення, що СП також є основним критерієм метаболіч-

ного синдрому, поряд з артеріальною гіпертензією, порушенням толерантності до глюкози та інсулінорезистентністю. Отримані нами дані співпадають з даними літератури, за якими незалежними детермінантами, асоційованими зі зростанням жорсткості паренхіми печінки у хворих з СП, є ступінь інсулінорезистентності, ожиріння та активність трансаміназ [6].

Звертає на себе увагу пряма кореляція ехогенності печінки з вмістом серомукоїдів (орозомукоїд, α -1 кислий глікопротеїн) ($\tau=0,73$; $p=0,04$) – гострофазовим показником запалення, діагностична роль якого дотепер точно не визначена. Незважаючи на те, що медіана рівня серомукоїдів в обстежених пацієнтів не виходила за межі норми, це може свідчити, що СП відбувається паралельно з активацією системного запального процесу.

Пов'язаним СП виявився не тільки з рівнем систолічного та діастолічного артеріальних тисків, а й з іншими параметрами діяльності серцево-судинної системи. Так, виявлені обернені зв'язки з клінічними ознаками хронічної серцевої недостатності (кашель вночі та набряки на ногах) можуть свідчити про те, що гіперехогенність печінки в обстежених хворих не була зумовлена застоєм у печінці. Крім того, ехогенність печінки виявилась прямо пропорційна товщині міжшлуночкової перетинки ($\tau=0,26$; $p=0,01$) та обернено – розміру лівого передсердя у діастолу ($\tau=-0,64$; $p=0,02$) та електричній систолі та часу проведення імпульсу по міокарду шлуночків ($\tau=-0,67$; $p=0,01$ та $\tau=-0,45$; $p=0,03$).

Висновки. Таким чином, СП та його ехосонаграфічний критерій – ехогенність печінки – достовірно асоціюються із зростанням ступеня артеріальної гіпертензії, наростанням маси

тіла та ступеня ожиріння, порушенням вуглеводного метаболізму, активацією синдрому запалення, атерогенними змінами ліпідного профілю, гіпертрофією міокарда.

Література

1. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Состояние внешней среды и поражение печени // Здоров'я України. 2013. – №5. – С. 50-51.
2. Радченко Л.М. Стан печінки у хворих на гіпертонічну хворобу та надлишкову масу тіла // Медична гідрологія та реабілітація – 2009. – Т.7, № 3. – С. 52-56.
3. Королюк О. Особенности сочетания стеатоза печени и ишемической болезни сердца // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» (Василенковские чтения). – Москва, 2012. – С. 33-39.
4. Королюк О.Я., Гук-Лешневська З.О., Петльована Н.П. Клінічне значення стеатозу печінки у хворих на ішемічну хворобу серця із вперше виявленими порушеннями вуглеводного обміну // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. – № 3. – С. 62-68.
5. Saverymattu S. H., Joseph A. E., Maxwell J. D. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis // Br.Med.J. (Clin.Res.Ed.). – 1986. – Vol. 292. – P.13-15.
6. Жорсткість печінки за даними зсувнохвильової еластографії у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольною жиророю хворобою печінки залежно від активності процесу НАЖХП / Динник О.Б., Михальчишин Г.П., Кобиляк Н.М., Боднар П.М. // Гастроентерологія. – 2014. – №3. – С. 24-29 .
7. Основи діагностики та лікування гепатитів і цирозів печінки (лекції та власні дослідження) / Панчишин Ю.М., Радченко О.М., Макаренко Т.М., Комариця О.Й., Гук-Лешневська З.О. - Львів, Кварт. – 2010. – 276 с.
8. The accuracy of the report of hepatic steatosis on ultrasonography in patients infected with hepatitis C in a clinical setting: A retrospective observational study / Hepburn M. J., Vos J. A., Fillman E. P. et al. // BMC Gastroenterol. – 2005. – Vol. 5. – P.14.
9. Боднар П.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування (лекція) / П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Н.М. Кобиляк // Ендокринологія. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 94-101.
10. Стандартизований протокол ультразвукового дослідження органів брюшної порожнини та забрюшинного простору / В.Е. Медведєв, О.Б. Динник, В.И. Яцык [и др.] // Новые медицинские технологии. – 2002. – № 2. – С. 45-48.

УДК: 616.36-008:[616.24-002.5+[616.36-002.2-022.7:578.891]+612.017.1:616-008]

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА КОІНФЕКЦІЮ ВІЛ, ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Р.Г. Процюк, О.А. Голубовська, М.М. Сукач, Г.Ф. Марченко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

У статті представлені дані про порушення функції печінки у коінфікованих ВІЛ, туберкульозом та хронічним гепатитом С залежно від термінів призначення антимікобактеріальної і антиретровірусної терапії. Внаслідок гепатотоксичної дії даних груп препаратів у цієї категорії хворих часто спостерігається клініко-біохімічне загострення запального процесу в печінці. Найвищий ризик загострення спостерігається у хворих, яким антиретровірусна терапія була призначена безпосередньо перед антимікобактеріальною терапією або під час її інтенсивної фази.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, туберкульоз, хронічний гепатит С, антимікобактеріальна та антиретровірусна терапія.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ, ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Р.Г. Процюк, О.А. Голубовская, М.Н. Сукач, А.Ф. Марченко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

В статье представлены данные о нарушении функции печени у коинфицированных ВИЧ, туберкулезом и хроническим гепатитом С в зависимости от сроков назначения антимикобактериальной и антиретровирусной терапии. Вследствии гепатотоксического действия данных групп препаратов у этой категории больных часто наблюдается клиничко-биохимическое обострение воспалительного процесса в печени. Наивысший риск обострения наблюдается у больных, которым антиретровирусная терапия назначена непосредственно перед антимикобактериальной терапией или во время ее интенсивной фазы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический гепатит С, антимикобактериальная и антиретровирусная терапия.

LIVER FUNCTION IN PATIENTS COINFECTED WITH HIV, TUBERCULOSIS AND CHRONIC HEPATITIS C

R.G. Protsiuk, O.A. Golubovska, M.M. Sukach, G.F. Marchenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article presents data on abnormal liver function in patients coinfecting with HIV, tuberculosis and chronic hepatitis C depending on the terms of administration of antimycobacterial and antiretroviral therapy. Due to the hepatotoxicity of these groups of drugs clinical and biochemical exacerbation of the inflammatory process in the liver is frequently observed. The highest risk of exacerbations is observed if antiretroviral therapy is administered before the antimycobacterial therapy or during its intensive phase.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, chronic hepatitis C, antimycobacterial and antiretroviral treatment

Вступ. ВІЛ-інфекція (ВІІ), туберкульоз (ТБ) та хронічні вірусні гепатити (ХВГ) у всьому світі визнані соціально небезпечними та важливими захворюваннями, боротьба з якими ведеться давно [1-3]. В останні десятиліття збільшується число ВІІ-інфікованих пацієнтів та хворих на туберкульоз, причому авторами відзначається наявність у них поєднаної патології у вигляді коінфекції з різними типами ХВГ – з парентеральним шляхом передачі інфекції, що перебігають з різним ступенем клініко-біохімічної активності [4-6].

За останні роки туберкульоз набув особливо високої значущості, оскільки став вважатися опортуністичною інфекцією, що ускладнює перебіг ВІІ-інфекції, особливо на термінальній стадії СНІДу [7]. За даними літератури, 40-65% ВІІ-інфікованих хворіють на активний легеневий та позалегеновий туберкульоз, який займає перше місце серед причин смертності хворих на ВІІ-інфекцію [1,

7]. Лікування ВІІ-асоційованого туберкульозу довготривале, потребує застосування великої кількості протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів, і, незважаючи на безсумнівні успіхи їх застосування, побічні дії цих препаратів обмежують проведення повноцінної хіміотерапії, так як вони є досить токсичними [8, 9]. Особливо часто вони розвиваються при наявності супутніх захворювань, зокрема, печінки, при наявності у пацієнтів хронічного гепатиту С, що супроводжує перебіг коінфекції ВІІ та туберкульозу в 43-51% випадків [4-6, 10, 11].

Мета дослідження – вивчити функціональний стан печінки у хворих на коінфекцію ВІІ/ТБ та хронічний гепатит С (ХГС) на фоні антимікобактеріальної (АМБТ) та антиретровірусної (АРТ) терапії.

Матеріали та методи. У ході дослідження, що проводилося на клінічних базах кафедри інфекційних хвороб

Київської міської клінічної лікарні №5 (КМКЛ №5) та кафедри фтизіатрії та пульмонології Київського міського протитуберкульозного диспансеру №1 (КМ ПТД №1), було обстежено 86 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на туберкульоз та хронічний гепатит С. Серед цих пацієнтів було 25 жінок (29%) та 61 чоловік (71%). Усім пацієнтам проведений комплекс лабораторних досліджень, який включав: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням активності цитолітичних ферментів – аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ); ферментів, які вказують на холестаза та токсичне ураження печінки (лужної фосфатази (ЛФ) та гама-глутамілтранспептидази (ГГТП); рівня білірубину та його фракцій; загального білка, кількості CD4-клітин [6, 10-14]. Діагноз ВІЛ-інфекція був підтверджений виявленням антитіл до ВІЛ за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та методом імуноблоту (ІБ), а також виявленням рибонуклеїнової кислоти (РНК) ВІЛ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Стадія ВІЛ-інфекції визначалася відповідно до критеріїв ВО-ОЗ (2006 р.). Наявність хронічного вірусного гепатиту С була підтверджена за допомогою специфічних методів – виявлення РНК вірусу гепатиту С у крові методом ПЛР та антитіл до вірусу гепатиту С – методом ІФА.

Діагноз туберкульозу легень у хворих встановлювали, враховуючи анамнестичні та клінічні дані, результати інструментальних методів досліджен-

ня (рентгенографії або комп'ютерної томографії органів грудної порожнини), лабораторних досліджень мокротиння на виявлення *M. tuberculosis* (бактеріоскопії мазків та посіву мокротиння на рідкі та тверді середовища). Позалеженеві форми туберкульозу діагностували на підставі клінічної картини, результатів бактеріологічних досліджень, дослідження спинномозкової, плевральної рідини, гістологічного дослідження біоптату лімфатичних вузлів, ультразвукового дослідження (УЗД) та комп'ютерної томографії органів черевної порожнини (КТ ОЧП).

Проводився огляд суміжних спеціалістів – фтизіатра, невролога, отоларинголога, окуліста, хірурга та проводилась специфічна діагностика опортуністичних інфекцій (визначення специфічних IgM та IgG до CMV, EBV, *T.gondii*, маркерів вірусних гепатитів В та С за допомогою ІФА).

Аналіз статистичних даних проводився за допомогою пакета програм Statistica версії 6.0 та Microsoft Excel 2010.

Результати. Серед обстежених хворих 80 (93,0%) у минулому були користувачами ін'єкційних наркотичних речовин, з них 17 (21,3%) пацієнтів на період спостереження продовжували отримувати замісну підтримувальну терапію наркотичної залежності метадоном, інші 63 пацієнти (78,7%) – не вживали наркотичних речовин більше 1 року. 26 (30,2%) пацієнтів перебували в місцях позбавлення волі. Серед 53 (61,6%) хворих на легеневу форму туберкульозу, інфільтративний туберкульоз був у 37 (43,0%) хворих, дисемінований ту-

беркульоз – у 16 (18,6% хворих). Позалеженеві форми туберкульозу були діагностовані у 33 (38,4%) хворих: в 14 (16,3%) хворих – спостерігалось ураження периферичних лімфатичних вузлів, у 7 (8,1%) хворих – внутрішньогрудних та/або внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, у 6 (7,0%) хворих – туберкульоз мозку та мозкових оболонок, у 6 (7,0%) хворих – туберкульозний плеврит.

У 83 (96,5%) хворих була діагностована 4 клінічна стадія ВІЛ-інфекції, а у 3 (3,5%) хворих – 3-я клінічна стадія, причому кількість CD4-клітин становила від 5 до 641 клітин/мкл (в середньому – $199,5 \pm 16,4$ клітин/мкл, при нормі - > 500 клітин/мкл), а навантаження ВІЛ – від 100 тис. до 7,9 млн. копій/мл. Отже, всі хворі мали показання до призначення АРТ. Залежно від термінів призначення АРТ та АМБТ, хворих було поділено на 3 групи. I групу склали 46 хворих, яким спочатку була проведена інтенсивна фаза протитуберкульозного лікування, а АРТ призначено під час підтримуючої фази. До II групи увійшов 21 хворий, якому АРТ було розпочато більше, ніж за 1 рік до виявлення туберкульозу, а отже, і до призначення відповідної АМБТ; III групу склали 19 хво-

рих, яким АРТ була призначена безпосередньо під час інтенсивної фази АМБТ. Групи були співставлені за віком та статтю (табл.1).

Перед початком АМБТ, незалежно від груп спостереження, відмічалися підвищення рівнів АлАТ та АсАТ. При мінімальній біохімічній активності запального процесу в печінковій паренхімі, незначне підвищення рівня показників відмічалось у більшості хворих (77,9%); у 19 (22,1%) пацієнтів спостерігалось значне (у 3-4 рази) підвищення показників АлАТ і АсАТ. Середні значення активності АлАТ та АсАТ становили відповідно – $72,9 \pm 12,5$ та $98,3 \pm 14,7$ Од/л (при нормі АлАТ – до 49 Од/л, АсАТ – до 46 Од/л). Рівень загального білірубіну перед початком АМБТ становив, в середньому, $17,0 \pm 9,9$ мкмоль/л (при нормі 8,5-20,5 мкмоль/л). Гіпербілірубінемія (> 20 мкмоль/л) відмічалася у 12 (14,0%) хворих, що клінічно проявлялась субектеричністю склер.

Після початку АМБТ та АРТ у багатьох пацієнтів спостерігалось клінічне загострення гепатиту, що супроводжувалося появою диспептичних проявів (анорексії, нудоти, блювання, проносу та ін.); абдомінального синдрому; збільшенням печінки, жовтяницею та шкірним свербежем (табл. 2).

Таблиця 1.

Розподіл хворих на коінфекцію ВІЛ, ТБ та ХГС за статтю та віком

Розподіл хворих за статтю та віком		I група (N=46)	II група (N=21)	III група (N=19)
Розподіл за статтю	Чоловіки, абс.ч. (%)	33 (71,7%)	13 (61,9%)	13 (68,4%)
	Жінки, абс.ч. (%)	13 (28,3%)	8 (38,1%)	6 (31,6%)
Середній вік, роки		$36,2 \pm 3,5$	$37,1 \pm 3,4$	$36,0 \pm 3,2$

Таблиця 2.

**Клінічні ознаки загострення ХГС під час АМБТ та АРТ
у хворих на ко-інфекцію ВІЛ, ТБ та ХГС**

Клінічні симптоми та синдроми	І група (N=46)		ІІ група (N=21)		ІІІ група (N=19)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Диспептичний синдром	17	37,0	6	28,6	10	52,6
Болі в правому підребер'ї	6	13,0	3	14,3	8	42,1
Жовтяниця	8	17,4	2	9,5	5	26,3
Гепатомегалія	24	52,2	10	47,6	11	57,9
Шкірний свербіж	6	13,0	2	9,5	5	26,3

Найменша ефективність та переносимість лікування спостерігалася у хворих, яким АРТ була призначена безпосередньо перед АМБТ або під час її інтенсивної фази, що можна пояснити поєднаним гепатотоксичним впливом антиретровірусних та протитуберкульозних препаратів та розвитком синдрому відновлення імунної відповіді внаслідок АРТ. Вищенаведені клінічні симптоми та синдроми у хворих ІІІ групи спостерігалися частіше, ніж у хворих І та ІІ груп. Значної

різниці між частотою виникнення загострень гепатиту у хворих І та ІІ груп виявлено не було.

Лабораторні ознаки загострення гепатиту також частіше спостерігалися у хворих ІІІ групи (табл.3).

Так, підвищення активності АлаТ більше ніж в 2 рази, відмічалася у 8-ми пацієнтів (42,1%) ІІІ групи, на відміну від хворих І та ІІ груп (відповідно – 15,2% та 23,9%). Більше, ніж у половини хворих ІІІ групи, спостерігалася гіпербілірубінемія (із середнім

Таблиця 3.

**Частота змін біохімічних показників функціонального стану печінки
у хворих на коінфекцію ВІЛ, ТБ та ХГС
залежно від термінів призначення АМБТ та АРТ**

Показники біохімічного аналізу крові		І група (N=46)		ІІ група (N=21)		ІІІ група (N=19)	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
АлаТ, до 49 Од/л	0-49	21	45,7	4	19,0	3	15,8
	50-119	18	39,1	12	57,1	8	42,1
	>120	7	15,2	5	23,9	8	42,1
АсАТ, до 46 Од /л	0-46	12	26,1	4	19,0	3	15,8
	47-119	22	47,8	12	57,1	9	47,4
	>120	12	26,1	5	23,8	7	36,8
Гіпербілірубінемія (рівень загального білірубину > 20 мкмоль/л)		14	30,4	7	33,3	10	52,6
Лужна фосфатаза >120 МО/л		12	26,1	5	23,8	9	47,4

Частота виявлення змін при УЗД ОЧП у хворих на ко-інфекцію ВІЛ, ТБ та ХГС залежно від термінів призначення АМБТ та АРТ

Зміни, виявлені при УЗД ОЧП	I група (N=46)		II група (N=21)		III група (N=19)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Гепатомегалія	27	58,7	11	52,4	13	68,4
Спленомегалія	20	43,5	10	47,6	9	47,3
Розширення внутрішньопечінкових жовчних проток	9	19,6	5	23,8	9	47,3*
Розширення ворітної вени	8	17,4	8	38,1	4	21,1
Збільшені лімфатичні вузли у воротах печінки	12	26,1	6	28,6	6	31,6

значенням рівня загального білірубіну – $54,2 \pm 14,9$ мкмоль/л), а також підвищення активності лужної фосфатази – у 47,4% проти 26,1% та 23,8% хворих I та II груп.

Привертають увагу зміни, виявлені на УЗД ОЧП: у більшості хворих, незалежно від групи спостереження, проявлялися гепатоспленомегалія (передньо-задній розмір (ПЗР) правої доли в середньому – $154,8 \pm 11,2$ мм, S_{\max} селезінки – $77,1 \pm 8,7$) та збільшені лімфатичні вузли у воротах печінки. Достовірно частіше у хворих III групи спостерігалось розширення внутрішньопечінкових проток, що може свідчити про токсичне ураження печінки (табл. 4).

Висновки. У ВІЛ – інфікованих хворих на туберкульоз, у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С,

призначення протитуберкульозних препаратів часто призводить до підвищення біохімічної активності гепатиту та погіршення клініко-лабораторних показників. Найвищий ризик загострення спостерігається серед хворих, яким АРТ призначено безпосередньо перед початком АМБТ або під час її інтенсивної фази, що можна пояснити розвитком синдрому відновлення імунної системи та гепатотоксичним впливом як протитуберкульозних так і антиретровірусних засобів. У даній категорії пацієнтів частіше з'являються клінічні (жовтяниця, больовий та диспептичний синдроми, шкірний свербіж) та біохімічні (гіпербілірубінемія, підвищення активності АлАТ, АсАТ та ЛФ) ознаки загострення гепатиту, що потребують корекції під час АМБТ та АРТ.

Література

1. Петренко В.І. Сучасний погляд на проблему поєданої інфекції: туберкульоз, ВІЛ/СНІД, гепатити В і С // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012.- №. – С.
2. Бычков Е.Н. Особенности течения хронических вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Саратов, 2003.

3. Супрун Т.Ю., Нечаев В.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М., Ле Тхань Тоан, Пантелеева О.В., Чхинджерия И.Г. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекций у больных туберкулезом // Вестн. С.-Петербур. гос. мед. акад. - 2006. - N 2. - С. 125-128.
4. Мамедова Е.С. Сучасний погляд на перебіг та лікування ко-інфекції ВІЛ і ВГС // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2014.- № 1. - С.35-37.
5. Нечаев В.В. Вирусные гепатиты и туберкулез: проблемы, перспективы изучения и профилактики [Текст] / В.В.Нечаев, Т.В.Соломай, М.И.Михайлов // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2003. - №1-2. - С.164-167.
6. Barlett J.G. 2005-6 Guide to Medical Care of Patients With HIV-Infection. - 12th Ed. - Philadelphia, 2005. Sulkowski M.S. // J. Hepatol. - 2008. - Vol. 48. - P. 353-367.
7. Процюк Р. Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД//Укр.пульмонолог.журнал. - 2007.- №4. - С. 9-13.
8. Муромцева А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика поражений печени у больных туберкулезом легких: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 2005.
9. Голобородько Н.В., Ключарева А.А., Петрович И.В. и др. Поражения печени у ВИЧ инфицированных пациентов. Пособие для практических врачей.— Минск, 2004.— 50 с.
10. Гепатит С як загальномедична проблема / Гураль А.А., Сергеева В.Ф., Марієвський В. Ф., Шагінян В.Р. // Матеріали VII з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби – загальномедична проблема». – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2006. – С. 463-464.
11. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. Hepatology 2002; 36 (suppl. 1): S65-73.
12. Фоменкова Н.В. Клиническая и лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции в сочетании с различными формами туберкулеза: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 2004.
13. Лупашко Ю., Берлиба Е., Думбрава В.Т. Биохимические и иммунологические особенности течения ассоциированных гепатитов // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. - 2004. - № 1. - С. 83.
14. Шкурба А. В., Голубовская О.А. Актуальные вопросы лабораторной диагностики гепатита С // Лабораторная диагностика. - 2007. - № 10. - С. 10-22.
15. O'donohue J, Ng C, Catnach S, Farrant P, Williams R. Diagnostic value of Doppler assessment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease // Eur J Gastroenterol Hepatol.- 2004.-№ 16.- P. 147-155.
16. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C // Hepatology. 2004. V. 39. N 4. P. 1147-1171.

ДО СЛАВНОГО ЮВІЛЕЮ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО МИХАЙЛА АНТОНОВИЧА АНДРЕЙЧИНА



22 лютого цього року виповнилося 75 років видатному вченому, президенту Асоціації інфекціоністів України, члену-кореспонденту НАМН України, заслуженому діячу науки і техніки України, доктору медичних наук, професору Андрейчину Михайлу Антоновичу.

Михайло Антонович народився у 1940 році у с. Веселівка, Тербовлянського району Тернопільської області. Після закінчення середньої школи вступив на навчання в Тернопільський медичний інститут, який закінчив із відзнакою у 1963 році. Служив у Радянській армії на посаді начальника медпункту полку.

Основними етапами професійної діяльності М.А. Андрейчина у подальшому були: праця лікарем-терапевтом Бережанської ЦРЛ (1965-66) та навчання у клінічній ординатурі (1966-69); з 1969 року посьогодні працює на кафедрі інфекційних хвороб ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, де пройшов шлях від посади асистента до завідувача кафедри.

У 1970 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Деякі показники неспецифічної реактивності організму при інфекційному гепатиті», а в 1980 році – докторську дисертацію, присвячену проблемі патогенезу і клініки вірусного гепатиту та холециститу.

За ці роки М.А. Андрейчин став видатним вченим у галузі інфекційної патології та гепатології. Діапазон наукових розробок та відомих досягнень видатного, талановитого вченого є надзвичайно широким та різноманітним; охоплює найактуальніші проблеми діагностики, клініки, патогенезу, лікування численних інфекційних захворювань. Зокрема, він вперше описав цілу низку раніше невідомих клінічних проявів таких інфекційних захворювань як герпес, трихінельоз. Розробив термографічну семіотику гострих респіраторних вірусних інфекцій, харчових токсикоінфекцій, шигельозу, лептоспірозу, оперізувального герпесу. Поглибив знання про механізм лікувальної дії різних видів ентеросорбентів, антиоксидантів, гепатопротекторів, імуностимуляторів, обґрунтував доцільність їх поєданого застосування при гострих кишкових інфекціях, що полегшує перебіг захворювань і скорочує термін лікування.

Особливе значення для сучасної медицини мають наукові розробки, які стосуються гепатології. Це нові дані про механізми хронізації вірусних гепатитів, розвитку фіброзу печінки, позапечінкових проявів гепатитів В і С, перебігу гепатиту В у вагітних жінок та особливостей антенатальної, перинатальної та

постнатальної передачі вірусів гепатиту В і С. Вперше в Україні М.А. Андрейчин почав застосовувати рекомбінантну інтерферонотерапію та створив нові підходи для ефективного лікування хронічних гепатитів.

М.А. Андрейчин автор близько 900 наукових праць, у тому числі багатьох популярних монографій та підручників, отримав численні патенти.

За наукові досягнення Михайло Антонович має багато нагород, зокрема, почесну медаль Фонду миру, срібну медаль ВДНГ, почесну медаль А. Річинського «За значний внесок у духовність України», Ярослава Мудрого АН вищої школи України, орден Архистратига Михаїла, медаль Агапіта Печерського Асоціації інфекціоністів України «За внесок у боротьбу з інфекційними хворобами». Отримав Всеукраїнську премію ім. С. Подолинського, премію Національної Академії медичних наук України, премію імені братів Лепких; нагороджений почесними грамотами Верховної Ради України, Кабінету Міністрів України і Міністерства охорони здоров'я.

Завдяки ініціативі Михайла Антоновича у 1998 році була створена Асоціація інфекціоністів України, яку він очолює й сьогодні. Наукові конференції та з'їзди, які проводить Асоціація, вносять величезний внесок в удосконалення інфекційної служби нашої країни.

Видатний вчений і чудовий лікар М.А. Андрейчин здобув вагомий авторитет та повагу колег наукової спільноти.

***Щиро бажаємо ювілярові міцного здоров'я та довголіття,
подальших творчих успіхів і нових видатних наукових досягнень***

*Редакція журналу "Гепатологія"
Колективи кафедр інфекційних хвороб,
дитячих інфекційних хвороб, мікробіології, епідеміології
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького,
Обласної клінічної інфекційної лікарні*