

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

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

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

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

ГЕПАТОЛОГІЯ GERATOLOGIA

№ 4 (38), 2017

*Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах даних:
РИНЦ (Российский индекс цитирования), Index Copernicus*

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

Львів – 2017
Lviv – 2017

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)
О.А. Голубовська (Київ)
Р.Ю. Грицко (Львів)
А.М. Задорожний (зав. редакцією, Львів)
Б.С. Зіменковський (Львів)
О.М. Зінчук (Львів)
В.Ф. Марієвський (Київ)
Г.А. Мартинюк (Рівне)
Л.В. Мороз (Вінниця)
М.К. Мамедов (Баку, Азербайджанська Республіка)
Є.В. Нікітін (Одеса)
Є.Я. Склярів (Львів)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

Рекомендовано до видання Вченою радою
ЛНМУ імені Данила Галицького
(Протокол № 9-ВР від 20.12.2017 р.)
Здано на складання 22.12.2017.
Підписано до друку 26.12.2017.
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
13 липня 2015 р. № 747 журнал «Гепато-
логія» включено до переліку фахових ви-
дань України, в яких можуть публікува-
тися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів докто-
ра і кандидата наук у галузі медицини.

Засновник 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

Друк:

ФОП С. А. Прокопович
e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

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. H(G)erasun

EDITORIAL BOARD

V.I. Vdovychenko (Lviv)
Zh.I. Vozianova (Kyiv)
O.B. Vorozhbyt (executive secretary, Lviv)
O.A. Holubovska (Kyiv)
R.Yu. Hrytsko (Lviv)
A.M. Zadorozhnyi (Director of editorial office, Lviv)
B.S. Zimenkovskiy (Lviv)
O.M. Zinchuk (Lviv)
V.F. Marievskiy (Kyiv)
H.A. Martynjuk (Rivne)
L.V. Moroz (Vinnytsya)
M.K. Mamedov (Baku, Azerbaijan Republic)
Ye. V. Nikitin (Odessa)
Ye.Ya. Sklyarov (Lviv)

EDITORIAL COUNCIL

M.A. Andreichyn (Ternopil)
I.A. Bobrova (Kyiv)
K.I. Bodnya (Kharkiv)
N.O. Vynograd (Lviv)
B.M. Dykyi (Ivano-Frankivsk)
H.M. Dubynska (Poltava)
T.N. Lopatkina (Moscow, Russia)
Yu.I. Mazur (Lviv)
V.P. Malyi (Kharkiv)
M.I. Myhailov (Moscow, Russia)
M.S. Reheda (Lviv)
S.I. Tkachuk (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 13.07.2015 № 747 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

Print:

Physical Enterprise S.A. Prokopovytch
e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

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

І.А. Зайцев, В.В. Потій, В.Т. Кірієнко

Возможные стратегии реализации программы ВОЗ по элиминации гепатита С в Украине к 2030 году 6

Оригінальні дослідження

М.М. Кондро, Д.О. Воєйкова, Л.І. Степанова

Вплив мультипробіотика на склад білків гепатоцитів за умов глутамат-індукованого ожиріння 14

М.В. Матвісів

Вертикальна передача вірусів гепатиту В та С у вагітних жінок інфікованих ВІЛ 21

М.Д. Чемич, А.Г. Лішневська

Зміни рівнів антимитохондріальних антитіл у хворих на хронічний вірусний гепатит С у процесі лікування та їх взаємозв'язок з клініко-лабораторними та епідеміологічними даними 29

О.С. Хухліна, А.А. Антонів

Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з хронічною хворобою нирок I-III стадії 37

О.Б. Ворожбит

Поширеність та ступінь вираженості втоми у хворих на хронічний гепатит С та їх значення для вчасної діагностики 48

Конференції

О.М. Зінчук, Н.О. Іванченко

Всеукраїнська науково-практична конференція і пленум Всеукраїнської асоціації інфекціоністів 56

CONTENTS

Actual problem

I.A. Zaytsev, V.V. Potii, V.T. Kirienko

Possible strategies for implementation of the who program on the elimination of hepatitis C in Ukraine by 2030 6

Original researches

M.M. Kondro, D.O. Voieikova, L.I. Stepanova

Multiprobiotic influence on protein composition of hepatocytes under conditions of glutamate-induced obesity 14

M.V. Matvisiv

Vertical transmission of hepatitis B and C viruses in hiv-infected pregnant women 21

M.D. Chemych, A.G. Lishnevskya

Changes of antimitochondrial antibody levels in patients with chronic hepatitis C during treatment and their association with clinical-laboratory and epidemiological data 29

O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv

Clinical course of non-alcoholic steatohepatitis in comorbidity with chronic kidney disease of I-III stages 37

O.B. Vorozhbyt

Prevalence and degree of fatigue expression in patients with chronic hepatitis C (CHC) and its importance for early diagnostics 48

Conference

O.M. Zinchuk, N.O. Ivanchenko

Ukrainian scientific and practical conference and plenary session of Ukrainian association of infectionists 56

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

ВОЗМОЖНЫЕ СТРАТЕГИИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ВОЗ ПО ЭЛИМИНАЦИИ ГЕПАТИТА С В УКРАИНЕ К 2030 ГОДУ

И.А. Зайцев¹, В.В. Потий², В.Т. Кириенко¹

Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца, г. Киев, Украина
Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

Зв'язок з авторами: Зайцев Ігор Андрійович, професор кафедри інфекційних хвороб національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; тел. +38 (050) 534928; E-mail: igor.a.zaytsev@gmail.com

В статье представлена динамика популяции инфицированных вирусным гепатитом С с 2000 г. по 2030 год при естественном течении и под влиянием разных вариантов ПВТ. Был использован метод моделирования, позволяющий оценить изменение численности инфицированной популяции, прогрессирование болезни, летальность, связанную с конечными стадиями болезни печени.

МОЖЛИВІ СТРАТЕГІЇ РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОГРАМИ ВООЗ З ЕЛІМІНАЦІЇ ГЕПАТИТУ С В УКРАЇНІ ДО 2030 РОКУ

І.А. Зайцев, В.В. Потій, В.Т. Кірієнко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м Київ, Україна
Донецький національний медичний університет, м Лиман, Україна

У статті представлена динаміка популяції інфікованих вірусним гепатитом С з 2000 р. по 2030 рік при природному перебігу і під впливом різних варіантів ПВТ. Був використаний метод моделювання, що дозволяє оцінити зміну чисельності інфікованої популяції; прогресію захворювання; летальність, пов'язану з кінцевими стадіями захворювання печінки. Представлені можливі стратегії реалізації програми ВООЗ з елімінації гепатиту С в Україні до 2030 року.

Ключові слова: вірусний гепатит С, популяція інфікованих, прогресія захворювання, летальність, стратегії терапії.

POSSIBLE STRATEGIES FOR IMPLEMENTATION OF THE WHO PROGRAM ON THE ELIMINATION OF HEPATITIS C IN UKRAINE BY 2030

I.A. Zaytsev, V.V. Potii, V.T. Kirienko

National medical university named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine
Donetsk national medical university, Liman, Ukraine

Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) is a leading indicator for liver disease. Morbidity and mortality attributable to chronic HCV infection are increasing as the infected population ages. New treatment options are becoming available, and there is a need to characterize the epidemiology and disease burden of HCV. Model has been used to forecast the progression of liver disease and to estimate the total burden and changes in HCV sequelae over time with the natural history and under the influence of treatment. Model was developed to quantify and characterize the viremic population, as well as the number of new infections and HCV related deaths from 2000 to 2030. Possible strategies for the implementation of the WHO program should be presented for the elimination of hepatitis C in Ukraine by 2030. Increasing levels of diagnosis and treatment, in combination with improved treatment efficacy, were critical for achieving substantial reductions in disease burden. In Ukraine, the number of annually treated population had to increase several fold to achieve the largest reductions in HCV-related morbidity and mortality. To achieve the goals of the WHO elimination program, it is necessary to treat at least 50% of the population with hepatitis C in Ukraine. This suggests that increased capacity for screening and treatment will be critical for Ukraine.

Key words: viral hepatitis C, infected population, progression of the disease, mortality, therapy strategy.

Украина присоединилась к предложенной в 2015 году ВОЗ программе элиминации вирусных гепатитов [1], целевыми показателями которой являются снижение числа новых случаев заболевания на 30% к 2020 году и на 90% к 2030 году, и снижение смертности от конечных стадий заболевания печени, соответственно на 10% и 65%.

Цель настоящего исследования: разработать модель естественного течения гепатита С в Украине, охватывающей интервал с 2000 по 2030 г., и поиск стратегий противовирусной

терапии (ПВТ), позволяющих добиться поставленных в программе ВОЗ целей.

Материалы и методы исследования.

В исследование были включены 713 пациентов с хроническим гепатитом С, у которых активность и стадия заболевания были определены при помощи неинвазивных тестов FibroTest (8), FibroTest/ActiTest (396), FibroMax (309) с 2011 по 2014 год включительно. Все пациенты были разделены по полу и возрасту на возрастные группы

с 5-летним интервалом: от 0 до 4 лет, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85 и более лет. Распространенность различных генотипов вируса получены вследствие анализа репрезентативной выборки из 667 пациентов. Число новых случаев ХГС полагали равным 80% от числа зарегистрированных случаев ОГС [2, 3]. Т.к. на одну желтушную форму ОГС приходится от 6 до 8 случаев, протекающих без желтухи [4], общее число больных ОГС считали равным зарегистрированной заболеваемости умноженной на 7. Поскольку данные о заболеваемости ОГС имеются только за период с 2003 по 2014 год [4], а наша модель охватывает больший временной промежуток, заболеваемость до 2003 и после 2014 года рассчитывали на основании регрессионного уравнения, полученного путем нелинейного регрессионного анализа зависимости реальной заболеваемости ОГС от года наблюдения:

$$Z = \exp(121,796 - 0,0603 \times x),$$

где Z – заболеваемость ОГС,
 x – год наблюдения.

Ввиду отсутствия каких-либо данных, позволяющих оценить динамику прогрессии фиброза у больных гепатитом С в Украине, они были заимствованы нами из работы Н. Razavi с соавт. [5]. Частота декомпенсации ЦП в нашей модели составила 7,2% в год, а смертность от ЦП-34,3% от числа больных с декомпенсированным ЦП [6].

Результаты и их обсуждение.

Исходными данными для построения модели были: численность популяции больных гепатитом С в Украине (около 1,5 млн. человек на начало 2000 года [7, 8]). Зависимая от возраста выраженность фиброза составила: 23,5%, 21%, 24%, 13% и 18,5% для F0-F4, соответственно; распространенность среди них различных генотипов вируса была следующей: 1-й генотип – 51,3 %, 2/3-й – 48,4 %, 4-й – 0,3 % [9].

Поскольку данная модель включает всю популяцию больных гепатитом С в Украине, увеличение числа больных возможно только за счет новых случаев инфицирования ранее здоровых людей острым гепатитом С (ОГС) (рис. 1). Уменьшение же популяции возможно вследствие смерти от причин, не связанных с гепатитом (достижение возраста старше 85 лет), а также от декомпенсации цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Согласно построенной модели, при естественном течении заболевания с 2000 по 2030 год число больных с начальными стадиями фиброза будет уменьшаться, а с тяжелым фиброзом и ЦП – увеличиваться. Соответственно, будет расти число больных с декомпенсированным ЦП и ГЦК, а также летальность, связанная с конечными стадиями заболевания печени (рис. 2).

Согласно нашим прогнозам, к 2030 г. число больных гепатитом С в Украине, по сравнению с 2016 г. (год начала выполнения элиминационной программы ВОЗ), должно уменьшиться на 389086 человек: от деком-

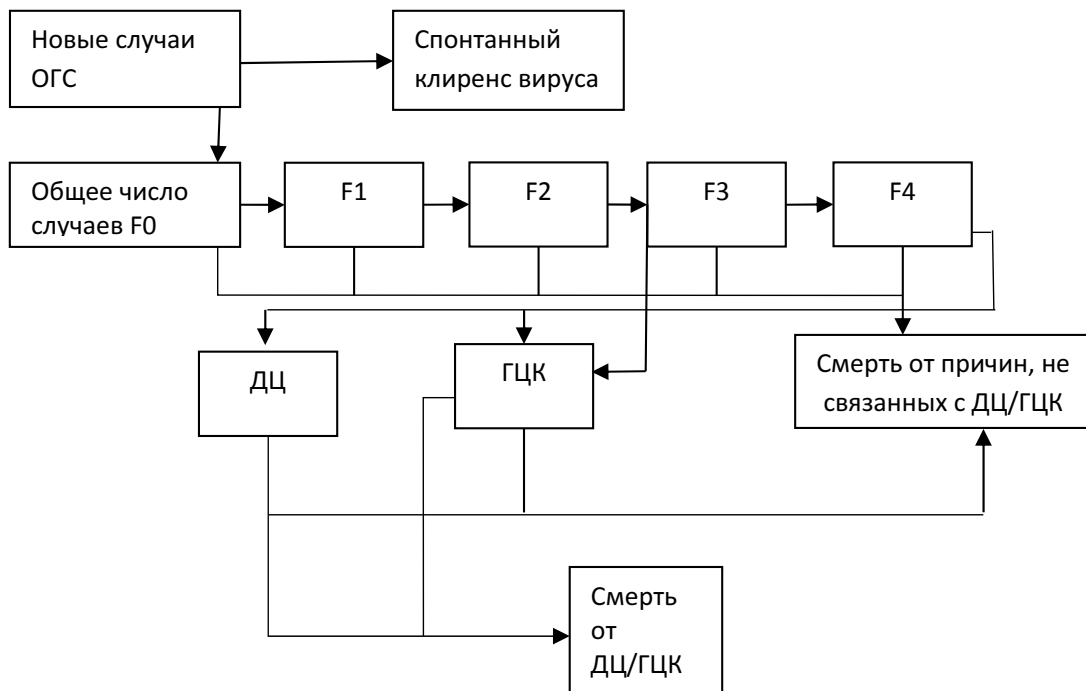


Рисунок 1. Модель естественного течения заболевания для всей популяции больных хроническим гепатитом С (ХГС) в Украине.

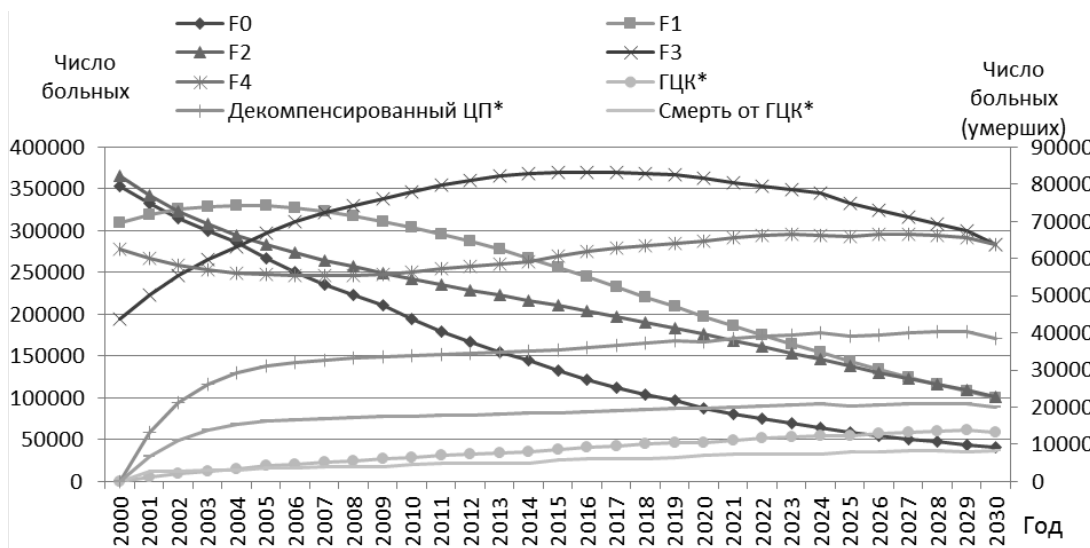


Рисунок 2. Динамика популяции больных ХГС в Украине при естественном течении заболевания с 2000 по 2030 год с учетом новых случаев заболевания (* -данные проецируются на правую ось).

пенсированного ЦП и ГЦК умрут 382167 больных, от причин, не связанных с гепатитом – 37664. За это время популяции пополнится 30745 новыми случаями хронического гепатита. При этом удельный вес больных с F3/F4 вырастет с 50% в 2015 г. до 66% к 2030 г. Кроме того, к 2030 г. популяция больных «постареет»: 82% всех летальных исходов будет приходиться на пациентов старше 60 лет, в то время как в начале 2000-х эта цифра составляла только 38%.

Таким образом, приведенные данные со всей очевидностью свидетельствуют о необходимости противодействовать естественному течению заболевания и делают актуальной проблему реализации элиминационной программы ВОЗ в Украине. Если последняя будет выполнена, снижение летальности на 65% за период 2016-2030 г. будет равнозначно сохранению жизни более 100 тыс. па-

циентов. В противном случае от гепатита С погибнет 542701 человек (рис. 3).

Единственным возможным путем снижения летальности от гепатита С является ПВТ достаточно большого числа больных. Украина относится к числу стран с ограниченными ресурсами и очевидно, что за время выполнения элиминационной программы пролечить 1,5 млн. человек не удастся. В связи с этим мы задались вопросом: какое минимальное число больных должно быть пролечено, чтобы были достигнуты цели элиминационной программы?

При моделировании влияния ПВТ на популяцию больных ХГС мы исходили из следующих первоначальных предположений (Стратегия №1): а) лечение будут получать только больные с тяжелым фиброзом/ЦП в пропорции 50% на 50%; б) ежегодное число больных, которые получают лечение с 2016-2030 будет одинаковым; в) лечение бу-

Таблица 1

Оценка эффективности возможных стратегий лечения больных гепатитом С в Украине

Показатель	Естественное течение	Стратегия		
		№1	№2	№3
Число пролеченных больных	0	630 000		
Число излеченных	0	582750	591767	581000
Число умерших больных от декомпенсированного ЦП и ГЦК	382167	239369	317655	256968
Число больных с прогрессией заболевания из F2 в F3/4	383514	383514	267330	273855
Популяция больных в 2030 году	861838	441445	347065	425897
Из них F0/F1/F2/F3/F4/ ДЦ/ГЦК (%)	5/12/12/ 33/33/4/1	9/23/23/ 28/13/3/1	2/4/5/39/ 42/2/6	9/23/17/ 35/12/3/1
Из них декомпенсированным ЦП/ГЦК (абс.)	38463/13275	12573/ 5748	25586/ 9591	12573/ 6126
Число сохраненных жизней	-	142798	64512	125199

дет проводиться только препаратами прямого действия (ППД) (эффективность лечения больных с ЦП в модели будет составлять – 90%, без ЦП – 95%).

Моделирование показало, что в рамках Стратегии №1 для снижения летальности на 65% к 2030 году необходимо предоставить лечение 630 тыс. больных с F3/F4, что составит 49,2% от общей численности популяции больных гепатитом С в Украине в 2015 году. При этом число умерших за период с 2016 по 2030 год уменьшится на 142798 человек по сравнению с естественным течением заболевания (Табл. 1).

Однако, несмотря на формальное достижение целей элиминационной программы к концу 2030 года в Украине останется 441445 больных гепатитом С, а у 383514 пациентов с F0-2 произойдет прогрессия заболевания в F3-4, поскольку эти пациенты не будут получать лечение. Очевидно, последнее обстоятельство является самым крупным недостатком Стратегии №1.

Исходя из этого, мы рассмотрели другие стратегии лечения, которые были бы лишены недостатков Стратегии №1, и, одновременно, позволяли бы достичь целей программы ВОЗ. При этом затраты на лечение увеличиваться не должны, т.е. общее число пролеченных больных будет тем же (42 тыс. человек ежегодно).

Если назначать лечение безотносительно стадии фиброза (по 8400 тыс. человек с каждой стадией заболевания в год) (Стратегия №2) число излечившихся увеличится на 9 тыс. (за счет большей эффективности лечения больных без ЦП, по сравнению с ЦП), а число пациентов с прогрессией заболевания из F0-2 в F3-4 сократится более чем на 116 тыс. Однако, в связи с тем, что число больных с F3/F4, получивших лечение, уменьшится, по сравнению со Стратегией №1, летальность от декомпенсированного ЦП и ГЦК возрастет на 32,7% (Табл. 1). Таким образом, резкое увеличение летальности нивелиру-

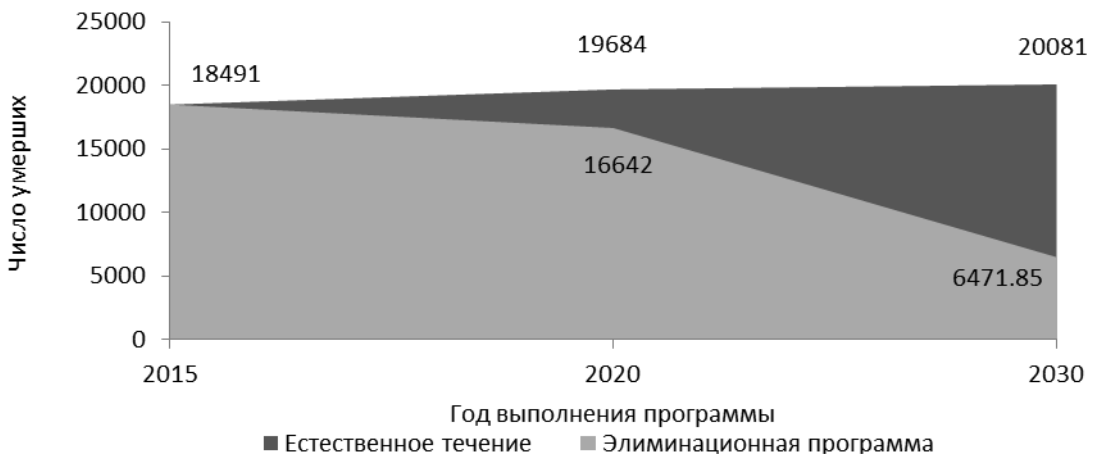


Рисунок 3. Динамика числа умерших от ХГС в Украине за 2015-2030 гг. при естественном течении заболевания и в случае выполнения элиминационной программы ВОЗ.

ет достоинства Стратегии № 2 и, кроме всего, не позволяет достичь целей элиминационной программы ВОЗ.

В связи с этим, стало очевидно, что любая альтернативная программа лечения будет проигрышной, по сравнению со Стратегией №1, т.к. уменьшение числа больных с F3/F4, получающих лечение, неизбежно будет вести к увеличению летальности. Поэтому, при сохранении затрат на терапию на прежнем уровне, можно говорить только о компромиссных вариантах стратегии. Часть средств, которые ранее (Стратегия №1) шли на лечение больных с F3/F4, будет направлена для лечения больных с F0-F2, чтобы снизить частоту прогрессии заболевания из F0-F2 в F3/F4.

Путем перебора различных вариантов мы вначале отказались от стратегий, в которых предполагалась возможность лечения больных с F0, а затем и с F1, т.к. при этом невозможно было достичь целей элиминационной программы, а летальность была выше, чем при реализации Стратегии №1 (эти данные в статье не приводятся).

Включение же в программу терапии больных с умеренным фиброзом (F2) может быть полезным (Стратегия №3). При этом распределение средств на лечение по годам и степени фиброза должно различаться. В первые 7 лет выполнения элиминационной программы (с 2016 по 2022 гг.) число больных, получающих лечение, должно соотноситься со стадией фиброза F2:F3:F4 как 2:1:2. Т.е. акцент будет сделан на предупреждении летальности (лечение больных

ЦП (F4)) и уменьшении прогрессии заболевания из F2 в F3. В последние 7 лет выполнения программы (с 2024 по 2030 гг.) соотношение больных с F2:F3:F4, получающих лечение, должно поменяться на 1:5:15, что, главным образом, будет способствовать снижению летальности. Поскольку за первые 7 лет число больных с F2 сократится за счет их интенсивной терапии и не будет далее увеличиваться из-за низкой заболеваемости хроническим гепатитом С в Украине, снижение числа больных с F2, получающих ПВТ в последние 7 лет выполнения программы, не приведет к существенному увеличению больных, у которых произойдет прогрессия заболевания из F0-1 через F2 в F3-4 (Табл. 1).

В результате реализации Стратегии №3, число умерших больных будет на 60687 человек меньше, чем при Стратегии №2, хотя и на 17599 больше, чем при Стратегии №1. К 2030 году удельный вес больных ЦП в популяции будет таким же низким, как и при выполнении Стратегии №1 (12%), что на 30% меньше, чем при Стратегии №2. То же можно сказать и об абсолютном числе больных с декомпенсированным ЦП: по 12573 человека при выполнении Стратегий №1 и №3, и на 13013 больше – в случае Стратегии №2. Выполнение Стратегии №3 предупредит прогрессию заболевания из F0-2 в F3-4 у 109659 человек, что лишь на 6525 больше, чем при Стратегии №2. Выполнение Стратегии №3 позволит добиться цели элиминационной программы ВОЗ: число летальных ис-

ходов к 2020 году должно сократиться на 7,1% (целевой показатель – 10%), а к 2030 – на 64,5% (целевой показатель – 65%).

Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что для достижения цели элиминационной программы ВОЗ необходимо пролечить не менее чем 50% популяции больных ХГС в Украине. Лечение пациентов исключительно с тяжелым фиброзом и ЦП позволяет достигнуть цели программы, однако не препятствует прогрессии заболевания у 29,9% больных от численности инфицированной популяции на 2015 год.

Лечение больных безотносительно стадии фиброза не позволяет достичь целей элиминационной программы и резко увеличивает число летальных исходов, связанных с конечными стадиями заболевания печени. Достигнуть целей элиминационной программы, уменьшив при этом число больных с прогрессией фиброза из F0-2 в F3/F4 на 28,6%, можно путем включения в программу терапии пациентов с умеренным фиброзом. Соотношения пролеченных больных с фиброзом F2:F3:F4 в первые 7 лет выполнения программы должно быть 2:1:2, а в последние 7 лет 1:5:15.

Література

1. Глобальная стратегия сектора охраны здоровья по вирусным гепатитам на 2016- 2021.
2. Stephen L. Chen, Timothy R. Morgan. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int. J. Med. Sci.* 2006, 3, 47-52
3. Mohammed N. Al-Quaiz, Tariq A. Madani. The natural history of hepatitis C virus infection. *Saudi Med J* 2003; Vol. 24 Supplement 2: S67-S70.
4. Сергеева Т.А., Шагинян В.Р., Рубан О.М. Парентеральні вірусні гепатити в Україні: вирішене питання або проблема, що загострюється?//Наука і практика- 2014.- №2 (3).- С. 78-88.
5. H. Razavi, I. Waked, C. Sarrazinetal. Thepresentandfuture disease burden of hepatitis C virus(HCV) infection with today's treatment paradigm. *J of Viral Hepatitis*, 2014, 21, (Suppl. 1), 34–59
6. K. M. Fleming, G. P. Aitha, T. R. Card, J. West. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1343–1350.
7. Сергеева Т.А. Характеристика епідемічного процесу гепатитів В і С в Україні в сучасних умовах і система епідеміологічного нагляду: автореф. дис. докт. мед. наук / Т.А. Сергеева. –К., 2008. – 30 с.
8. <http://www.mortality.org>
9. Зайцев И.А., Потий В.В., Заплотная А.А., Демкович О.О. Естественное течение вирусного гепатита С в Донецкой области //Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология (493) 2014, с. 13-15.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВПЛИВ МУЛЬТИПРОБІОТИКА НА СКЛАД БІЛКІВ ГЕПАТОЦИТІВ ЗА УМОВ ГЛУТАМАТ-ІНДУКОВАНОГО ОЖИРІННЯ

М.М. Кондро¹, Д.О. Воейкова², Л.І. Степанова²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Зв'язок з авторами: Кондро Маряна МIRONІВНА, доцент кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
тел. +38 0677144090; E-mail: marianakondro@gmail.com

Охарактеризовано низько-, середньо- та високомолекулярні фракції гепатоцитарних білків за умов розвитку глютамаат-індукованого ожиріння та корекції мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» концентрований. Білкові фракції були розділені за допомогою диск-електрофорезу за методом Laemmli у градієнті ПААГ з додецилсульфатом натрію. За умов глютамаат-індукованого ожиріння пул білків гепатоциту змінюється, а саме – зменшується вміст високомолекулярних білків на фоні підвищення вмісту низькомолекулярних. Характер змін у пулі гепатоцитарних білків узгоджується з раніше встановленими даними про зміни вмісту білків у гепатоцитах під впливом висококалорійної дієти багатой жири і вуглеводи. За умов корекції мультипробіотиком було відмічено схожі зміни у пулі білків гепатоциту, але у порівнянні з глютамаат-індукованим ожирінням вміст низькомолекулярних білків був нижчим.

Ключові слова: глютамаат-індуковане ожиріння, білкові фракції, гепатоцити.

ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИПРОБИОТИКА НА СОСТАВ БЕЛКОВ ГЕПАТОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ГЛУТАМАТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОЖИРЕНИЯ

М.М. Кондро¹, Д.А. Воейкова², Л.И. Степанова²

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

²Киевский национальный университет имени Тараса Шевченка, Киев, Украина

Охарактеризованы низко-, средне- и высокомолекулярные фракции гепатоцитарных белков в условиях развития глютамаат-индуцированного ожирения и коррекции мультипробіотиком. Белковые фракции были разделены с помощью диск-электрофореза по методу Laemmli в градиенте ПААГ с додецилсульфатом натрия. В

умовлях глутамат-індуцированого ожирення пул белков гепатоцита мєняєтьсє, а іменнє – умєньшєтьсє сєдєржєннє висєкомєкулєярнєх белков нє фонє пєвышєннєє сєдєржєннєє нєзкомєкулєярнєх. Харєктер ізмєнєннєх в пулє гепатоцитарнєх белков сєглєсуетьсє с рєнєє устанєвлєннєми дєннєми об ізмєнєннєх сєдєржєннєє белков в гепатоцитах пєд влнєннєм висєкокалєрнєє днєтє (ВКД) богєтєє жирєми і углєводєми. В умєвнєх коррєкцнє мультнєпрєбнєотнєком бєлєє отмєчєннє сєхєжє ізмєнєннєє в пулє белков гепатоцита, нє пє сєрєвнєннєм с глутамєт-індуцированнєм ожирєннєм сєдєржєннєє нєзкомєкулєярнєх белков бєлєє нєжє.

Ключєвєє слєвє: глутамєт-індуцированнєє ожирєннє, белковєє фрєкцнєє, гепатоцнєтєє.

MULTIPROBIOTIC INFLUENCE ON PROTEIN COMPOSITION OF HEPATOCYTES UNDER CONDITIONS OF GLUTAMATE-INDUCED OBESITY

M.M. Kondro¹, D.O. Voieikova², L.I. Stepanova²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Taras Shevchenko National university of Kyiv, Ukraine

We have characterized low-, medium- and high-molecular protein fractions of hepatocytes under conditions of glutamate-induced obesity development and correction of multiprobiotic. Protein fractions were separated by electrophoresis using a 10 % Laemmli SDS-PAGE sodium dodecyl sulfate. Protein hepatocytes change in glutamate-induced obesity: high-molecular proteins decrease, and low-molecular proteins increase. Changes in hepatocyte proteins are consistent with previously established changes in protein content of hepatocytes under the influence of high-calorie diet (HCD) rich in fats and carbohydrates. We have noticed similar changes in protein of hepatocytes due to correction with multiprobiotic, but compared with glutamate-induced obesity, low proteins were lower.

Key words: glutamate-induced obesity, protein fractions, hepatocytes.

Вступ. Ожиріння є одним з глобальних захворювань сучасної цивілізації через значне поширення факторів, які його спричиняють, так і кількості хворих у світі [1]. «Вестернізація» харчування, хаотичний режим прийому їжі, обмеження фізичної активності та широке використання у продуктах харчових добавок, таких

як L-глутамат натрію (ГН), які впливають на обмін речовин, призводять до розвитку «пандемій» аліментарного або дієтіндукованого ожиріння [2]. В умовах ожиріння абдомінального типу збільшення маси вісцерального жиру призводить до надходження в кровоносне русло і далі у печінку надлишкової кількості вільних жир-

них кислот, які викликають ряд порушень вуглеводного і жирового обміну. Серед них найбільш небезпечними є розвиток інсулінорезистентності і стеатогепатозу, які негативно впливають на функціонування печінки, як найбільш метаболічно активного органа [3]. Паралельний розвиток запальних процесів та окисного стресу веде до посилення патологічних процесів, які пов'язані з кількісними і якісними змінами пулу білків [4]. Було показано, що розвиток діет-індукованого ожиріння та стеатогепатозу впливає на склад та розподіл білків у цитоплазмі гепатоцитів змінюючи їх розподіл. Це вказує на те, що визначення змін у пулі гепатоцитарних білків може слугувати додатковим маркером ступеня ліпідної інфільтрації та стеатогепатозу [5]. Проте дані щодо змін у пулі білків гепатоцитів за умов розвитку глутамат-індукованого ожиріння відсутні.

Не менш важливою проблемою сьогодення є пошук препаратів, які впливають на різні ланки патогенезу асоційованого з ожирінням стеатогепатозу. Проте, мало уваги приділяється пошуку засобів профілактики ожиріння. В сучасній науковій літературі велика кількість робіт підтверджує позитивний вплив пробіотиків на організм людини. Питання про ефект пробіотиків на метаболізм жиру і ожиріння активно дискутується в науковій літературі. Було висунуте припущення, що кишкова мікробіота як фактор оточуючого середовища включена в контроль маси тіла і гомеостаз енергії [6, 7, 8, 9, 10].

При аналізі бактеріального генома (мікробіома) у мишей з генетично-детермінованим ожирінням, виявлено різке зниження в кишечнику частки бактерій з групи Bacteroidetes в порівнянні із звичайними мишами, тоді як частка бактерій з групи Firmicutes навпаки підвищена [8]. Схожі зміни були виявлені й у людей: при обстеженні пацієнтів з ожирінням виявлено, що в їх кишечнику менше Bacteroidetes і більше Firmicutes в порівнянні з контрольною групою худих людей. Потім пацієнтам була запропонована низькокалорійна дієта з обмеженням жирів або вуглеводів, а дослідники протягом року стежили за змінами їх кишкової флори. Виявилось, що дієта призводить до значного зниження кількості Firmicutes і зростанню кількості Bacteroidetes, причому ці зміни корелювали зі ступенем зниження маси тіла [8]. Деякі роботи стосуються позитивного ефекту використання пробіотиків в умовах експериментального ожиріння [11]. Раніше нами було показано, що періодичне введення щурям з 1-го місяця життя мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» концентрований, запобігало розвитку стеатогепатозу та ожиріння, викликаних введенням L-глутамату натрію (ГН) в ранньому неонатальному періоді [12].

Саме тому, метою роботи стало визначення вмісту білків гомогенату гепатоциту у щурів з глутамат-індукованим ожирінням та за умов корекції мультипробіотиком.

Матеріали і методи. Експерименти проведені з дотриманням міжна-

родних рекомендацій, затверджених Європейською конвенцією, щодо медико-біологічних досліджень з використанням лабораторних тварин та загальним етичним принципам роботи з тваринами, затверджених Першим національним конгресом з біоетики України (вересень 2001). Протокол затверджений етичним комітетом Київського національного університету (протокол № 318/2013). Щурів утримували в контрольованих умовах віварію при температурі $22 \pm 3^\circ \text{C}$, постійному режимі освітлення (12 годин – світла, 12 годин – темнота) і відносній вологості ($60 \pm 5\%$). Тварини одержували стандартний корм «Purina rodent chow» (жир – 20,6%, білок – 32,4%, вуглеводи – 47%) і воду *ad libitum*.

Дослідження проведені на 30 білих нелінійних щурах самцях, народжених від декількох самок з різницею в 1-3 дні. Новонароджені щурята рандомізовано були поділені на 3 групи по 10 тварин в кожній. Перша група слугувала контролем: їм на 2, 4, 6, 8 і 10 дні після народження підшкірно вводили фізіологічний розчин у дозі 8 мкл/г. Щурам другої і третьої груп на 2, 4, 6, 8 і 10 дні після народження підшкірно вводили L-глутамат натрію (ГН) у дозі 4 мг/кг, розчиненого у фізіологічному розчині [13]. Об'єм введеного розчину ГН складав 8 мкл/г ваги щурят. Починаючи з 1 місяця від дня народження та упродовж наступних трьох місяців щурам першої (контрольної) і другої (після неонатального введення ГН) груп перорально вводили воду з розрахунку 0,25 мл/100 г. Щурам третьої групи (після неонатального введен-

ня ГН), починаючи з 1 місяця від дня народження та упродовж наступних трьох місяців, перорально вводили мультипробіотик «Симбітер ацидофільний» концентрований (Науково-виробнича компанія «О.Д. Пролісок») в дозі 140 мг/кг, розчиненого у фізіологічному розчині, об'єм якого складав 0,25 мл/100 г.

Основною відмінністю мультипробіотиків групи «Симбітер», до якої входить «Симбітер ацидофільний» концентрований, від інших пробіотичних препаратів є те, що він являє собою живу біомасу симбіозу 14 штамів біфідобактерій, лактобацил, лактококів та пропіоновокислих бактерій. В 10 мл кожного препарату міститься не менше 10^9 живих клітин, які, як відомо, вирізняються полікомпонентністю, широким спектром видів біологічної активності, біоплівковою формою організації і мутуалістичними міжпопуляційними відношеннями [14].

Для отримання морфологічно та функціонально інтактних клітин печінки була використана модифікована нами методика неферментативного отримання гомогенату гепатоцитів за Петренко А.Ю. і співав. [15].

Аналіз складу білків гепатоцитів здійснювали з використанням методу диск-електрофорезу за методом Laemmli у 10% ПААГ з додецилсульфатом натрію (ДДС-Na) [16].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики, згідно яким одержані дані перевірялись на нормальність розподілу за Шапіро-Вілка. Так як резуль-

тати були нормально розподілені, для статистичної обробки був використаний t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок.

Результати та їх обговорення:

У щурів контрольної групи білки гомогенату гепатоцитів за молекулярною масою розділились на 13 фракцій, що узгоджується з літературними даними про кількісний розподіл білків цитозолу у гепатоцитах щурів [17]. За загальноприйнятим поділом білків на групи за молекулярною масою, ми поділили фракції відповідно до молекулярної маси (м.м.) на високомолекулярні (100-235 кДа), середньомолекулярні (65-96 і 30-59 кДа) та низькомолекулярні (5-29 кДа) для всіх досліджуваних груп. У контрольній групі вміст білків з м.м. 100-235 кДа складав $53,46 \pm 2,67$ % від усього пулу білків, з м.м. 65-96 кДа – $15,18 \pm 0,76$ %, з м.м. 30-59 кДа – $25,92 \pm 1,29$ % і з м.м. 5-29 кДа – $5,42 \pm 0,27$ %.

У групі щурів, яким в ранньому неонатальному періоді, вводили ГН, кількість фракцій, на які розділилися гепатоцитарні білки зросла до 17. При цьому відносний вміст високомолекулярних білків м.м. 100-235 кДа і білків

із середньою молекулярною масою 65-96 кДа зменшився у 2,9 разів ($p < 0,05$) та у 8,2 рази ($p < 0,05$), відповідно, у порівнянні з контролем. Це супроводжувалось значним зростанням відносного вмісту низькомолекулярних білків, а саме з молекулярною масою 5-29 кДа – у 4,4 рази ($p < 0,05$) та білків з молекулярною масою 30-59 кДа – у 2,2 рази ($p < 0,05$) порівняно з контролем (табл. 1). Спостерігалась поява білків з м.м. 113, 118, 135, 141, 147 і 175 кДа, яких не було в контролі.

У щурів, яким в ранньому неонатальному періоді вводили ГН та упродовж 3 місяців (1-4 місяці життя) періодично вводили мультипробіотик «Симбітер ацидофільний» концентрований, білки гомогенату гепатоцитів за молекулярною масою розділились на 13 фракцій, що супроводжувалось перерозподілом відносного вмісту білків за молекулярною масою. Відносний вміст високомолекулярних білків з м.м. 100-235 кДа зріс у 1,7 рази ($p < 0,01$), а відносний вміст середньомолекулярних білків з м.м. 65-96 кДа зріс у 6,5 разів ($p < 0,001$) у порівнянні з щурами, яким в ранньому неонатальному віці вводили ГН, а потім – фізіологічний розчин.

Таблиця 1

Розподіл білків за молекулярною масою в гепатоцитах щурів самців

Групи	Контроль, %% n=10	Глутамат натрію+фізіологічний розчин, %% n=10	Глутамат натрію+Симбітер, %% n=10
100-235 кДа	$53,46 \pm 2,67$	$18,28 \pm 0,91^*$	$30,33 \pm 0,52^{*}/\#\#$
65-96 кДа	$15,18 \pm 0,76$	$1,85 \pm 0,09^*$	$11,98 \pm 0,09^*/\#\#\#$
30-59 кДа	$25,92 \pm 1,29$	$57,93 \pm 2,89^*$	$43,45 \pm 1,19^*/\#$
5-29 кДа	$5,42 \pm 0,27$	$23,88 \pm 1,19^*$	$14,24 \pm 3,19^{**}/\#\#\#$

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - у порівнянні з контрольною групою;

- $p < 0,05$ - у порівнянні з групою щурів із глутамат-індукованим стеатогепатозом.

По відношенню до контрольної групи щурів відносний вміст високомолекулярних і середньомолекулярних білків залишався зниженим у 1,8 ($p < 0,05$) та 1,3 ($p < 0,05$) рази, відповідно.

У щурів, яким в ранньому неонатальному періоді вводили ГН та упродовж 3 місяців (1-4 місяці життя) періодично вводили мультипробіотик «Симбітер ацидофільний» концентрований, вміст середньомолекулярних білків м.м. 30-59 кДа і низькомолекулярних м.м. 5-29 кДа зменшувались у порівнянні зі щурами, яким в ранньому неонатальному віці вводили ГН, а потім – фізіологічний розчин, у 1,3 ($p < 0,05$) та в 1,7 ($p < 0,05$) рази, відповідно, залишаючись збільшеними у порівнянні з контролем у 1,7 ($p < 0,05$) та 2,6 ($p < 0,01$) рази.

Отримані результати щодо змін пулу білків гепатоцитів узгоджуються з попередньо отриманими даними про пул білків у гепатоцитах щурів за умов утримання на висококалорійній дієті (ВКД), з високим вмістом як жирів, так і вуглеводів [5]. Схоже зменшення вмісту високомолекулярних білків, поряд із значним підвищенням фракції низькомолекулярних білків спостерігалось на 12 тижні утримання на змінній дієті. Подальше утримання на ВКД зберігало тенденцію до змін, які ми спостерігаємо при моделюванні ожиріння введенням ГН. Лі-

тературні дані вказують на зв'язок між змінами у пулі білків гепатоцитів і розвитком асоційованого зі стеатозом ожирінням за умов утримання на ВКД різних типів. Саме тому, ми припускаємо, що встановлені нами зміни вмісту білків гепатоцитів відбуваються через розвиток стеатозу, який супроводжує глутамат-індуковане ожиріння [12].

Наші попередні дані вказують, що застосування мультипробіотика знижує кількість ліпідних включень у цитоплазмі гепатоцитів, пригнічує розвиток запальних і апоптичних явищ у печінці щурів за періодичного введення та зменшує ступінь накопичення ліпідів клітинами печінки [12], що веде до позитивного впливу мультипробіотика на вміст білків у гепатоцитах у порівнянні з групою, де розвивався стеатогепатоз під впливом ГН.

Висновки. Виявлено, що за умов глутамат-індукованого ожиріння, що супроводжується стеатогепатозом, пул білків гепатоцитів змінюється, а саме: зменшується вміст високомолекулярних білків на фоні підвищення вмісту низькомолекулярних. За умов корекції мультипробіотиком були відмічені схожі зміни у пулі білків гепатоцитів, але у порівнянні з глутамат-індукованим ожирінням вміст низькомолекулярних білків був нижчим, а високомолекулярних – вищим.

Література

1. Pereira-Lancha L.O. Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models / L.O. Pereira-Lancha, P.L. Campos-Ferraz, A.H. Lancha // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targeted and Therapy*. – 2015. – Vol. 5. – P. 75-87.
2. Day C.P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? // *Gut*. – 2002. – Vol. 50. – P. 585-588.

3. Gusdon A.M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and therapeutics from a mitochondria – centric perspective / A.M. Gusdon, K. Song, S. Qu // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2014. – Vol. 1 – P. 1–20.
4. Kirpich I. Integrated hepatic transcriptome and proteome analysis of mice with high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease / I. Kirpich, L. Gobejishvili, M. Homme et al. // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. – 2011. – Vol. 22 (1). – P. 1–19.
5. Kondro M. Metabolic profile and morpho-functional state of the liver in rats with glutamate-induced obesity / M. Kondro, G. Mykhalchyshyn, P. Bodnar, N. Kobylak, T. Falalyeyeva // *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 26(4). – P. 379–381.
6. Backhed F. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage / F. Backhed, H. Ding, T. Wang, L.V. Hooper, G.Y. Koh et al. // *Proc. Natl. Acad. Scin.* – 2004. – U S A. – Vol. 101. – P. 15718–15723.
7. Backhed F. Host-bacterial mutualism in the human intestine / F. Backhed, R.E. Ley, J.L. Sonnenburg, D.A. Peterson, J.I. Gordon // *Science*. – 2005. – Vol. 307. – P. 1915–1920.
8. Ley R. E. Obesity alters gut microbial ecology / R. E. Ley, F. Backhed, P. Turnbaugh, C.A. Lozupone, R.D. Knight et al. // *Proc. Natl. Acad. Scin.* – U S A. – 2005. – Vol. 102. – P. 11070–11075.
9. Turnbaugh P.J. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome / P.J. Turnbaugh, F. Backhed, L. Fulton, J.I. Gordon // *Cell. Host. Microbe*. – 2008. – Vol. 3. – P. 213–223.
10. Turnbaugh P.J. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahowald, V. Magrini, E.R. Mardis et al. // *Nature*. – 2006. – Vol. 444 – P. 1027–1031.
11. Borhers A.T. Probiotics and immunity / A. T. Borhers, C. Selmi, F. J. Meyers et al. // *J. Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 44. – P. 26–46.
12. Savcheniuk O. Short-term periodic consumption of multiprobiotic from childhood improves insulin sensitivity, prevents development of non-alcoholic fatty liver disease and adiposity in adult rats with glutamate-induced obesity / O. Savcheniuk, N. Kobylak, M. Kondro, O. Virchenko, T. Falalyeyeva, T. Beregova // *BMC Complementary and Alternative Medicine Research*. – 2014. – Vol. 14. – P. 247. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-247>
13. Sanabria E.R. Deficit in hippocampal long-term potentiation in monosodium glutamate-treated rats / E.R. Sanabria, M.F. Pereira, M.S. Dolnikoff, I.S. Andrade, A.T. Ferreira, E.A. Cavalheiro, M.J. Fernandes // *Brain. Res. Bull.* – 2002. – Vol. 59. – P. 47–51.
14. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Дымент Г.С. Интегральная роль микрофлоры в физиологии человека. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. – 169 с.
15. Петренко А.Ю. Выделение гепатоцитов крыс не ферментативным методом: детоксикационная и дыхательная активности / А. Ю. Петренко, А. Н. Сукач, А. Д. Росляков // *Биохимия*. – 1991. – Т. 56, № 9. – С. 1647 – 1650.
16. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage / U.K. Laemmli // *Nature*. – 1970. – P. 680–685.
17. Fountoulakis M. Proteomic analysis of the rat liver / M. Fountoulakis, L. Suter // *Journal of Chromatography B*. – 2002. – Vol. 782. – P. 197–218.
18. Воейкова Д.О. Аналіз вмісту білкових фракцій гепатоцитів за умов моделювання дієт-індукованого стеатогепатозу у щурів / Д.О. Воейкова, М.М. Кондро, О.М. Савчук, Л.І. Остапченко // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2016. – №4 (133). – С. 73–76.

ВЕРТИКАЛЬНА ПЕРЕДАЧА ВІРУСІВ ГЕПАТИТУ В ТА С У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІНФІКОВАНИХ ВІЛ

М.В. Матвісів

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Зв'язок з авторами: Матвісів Мар'яна Василівна, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб, ІФНМУ

тел. +38 050-61-148-61; E-mail: maranammv@gmail.com

Робота присвячена вивченню частоти та факторів вертикальної трансмісії вірусів гепатиту В (ВГВ) і С (ВГС) від ВІЛ-інфікованої матері до дитини. Вроджений ГВ діагностовано у 4,5%, а ГС – у 9,1% новонароджених дітей не інфікованих ВІЛ. У однієї дитини (1,5%) від матері з хронічним ГС на тлі ВІЛ-інфекції верифіковано ВІЛ-позитивний статус.

Ключові слова: HBV-інфекція, HCV-інфекція, ко-ВІЛ-інфекція, вертикальна трансмісія.

ВЕРТИКАЛЬНАЯ ПЕРЕДАЧА ВИРУСОВ ГЕПАТИТА В И С У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ

М.В. Матвисив

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина

Работа посвящена изучению частоты и факторов вертикальной трансмиссии вирусов гепатита В (ВГВ) и С (ВГС) от ВИЧ-инфицированной матери к ребенку. Врожденный ГВ диагностирован у 4,5%, а ГС – в 9,1% новорожденных детей не инфицированных ВИЧ. У одного ребенка (1,5%) от матери с хроническим ГС на фоне ВИЧ-инфекции верифицирован ВИЧ-статус.

Ключевые слова: HBV-инфекция, HCV-инфекция, ко-ВИЧ-инфекция, вертикальная трансмиссия.

VERTICAL TRANSMISSION OF HEPATITIS B AND C VIRUSES IN HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN

M.V. Matvisiv

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

The work is devoted to the study of frequency and factors of vertical transmission of hepatitis B (HBV) and C (HCV) viruses from HIV-infected mother to child. Congenital HB has been diagnosed in 4.5%, and HC – in 9.1% of newborns who are not infected with HIV. HIV-positive status has been verified in one child (1.5%) born to a mother with chronic hepatitis C and HIV-co-infection.

Key words: HBV-infection, HCV-infection, HIV-co-infection, vertical transmission.

Вступ. У зв'язку зі швидким зростанням кількості ВІЛ-інфікованих вагітних жінок в умовах епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні особливо актуальною є проблема вертикальної передачі гепатитів В і С. За статистичними даними спостерігається тенденція до зростання кількості вагітних жінок, які інфіковані ВІЛ та парентеральними гепатотропними вірусами, зокрема ВГВ і ВГС, а тому збільшується ризик їх вертикальної передачі [1, 2].

У світі серед осіб з позитивним ВІЛ-статусом на 1000 вагітностей реєструється 1-2 випадки гострого гепатиту В і 5-15 випадків хронічного ГВ (ХГВ) та 5-8 випадків хронічного ГС (ХГС) [3, 4]. В Україні частота виявлення маркерів ВГВ та ВГС серед ВІЛ-інфікованих вагітних становить 35,3% та 45,8% відповідно [5].

Вищевказані показники слід вважати приблизними, оскільки достовірні статистичні дані щодо рівня захворюваності на ХГВ та ХГС серед

вагітних на сьогоднішній день знаходяться в стадії накопичення.

Гепатит В, С і ВІЛ-інфекція мають подібну епідеміологічну характеристику, однаковий механізм і шляхи передачі збудників, фактори, що сприяють їх поширенню. До одночасного інфікування HBV, HCV і ВІЛ призводить штучний парентеральний шлях зараження при ін'єкційному введенні наркотичних середників. Тому у споживачів ін'єкційних наркотиків часто діагностують вірусні гепатити поєднаної етіології і ко-інфекцію з ВІЛ, тобто ГВ+ВІЛ, ГС+ВІЛ чи ГВ+ГС+ВІЛ [3, 5-7]. Така асоціація інфекцій серед жінок репродуктивного віку призводить до зростання ризику перинатального інфікування плода та новонародженого, що створює загрозу для здоров'я майбутнього покоління.

Враховуючи високу активність епідпроцесу, як при ГВ, ГС так і при ВІЛ-інфекції з високим інфікуванням в групах ризику, надзвичайно важли-

вим є вивчення факторів ризику внутрішньоутробного інфікування плода (ВУІ) у жінок з даними ко-інфекціями.

Перинатальне інфікування HBV до введення імунізації становило за даними різних авторів від 10% до 90% залежно від рівня вірусного навантаження (ВН) у матері, а ризик передачі HCV від матері до дитини набагато нижчий – 3,5-7,5% [8-10]. У ВІЛ-позитивних вагітних відзначається більш висока частота вертикальної передачі HBV і HCV – 15,2-23,5% і 14,8-40% відповідно [3, 4, 7].

В Україні частота перинатального ГВ у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, становить 6,6%, а ГС – 2,4% [5], а в останні роки передача ГС зросла до 14,2-42,8% [1, 2].

Факторами, які підвищують ризик передачі вірусів ГВ і ГС від матері до дитини є: високий ступінь вірусемії ($VN \geq 10^6$ коп/мл); розвиток гострого гепатиту в III триместрі вагітності; ко-інфекція ГВ+ВІЛ, ГС+ВІЛ, ГВ+ГС+ВІЛ, а також відсутність повноцінної хіміо-профілактики ВІЛ-інфекції під час вагітності та при пологах; передчасний розрив плодового міхура; розрив плодових шляхів під час пологів; тривалість безводного проміжку більше 6 годин; TORCH-інфекції у вагітної; передчасне відшарування плаценти; шкідливі звички матері, зокрема вживання ін'єкційних наркотиків і куріння; зловживання алкоголем, що підвищує проникливість фетоплацентарного бар'єру (ФПБ); інвазивні втручання під час пологів [2, 4, 7, 9-11].

На сьогоднішній день недостатньо відпрацьована тактика ведення і лікування ВІЛ-інфікованих вагітних з ко-

інфекціями ГВ, ГС та ГВ+ГС, їх пологорозрішення. Комплексне обстеження та лікування таких жінок з метою збереження їх репродуктивної функції і народження здорових дітей є невідкладною задачею охорони здоров'я.

Тестування ВІЛ-інфікованих вагітних на HBsAg і анти-HCV є обов'язковим при становленні на облік з приводу вагітності та в III триместрі вагітності і регламентується наказом № 655 від 02.07.2016 р. Слід враховувати, що у жінок з ВІЛ-позитивним статусом при вмісті СД4 Т-лімфоцитів ≤ 350 інформативність серологічних маркерів HBV- і HCV-інфекції знижується. Тому, за їх відсутності при первинному обстеженні в таких жінок, з метою верифікації діагнозу та моніторингу за перебігом вказаних інфекцій необхідно визначити геном вірусу методом ПЛР [6].

Жінкам з ВІЛ-позитивним статусом, незалежно від ступеня ВН і рівня СД4 Т-лімфоцитів, при встановленні вагітності призначається високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) за схемою зидовудин + ламівудин+лопінавір/ритонавір для профілактики передачі ВІЛ-інфекції новонародженим. Якщо ВААРТ розпочато до вагітності, то її прийом продовжують під час вагітності із заміною препаратів тератогенної дії. Аналогічно призначають ВААРТ і жінкам з ГВ/ГС та ВІЛ [6]. Доведено, що своєчасно призначена ВААРТ вагітним з ХГС+ВІЛ, знижує рівень вірусемії як ВГС, так і ВІЛ, оскільки тривалий її прийом зменшує ВІЛ-асоційовану імуносупресію і опосередковано знижує активність ГС, внаслідок чого зменшу-

ється ризик вертикальної трансмісії асоційованих інфекцій [2-4, 6, 7].

Згідно наказу метод розродження жінок з ХГВ+ВІЛ залежить від акушерської ситуації та супресії ВІЛ – при рівні <50 коп/мл дозволяють пологи природним шляхом, а при вищих рівнях ВН ВІЛ проводять елективний кесарський розтин. При ко-інфекції ХГС+ВІЛ незалежно від рівня ВН ВІЛ пологи здійснюють шляхом планового кесарського розтину, за виключенням випадків, коли ВН ВГС перед пологами не визначається. Даний метод розродження зменшує ризик вертикальної передачі як ВГС так і ВІЛ [6].

ВІЛ-інфекція передається від матері до дитини через грудне молоко, тому жінкам ко-інфікованим парентеральними гепатитами та ВІЛ, рекомендовано штучне вигодовування немовлят [6].

Діти, народжені ВІЛ-інфікованими матерями з ХГВ/ХГС, знаходяться на обліку і спостерігаються в центрі СНІДу до 18-місячного віку. Визначення провірусної ДНК ВІЛ проводять в перші 48 годин після народження та у віці 1-2 та 3-4 місяці методом ПЛР. Згідно діючого протоколу, дітей з підозрою на вроджений ГВ чи ГС, обстежують методом ПЛР у віці 2 та 12 місяців життя, а у 18 місяців визначають антитіла методом ІФА [6].

Мета роботи – вивчити частоту вертикальної трансмісії ВГВ і ВГС від ВІЛ-інфікованої матері до дитини та проаналізувати фактори її ризику з метою профілактики внутрішньотробного інфікування плода і новонародженого.

Матеріали та методи дослідження.

Аналізували перебіг та наслідки вагітності у 66 (34,4%) жінок з хронічними ГВ, ГС і ГВ+ГС, відбір яких проводили шляхом обстеження 192 вагітних з позитивним ВІЛ статусом, які знаходилися на обліку в Івано-Франківському обласному центрі по профілактиці ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом. Визначали серологічні маркери ГВ (HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG) та ГС (анти-HCV сумарні) при встановленні на облік з приводу вагітності та в III триместрі. Осіб з виявленими серологічними маркерами обстежували методом ПЛР для визначення ВН в II та III триместрах вагітності. Здійснювали моніторинг активності запального процесу в печінці за показниками вмісту АлАТ, АсАТ, рівня білірубину і його фракцій в сироватці крові та тимолової проби в кожному триместрі вагітності. У всіх пацієнток аналізували материнські, акушерські та плодові фактори ризику вертикальної трансмісії вірусів: ступінь активності й стадію перебігу хвороби, висоту ВН, термін вагітності, стан плода і плаценти за результатами УЗД-моніторингу, стан дитини при народженні. На основі результатів обстеження визначали ризик інфікування плода, тактику ведення вагітних.

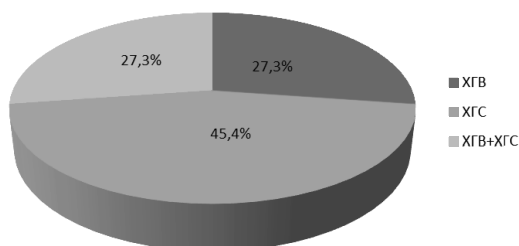
Дітей обстежували на HBsAg при народженні, а в 1 місяць, 6 та за необхідності в 12 місяців життя – на ВГВ та ВГС методом ПЛР. При потребі у 18 місяців визначали антитіла до ВГВ та ВГС методом ІФА. При позитивних результатах ПЛР визначали в сироватці крові показники АлАТ, АсАТ, білірубину і його фракцій та тимолової проби.

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед ВІЛ-інфікованих вагітних найчастіше діагностували хронічний ГС 30 (45,4%), рідше ГВ – 18 (27,3%) та мікст-ГВ+ГС – 18 (27,3%) жінок (рис. 1).

Рисунок 1.

Частота хронічних гепатитів у вагітних жінок з ВІЛ-позитивним статусом



В I стадії ВІЛ-інфекції було 27 (40,9%) вагітних жінок, в II – 30 (45,5%), в III – 3 (4,5%), в IV – 6 (9,1%) (табл. 1).

Серед жінок з ХГВ, ХГС, ХГВ+ХГС і ВІЛ-позитивним статусом, незалежно від стадії ВІЛ-інфекції та ВН ВГВ і ВГС, частіше спостерігали відсутність цитолізу – 48 (72,7%) і тільки у 18 (27,3%) він був мінімальним.

Із 66 ВІЛ-інфікованих вагітних 12 (18,2%) жінок до вагітності розпочали

курс ВААРТ з приводу ВІЛ-інфекції з використанням ламівудину (ЗТС), який застосовується і при ХГВ. Отримували ВААРТ 24 (36,3%) жінки з 16-22 тижня гестації, а 18 (27,3%) – після 25 тижня у зв'язку з пізнім взяттям на облік з приводу вагітності. Не отримали ВААРТ 12 (18,2%) вагітних, оскільки їх ВІЛ-статус верифіковано в пологах.

Противірусну терапію (ПВТ) пегінтроном та ребетолом з приводу ХГС отримали 6 (20,0%) пацієнток до вагітності, на яку не дали стійкої вірусологічної відповіді (СВВ).

У 9 (13,6%) жінок народилися новонароджені, інфіковані НВВ – 3 (4,5%) і НСВ – 6 (9,1%), у яких не відбулася трансплацентарна передача ВІЛ.

Вроджену НВВ-інфекцію діагностовано в 1 дитини (якісна ПЛР позитивна в 1 місяць та 12 місяців життя з мінімальною активністю запального процесу в печінці), народженої в 38 тижнів гестації шляхом кесарського розтину з масою тіла 3050 г, за шкалою Апгар 8/9 балів від матері з ХГВ+ХГС і I стадією ВІЛ-інфекції, яка отримувала ВААРТ з 26 тижня вагітності, мала високе ВН НВВ – $5,6 \times 10^6$ коп/мл, низьке ВН НСВ – $1,4 \times 10^3$ коп/мл, ВН ВІЛ – $8,7 \times 10^3$ коп/мл і мінімальний ступінь активності за-

Таблиця 1.

Стадії ВІЛ-інфекції у вагітних жінок з гепатитами

Вагітні жінки, n=66	Стадія ВІЛ-інфекції							
	I		II		III		IV	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ХГВ	3	4,5	12	18,2	-	-	3	4,5
ХГС	12	18,2	15	22,8	-	-	3	4,5
ХГВ+ХГС	12	18,2	3	4,5	3	4,5	-	-
Всього	27	40,9	30	45,5	3	4,5	6	9,1

пального процесу в печінці в III триместрі гестації. Вагітність перебігала із загрозою раннього викидня, явищами хронічної плацентарної недостатності (ХПН), помірним багатоводдям, ознаками ВУІ плода за даними УЗД.

Ще 2 дітей з вродженим ГВ народили жінки з II стадією ВІЛ-інфекції, одна з яких мала мікст-інфекцію ХГВ+ХГС і зловживала алкоголем. У кожній жінки визначали високе ВН НВВ ($>10^5$ коп/мл), низьке ВН НСВ ($<10^3$ коп/мл) при відсутності цитолізу та ВН ВІЛ – 10^{3-4} коп/мл. Вагітність у них перебігала з явищами ХПН, помірним багатоводдям, ознаками ВУІ та ЗВУР плода за даними УЗД. Пологи проводили шляхом кесарського розтину. Схему ВААРТ вагітні розпочали з 22 та 25 тижня гестації.

Вроджену НСВ-інфекцію діагностовано в 1 дитини (ПЛР позитивна в 6 та 12 місяців життя, ВН НСВ – $5,12 \times 10^6$ коп/мл з мінімальною активністю запального процесу в печінці) з масою тіла при народженні 2470 г, за шкалою Апгар 7 балів від матері-споживача ін'єкційних наркотиків в IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції з цирозом печінки змішаного ґенезу, як наслідок ХГС і токсичного алкогольного, клас А за Чайлд-П'ю. Вагітність перебігала зі загрозою раннього та пізнього викидня, гестозом в I половині вагітності, явищами ХПН, анемією в II і III триместрах, помірним багатоводдям, ВН ВІЛ – 125 коп/мл, високим ВН НСВ – $4,5 \times 10^7$ коп/мл і мінімальною активністю запального процесу в печінці в III триместрі. Пологи відбулися шляхом кесарського розтину на 34 тижні гестації внаслідок передчасно-

го відшарування плаценти. До вагітності пацієнтка отримала ПВТ з приводу ГС, на яку не дала СБВ. Прийом ВААРТ з приводу ВІЛ-інфекції жінка розпочала ще до настання вагітності, ліки приймала нерегулярно.

Вроджений ГС діагностовано у другій дитини (якісна ПЛР позитивна в 1 та 6 місяців життя при відсутності запального процесу в печінці), яка народилася природним шляхом на 32-33 тижні гестації внаслідок передчасного відшарування плаценти, з масою тіла 1600 г, за шкалою Апгар 6/7 балів від матері-споживача ін'єкційних наркотиків з ХГВ+ХГС в III клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Вагітність перебігала на фоні прийому метадонової терапії, із загрозою раннього та пізнього викидня, явищами ХПН, анемією, ВН ВІЛ – 393 коп/мл, ВН НСВ – $3,5 \times 10^7$ коп/мл, ВН НВВ – $3,2 \times 10^3$ коп/мл, мінімальною активністю гепатиту в III триместрі вагітності. З приводу ХГС до вагітності жінка ПВТ не отримувала, а ВААРТ розпочала з 22 тижня гестації, приймала нерегулярно.

Діагностовано вроджений ГС ще у 4 дітей, яких народили 3 жінки з II стадією ВІЛ-інфекції, асоційованої з ХГС. та 1 з III стадією ВІЛ-інфекції з ХГВ+ХГС. Споживачами ін'єкційних наркотиків були 2 жінки, 1 зловживала алкоголем. У кожній в III триместрі визначали високе ВН НСВ ($>10^5$ коп/мл) при мінімальному ступені цитолізу та ВН ВІЛ – 10^{2-3} коп/мл. У всіх вагітність перебігала з явищами ХПН, анемією, помірним багатоводдям, ознаками ВУІ плода за даними УЗД. Пологи шляхом кесарського розтину проводили у 3 жінок, а 1 на-

родила природним шляхом у зв'язку із поступленням в II періоді пологів.

Мимовільні викидні спостерігали у 3 (4,5%) вагітних. В 1 жінки з II стадією ВІЛ-інфекції (ВН ВІЛ – $4,3 \times 10^4$ коп/мл) і ХГВ, який характеризувався високим ВН НВВ – $5,6 \times 10^6$ коп/мл без синдрому цитолізу, викидень відбувся в 12 тижнів гестації. Ще у двох – з II та IV стадією ВІЛ-інфекції та ХГС з високим ВН ВІЛ та ГС і мінімальними показниками цитолізу відбулися викидні в 5 та 10 тижнів гестації відповідно. З приводу ВІЛ-інфекції 2 жінки ВААРТ не отримували, а одна приймала з порушенням, зловживала алкоголем.

Перинаціальну смерть немовлят зафіксовано у 6 (9,1%) жінок. У 1 жінки з IV стадією ВІЛ-інфекції і тяжкою імуносупресією (СД4 – 190 клітин, ВН ВІЛ – 276 коп/мл) ХГВ перебігав з високим ВН НВВ – $4,2 \times 10^7$ коп/мл без синдрому цитолізу. Внаслідок передчасного відшарування плаценти народилася недоношена дитина на 28 тижні гестації шляхом кесарського розтину, яка померла після народження. Вагітність перебігала на фоні анемії середньої важкості із явищами ранньої ХПН, загрозою пізнього викидня, ЗВУР III ступеня. Прийом ВААРТ з приводу ВІЛ-інфекції жінка розпочала до настання вагітності.

Ще в 1 жінки з I стадією ВІЛ-інфекції (ВН ВІЛ – $3,8 \times 10^3$ коп/мл) діагностованим ХГВ+ХГС (ВН НВВ – $3,4 \times 10^4$ коп/мл, ВН НСВ – $3,2 \times 10^5$ коп/мл) з мінімальною активністю внаслідок передчасних пологів народилася недоношена дитина із ЗВУР II ступеня на 29 тижні гестації природним шляхом, яка померла на 3-ю до-

бу. Вагітність перебігала на фоні анемії легкого ступеня, алкоголізму, наркоманії (вживання ін'єкційних наркотиків), з явищами ХПН. З приводу ВІЛ-інфекції ВААРТ жінка не отримувала.

У 4 вагітних, які були в II стадії ВІЛ-інфекції, з них 3 з ХГС та 1 з ХГВ з показниками ВН ВІЛ – 10^{2-4} коп/мл, ВН ВГС – 10^{4-6} коп/мл та ВН ВГВ – 10^5 коп/мл без цитолізу в 3 жінок та мінімальним в 1, внаслідок передчасного відшарування плаценти в терміні 27-30 тижнів гестації народилися діти, котрі померли на 1-2 добу після народження. Пологоторзрішення у 2 було проведено кесарським розтином, а у 2 природним шляхом. У цих жінок вагітність перебігала на фоні анемії, із явищами ранньої ХПН, загрозою пізнього викидня. Дві жінки були споживачами ін'єкційних наркотиків, троє *курили*, періодично вживали алкоголь. Прийом ВААРТ з приводу ВІЛ-інфекції жінки приймали з порушеннями.

Неінфіковані НВВ та НСВ діти народилися у 48 (72,7%) жінок, серед яких проведено пологи кесарським розтином у 21 (43,7%), а природним шляхом родили – 27 (56,3%). Слід відмітити, що в однієї дитини (1,5%), народженої природним шляхом від матері з ХГС в I стадії ВІЛ-інфекції (ВН ВІЛ – $1,6 \times 10^6$ коп/мл, ВН ВГС – 10^3 коп/мл без цитолізу), верифіковано ВІЛ-позитивний статус. З приводу ВІЛ-інфекції жінка ВААРТ не отримувала, статус верифіковано під час пологів.

Висновок.

Частота вертикальної трансмісії ВГВ становить 4,5%, а ВГС – 9,1%. Нижча частота вертикальної трансмісії ВГВ ймовірно пов'язана із прийомом ВААРТ, в схему якого включений препарат ламівудин,

який використовують при лікуванні ХГВ. Ступінь активності гепатиту В і С у ВІЛ-позитивних вагітних жінок не впливає на ризик перинатального інфікування.

Внутрішньоутробному інфікуванню плода ВГВ і ВГС сприяють високі рівні вірусного навантаження ВГВ/ВГС в III триместрі вагітності, наявність коінфекції ГС+ГВ+ВІЛ, шкідливих звичок у матері (вживання ін'єкційних наркотиків, куріння, зловживання алкоголем), розвиток хронічної плацентарної недостатності, що обумовлюють гіпоксію, недоношеність, гіпо-

трофію плода, а також природне пологорозршення та відсутність чи низька прихильність жінок до ВААРТ.

Частота репродуктивних втрат, обумовлених ранніми викиднями та смертю новонароджених у жінок з ХГВ становить 4,5%, ХГС – 7,6%, а ХГВ+ХГС – 1,5 %.

Перспектива подальших досліджень полягає в тому, що знання факторів ризику вертикальної трансмісії ВГВ та ВГС у ВІЛ-інфікованих вагітних жінок дадуть можливість оптимізувати тактику їх прегравідарної підготовки, ведення вагітності та пологів.

Література

1. Шадрін О. Г., Чернега Н. Ф., Дюкарева С. В. [та ін.] Клініко-параклінічні особливості перебігу гепатитів В і С у дітей раннього віку з перинатальним інфікуванням // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2014. – Т. IV, № 2 (12). – С.96-100.
2. Бдюлева А. В. Особливості перебігу вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок з хронічним вірусним гепатитом С на тлі ВІЛ-інфекції: авторефер. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук.: 14.01.01, – К., – 2014. – 21 с.
3. N-G-Huong N., Jourdain G., Siriungsi W. [et al.] Human immunodeficiency virus-hepatitis C virus co-infection in pregnant women and perinatal transmission to infants in Thailand // Int J Infect Dis. – 2011. – Vol. 14, № 7. – P. 602-607.
4. Kamduang W., Gaudy-Graffin C., N-G-Houng N. [et al.] Analysis of residual perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) and of genetic variants in human immunodeficiency virus and HBV co-infected women and their offspring // J Clin Virol. – 2013. – Vol. 58, № 2. – P. 415-421.
5. Шагінян В. Р. Роль перинатального шляху передачі в розповсюдженні гепатитів В і С в Україні та удосконалення епідеміологічного нагляду: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. мед. наук.: 14.02.02, – К., – 2007. – 33 с.
6. Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ МОЗ України № 655 від 02.07.2016 року – Київ. – 89 с.
7. Крылова Т. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика сочетания ВИЧ-инфекции с гепатитом С у беременных женщин и активность перинатальной передачи возбудителей этих инфекций: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук.: 14.00.10, – М., 2009. – 22 с.
8. Wiseman E., Fraser M. A., Holden S. [et al.] Perinatal transmission of hepatitis B virus: viral load and HBeAg status are significant risk factors // Hepatology. – 2009. – Vol. 48, № 4. – P. 676.
9. Floreani A., Hepatitis C and pregnancy // World Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 19, № 40. – P. 6714-6720.
10. Prasad R., M. Honegger R. J., Hepatitis C Virus in Pregnancy // Am J Perinatol. – 2013. – Vol. 30, № 2. – P. 149-160.
11. Арендар О. А. Прогнозування та профілактика вертикальної (перинатальної) трансмісії вірусу гепатиту С: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук.: 14.01.01, – К., 2009. – 21 с.

ЗМІНИ РІВНІВ АНТИМИТОХОНДРІАЛЬНИХ АНТИТІЛ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИМИ ДАНИМИ

М.Д. Чемич, А.Г. Лішневська

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Зв'язок з авторами: Чемич Микола Дмитрович, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету
тел. +380672510771; E-mail:

При аналізі рівня аутоантитіл у хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХГС), які знаходились на противірусній терапії (ПВТ) з використанням препаратів інтерферону, на 12 тижні терапії встановлено збільшення кількості пацієнтів з підвищенням антимітохондріальних антитіл (АМА). Також виявлено залежність між клінічними даними (особливо скаргами, які характерні для захворювань з аутоімунними порушеннями – артралгії, міалгії) та супутньою патологією з аутоімунним генезом із підвищенням АМА у крові хворих. У цих хворих під час ПВТ також була встановлена залежність від місця проживання (переважно у сільській місцевості), від ступеня активності (прямо пропорційна залежність), ступеня фіброзу (обернено пропорційна залежність), рівня вірусного навантаження (прямо пропорційна залежність) та алелів ІЛ-28В (переважно СТ/ТТ, СТ/ТГ).

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, HCV-інфекція, аутоімунний статус, антитіла.

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ АНТИМИТОХОНДРИАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ

Н.Д. Чемич, А.Г. Лишневская

Сумский государственный университет, г. Сумы, Украина

При анализе уровня аутоантител у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), находившихся на противовирусной терапии (ПВТ), которая включала препараты интерферона, установлено увеличение количества пациентов с повышением уровня антимитохондриальных антител (АМА) на 12 неделе терапии. Также выявлена зависимость между клиническими данными (особенно

жалобами, характерними для захворювань с аутоімунними порушеннями – артралгії, міалгії) і супутуючої патологією с аутоімунним генезом с підвищенням АМА в крові хворих. У хворих с підвищенням АМА во время ПВТ також була встановлена залежність від місця проживання (преимущественно в сільській місцевості), ступені активності (прямо пропорційна залежність), ступені фіброзу (обратно пропорційна залежність), рівня вірусної навантаження (прямо пропорційна залежність) і алелів ІЛ 28В (преимущественно СТ / ТТ, СТ / ТГ).

Ключевые слова: хронічний вірусний гепатит С, НСV-інфекція, аутоімунний статус, антитіла.

CHANGES OF ANTIMITOCHONDRIAL ANTIBODY LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DURING TREATMENT AND THEIR ASSOCIATION WITH CLINICAL-LABORATORY AND EPIDEMIOLOGICAL DATA

M. D. Chemych, A. G. Lishnevskaya

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Analyzing autoantibodies level of the patients with chronic hepatitis C who were on antiviral therapy with interferon drugs, the increase in the number of patients with elevated amount of antimitochondrial antibodies (AMA) was established on the 12th week of therapy. Also, the connection between clinical data (especially complaints that are specific for autoimmune disease disorders - arthralgia, myalgia) and concomitant pathology of autoimmune genesis with increased AMA in patients' blood was detected.

These patients during antiviral therapy also showed connection between habitat (mainly rural), level of activity (positive relationship), the degree of fibrosis (inverse relationship), viral load (positive relationship) and alleles of IL-28V (mainly CT / TT, CT / TG).

Key words: chronic viral hepatitis C, HCV-infection, autoimmune status, antibodies.

Вступ. Вірус гепатиту С (НСV) - одна з провідних причин хронічного ураження печінки [1]. Кількість хворих у світі на хронічний вірусний гепатит С (ХГС) становить близько 160 млн, причому більшість навіть

не підозрюють про наявність у них цієї інфекції. Наслідки ХГС дуже варіабельні – від мінімальних гістологічних змін до обширного фіброзу і цирозу з гепатоцелюлярним раком або без нього [2].

У хворих з цирозом зберігається ризик загрозливих для життя ускладнень, однак можливі регресія фіброзу печінки і зниження ризику таких ускладнень як печінкова недостатність і портальна гіпертензія. Останні дані свідчать про те, що після елімінації HCV у пацієнтів з цирозом ризик розвитку гепатоцелюлярного раку та смертності з будь-якої причини значно знижується, у порівнянні з пацієнтами без стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) хоча і не усувається повністю [3].

Діагностика гострого та хронічного гепатиту С базується на визначенні RNA HCV за допомогою чутливих молекулярних методів (нижній поріг визначення менш 15 МО/мл). Антитіла (АТ) до HCV визначаються у більшості хворих на гепатит С за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), проте на ранній стадії гострого гепатиту С та у пацієнтів з вираженою імуносупресією результати ІФА можуть бути негативними. У подальшому рівень анти-HCV може поступово знизитися аж до їх повного зникнення [4].

До 2011 р. офіційно рекомендованим лікуванням було застосування комбінації пегільованого інтерферону (PegIFN)- α і рибавіріну протягом 24 або 48 тижнів [5]. Застосування стандартної інтерфероновмісної ПВТ дозволяє досягти СВВ у хворих на ХГС, інфікованих 1 генотипом HCV у 42-46% випадків, інфікованих генотипом 2/3 HCV – у 76-82% [6].

Відомо, що HCV може впливати на склад внутрішньоклітинних білків. Цей факт пов'язаний із зв'язуванням вірусних білків з білками хазяїна, що

призводить до зміни їх просторової та біохімічної структури. Крім того, вірусні інфекції можуть впливати на продукцію білків, структурно подібних до природних, але які мають антигенні відмінності. Це явище називається молекулярною мімікрією, і є однією з найважливіших теорій, що пояснює існування автоімунних захворювань. Демонстрування білків, модифікованих за цим механізмом, може бути відповідальним за розвиток автоімунних процесів, що призводять до вироблення різних типів автоантитіл [7].

Автоімунні АТ не є єдиним активним елементом автоімунних процесів. Фактично, автоантитіла є легко доступними маркерами активації таких процесів, але не можуть бути використані як остаточний предиктор автоімунного захворювання, такого як автоімунний гепатит (АІГ). Інфікування HCV-інфекцією може призвести до АІГ, який може вийти на перший план, порівняно з вірусним гепатитом [8]. Це надзвичайно важливо з терапевтичної точки зору, особливо серед пацієнтів з одночасними пошкодженнями інших органів, такими як хронічна травма нирок або трансплантація нирок.

Мета роботи. Вивчити залежність динаміки рівня АМА від клініко-епідеміологічних та лабораторних показників при хронічному гепатиті С з можливістю подальшого прогнозування змін під час отримання ПВТ.

Матеріали та методи. Обстежено 60 хворих із встановленим діагнозом ХГС, які перебували на ПВТ у 2014-2016 роках та проаналізовано їх медичні карти стаціонарного та амбула-

торного хворого. Усі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні у СОІКЛ імені З. Й. Красовицького. Наукове дослідження виконано з дотриманням міжнародного та національного законодавства з питань етики відповідно вимогам закону України 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики».

У хворих був зібраний епідеміологічний анамнез, анамнез хвороби та життя. Було вивчено особливості клінічної картини захворювання, клінічний та біохімічний аналіз крові, що проводився у лабораторії лікарні та у лабораторії «СІНЕВО», серологічні дослідження (ІФА для визначення титру ANA, АМА); ПЛР проводилися у лабораторії «СІНЕВО», здійснювалися інструментальні методи дослідження (ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) та щитоподібної залози (ЩЗ)).

Для оцінки динаміки автоантитіл АМА та ANA визначався їх рівень перед початком ПВТ та після 12 тижня лікування. Встановлювалась кореляція між характером змін АТ та клінічними, лабораторними та епідеміологічними даними.

Усі дані заносили в “Електронну карту дослідження”. Виконували наступні алгоритми: запис полів списку для обстежених, заповнення цих полів, власне обчислення, побудова таблиць і діаграм. Результати клінічного спостереження та проведених до-

сліджень були опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням комп’ютерних програм Microsoft Office Excel 2010.

Результати дослідження та їх обговорення. Враховуючи попередні дослідження, було встановлено, що серед обстежених у 2,3 рази переважали особи чоловічої статі (70 %) порівняно з жінками (30 %). Осіб молодого віку було у 1,3 рази більше (55 %), ніж пацієнтів середнього (42 %) та у 16,5 разів більше, ніж похилого віку (3 %). Кількість мешканців міста (73 %) у 2,8 разів переважала кількість жителів сільської місцевості (27 %).

Виходячи з того, що за 12 тижнів терапії значно знизилася кількість пацієнтів, які мали негативні АМА, та зросла кількість пацієнтів, що мали пограничний чи позитивний результат, усіх обстежених було розподілено на три групи: 1-а – хворі на ХГС, у яких АМА підвищилися (18 осіб); 2-а – хворі на ХГС, у яких змін АМА не відбулося (38 осіб); 3-я – хворі на ХГС, у яких АМА знизилися (4 особи).

При аналізі кількісних змін АМА було встановлено, що за дванадцять тижнів терапії у 30 % хворих відбувалося підвищення цих АТ, лише у 7 % осіб – зниження, у 63 % – АМА не змінили своїх показників. Враховуючи незначну кількість хворих зі зниженими показниками, порівнювалися лише дві групи – із підвищеними та з незмінними рівнями АМА.

При порівнянні віку та гендерної приналежності осіб з першої та другої групи отримано наступне: за віком суттєвої різниці виявлено не було; у

групі хворих, які мали підвищений рівень АМА, так само як і серед осіб, що мали сталий рівень АМА, переважали чоловіки, з тенденцією до превалювання у другій групі (у 2,0 та 2,4 рази відповідно).

Серед хворих, які мали підвищення рівня АМА у 1,5 рази переважали особи молодого віку (61 %) над обстеженими із середнім віком (39 %) та не було хворих похилого віку. Серед пацієнтів, що мали сталий рівень АМА спостерігалася схожа тенденція: у 1,3 рази молоді особи (53 %) превалювали над особами середнього віку (42 %), але у цій вибірці ще 5 % займали особи похилого віку. Отже, знову ми спостерігаємо тенденцію до залежності між віком пацієнтів та рівнем АМА – частіше підвищення рівнів АМА у осіб молодого віку (χ^2 Пірсона - 5.673, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.05$ становить 5.991).

Серед хворих, у яких підвищився рівень АМА, у 1,3 рази переважали особи, що проживають у містах (56 %), порівняно із пацієнтами з сільської місцевості (44 %). Із тих хворих на ХГС, у яких рівень АМА не змінився, переважали (у 3,8 рази), також міські жителі (79 %) над сільськими (21 %). Проте співвідношення (хворі з підвищеними АМА)/(хворі зі сталими АМА) було вище у популяції осіб із сільської місцевості, що й свідчить про більш часті випадки підвищених АМА у сільських мешканців ($p < 0.01$). З цього випливає, що достовірно вища ймовірність підвищення АМА у хворих, що живуть у сільській місцевості, може бути пов'язано із наявніс-

тю тут антигенів, які у пацієнтів спричиняють ці зміни в імунній системі. І це можна пояснити посиленою стимуляцією автоімунітету у селян та більшу вірогідність запуску автоімунних реакцій у зв'язку з можливим формуванням перехресних антитіл, першопричиною чого є наявність тут антигенів, які у пацієнтів викликають зміни у роботі імунної системи

Достовірної залежності змін АМА під час ПВТ та шляхів зараження встановлено не було ($p > 0.05$).

Щодо генотипу, то в обох групах переважали пацієнти з 1в генотипом (78 % та 79 % відповідно), в усіх хворих з генотипом 2, рівень АМА не змінився, також майже порівну було осіб в обох групах з генотипом 3а ($p > 0.05$). Отже, залежності зміни АМА в динаміці від генотипу не спостерігалось.

В осіб з підвищеними АМА та з незміненими АМА так само, як і у загальній вибірці, переважали пацієнти з мінімальною активністю (у першій групі – 72 %, у другій – 82 %). Хворих з помірною активністю у першій групі було у 3,3 рази менше, у другій – у 4,6 рази, порівняно з кількістю осіб з мінімальною активністю. Зі зростанням активності підвищувалось співвідношення (кількість хворих з підвищеними АМА/кількість хворих зі сталими АМА): мінімальна активність – 0,9, помірна активність – 1,2, висока – лише особи з підвищеними АМА (χ^2 Пірсона – 7.049, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.05$ становить 5.991). Це свідчить про зв'язок між рівнем АМА і ступенем активності патологічного процесу і очевидно

пов'язано із активацією автоантитіл при підвищенні активності вірусу і як наслідок – збільшення вмісту у крові трансаміназ (рис. 1).

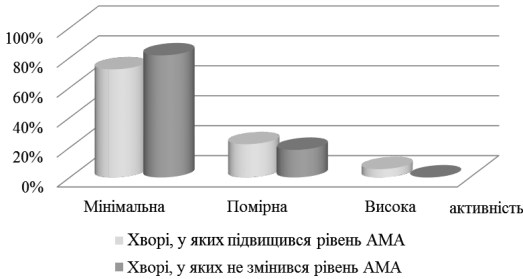


Рисунок 1. - Порівняльна характеристика за ступенем активності у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА.

При посиленні вірусного навантаження, кількість хворих у першій групі зростала (1×10^4 МО/мл – на 2 %; 1×10^5 МО/мл - на 3 %; 1×10^7 МО/мл – лише з підвищеними АМА), по відношенню до хворих з другої групи ($p < 0.05$). Це пов'язано з антигенною модифікацією вірусом власних клітин організму (в т. ч. гепатоцитів) і відповідною реакцією на них імунної системи [7].

Здійснивши аналіз впливу типу ІЛ-28В на рівень АМА, можемо відмітити наступне: хворі з першої групи з алелю СТ/ТТ переважають у 1,2 рази; із ТТ/ГГ – лише пацієнти, у яких рівень АМА не змінився; із СС/ТТ хворих з першої групи у 1,4 рази менше; із СТ/ТГ - у 1,4 рази більше; із ТТ/ТГ - у 2,4 рази більше, порівняно з особами, що мали сталі АМА ($p < 0.01$) (рис. 2).

Серед пацієнтів, що мали невиражений ступінь фіброзу (F0, F1, F2) більшою була кількість пацієнтів, які мали підвищення АМА в динаміці, ніж при вираженому фіброзі (F3, F4).

Порівнявши дві результативні групи (з підвищенням АМА в динаміці та з незмінними АМА), було встановлено, що при збільшенні ступеня фіброзу, відсоток осіб, у яких не відбувалось підвищення АМА вищий (рис. 3), за винятком пацієнтів з перехідними значеннями, за рахунок їх незначної кількості ($p < 0.01$). Даний факт можна пояснити зниженням білоксинтезуючої функції печінки при підвищенні ступеня фіброзу і, як наслідок, можливого зниження синтезу антитіл.

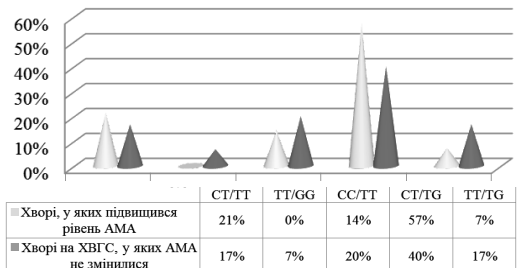


Рисунок 2. Порівняльна характеристика за ІЛ-28В у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА.

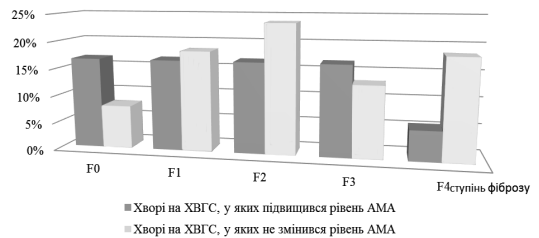


Рисунок 3. Порівняльна характеристика за ступенем фіброзу у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА.

Аналізуючи та порівнюючи дві групи за клінічними даними, слід звернути увагу на те, що клінічні ознаки в осіб, у яких не змінився рівень АМА, були наступними: загальна слабкість (частіше у 1,2 рази), тяжкість у право-

му підребір'ї (частіше у 1,5 рази), біль у правому підребір'ї (винятково в осіб зі сталими АМА), диспепсичний синдром (частіше у 1,3 рази), телеангіектазії (частіше у 3,5 рази, що підтверджує попередній зв'язок із ступенями фіброзу). У хворих, які мали підвищені АМА, порівняно з попередньою групою, переважали такі скарги: гіркота у роті (частіше у 2 рази), жовтяниця шкіри та іктеричність склер (у 1,4 рази), артралгії та м'язевий біль (у 1,3 рази). Висипки на шкірі були в обох групах пацієнтів порівну. Таким чином, можна стверджувати про особливість клінічної симптоматики в осіб з підвищенням АМА під час ПВТ, та у хворих з незмінними значеннями ($p < 0.01$). Хворі, у яких відмічалось підвищення АМА, мали скарги, що характерні для автоімунних захворювань (артралгія, міалгія) та пов'язані з ураженням жовчовивідних шляхів (гіркота у роті, жовтяниця шкіри та іктеричність склер). Для хворих, які мали незмінний рівень АМА характерні скарги для типового перебігу гепатиту.

При вивченні супутньої патології було встановлено, що серед хворих, які мали цукровий діабет, ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу і вторинну артеріальну гіпертензію і серцеву недостатність, більша кількість належала до групи з незмінними рівнями АМА (причому в обох групах кількість пацієнтів з супутніми патологіями зростала майже пропорційно одна до однієї), а у більшості хворих із запальними захворюваннями органів системи травлення (гастродуоденіт, панкреатит, холецистит) та хвороба-

ми, що в патогенезі мають активацію автоімунних реакцій (автоімунний тиреоїдит, псоріаз, гломерулонефрит, ревматоїдний артрит, ревматична хвороба серця), – більшість належала до групи з підвищеними АМА ($p < 0.01$).

При проведенні УЗД ЩЗ серед хворих з першої групи, пацієнти, що мали вузловий чи дифузний зоб, становили у 4,9 рази меншу частину, ніж особи зі сталим АМА. Серед досліджуваних із другої групи, особи, які мали зоб, займали лише вдвічі меншу частину, ніж хворі без цієї патології. До того ж, осіб із зобом у групі зі сталими АМА було у 1,8 рази більше, ніж у групі з підвищеними АМА. Цим, підтверджується незалежність вузлового чи дифузного зобу від АМА, а навпаки, у досліджуваній групі спостерігається схильність до підвищення АМА в осіб, без структурної патології ЩЗ ($p < 0.05$). Достовірної залежності змін на УЗД ОЧП та змін АМА під час ПВТ виявлено не було ($p > 0.05$).

Висновки.

1. При вивченні загальної популяції хворих на ХГС встановлено характерні ознаки, що свідчать про залежність, між клінічними даними (артралгії, міалгії) та супутньою патологією з автоімунним генезом із підвищенням АМА у крові.

2. Виявлено достовірно вищу ймовірність підвищення АМА у хворих, що живуть у сільській місцевості.

3. Встановлено прямо пропорційну залежність рівня АМА від ступеня активності патологічного процесу ($\chi^2=7.049$, при $p < 0.05$ $\chi^2=5.991$).

4. При фіброзі F3-4 збільшується відсоток осіб, у яких не відбувається підвищення АМА.

5. Збільшення рівня вірусного навантаження у хворих на ХГС прямо пропорційно пов'язано із збільшенням кількості пацієнтів з підвищенням АМА ($\chi^2=12.611$, при $p < 0.05$ $\chi^2=9.488$)

6. Встановлена достовірна залежність між комбінацією алелів СТ/ТТ, СТ/ТG та підвищенням АМА в динаміці ($\chi^2= 15.607$, при $p < 0.01$ $\chi^2=13.277$)

7. Відсутній зв'язок підвищення рівня АМА зі статтю, віком, шляхами зараження, генотипом.

Перспектива подальшого дослідження.

Актуальним на даний момент є вивчення змін аутоімунного статусу при різних видах терапії (безінтерферонової, в тому числі 2D, 3D) та їх взаємозв'язок з клініко-лабораторними показниками.

Література

1. Lavanchy D. [Evolving epidemiology of hepatitis C virus]. *Clin. Microbiol. Infec.* 2011;17 (2):107.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2011;55:245–264.
3. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. [Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C]. *Hepatology.* 2013;57:964–973.
4. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012;55:43–48.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245–264.
6. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH, From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *Journal of Hepatology.* 2015;62:87-99.
7. Narciso-Schiavon JL, Schiavon L de L. Autoantibodies in chronic hepatitis C: A clinical perspective. *World J Hepatol.* 2015;7:1074–1085.
8. Acay A, Demir K, Asik G, et al. Assessment of the Frequency of Autoantibodies in Chronic Viral Hepatitis. *Pak J Med Sci.* 2015;1:150–154.

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК І-ІІІ СТАДІЇ

О.С. Хухліна, А.А. Антонів

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Зв'язок з авторами: Антонів Альона Андріївна, канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, тел.: +380992321861, e-mail : antonivalona@ukr.net.

Мета роботи – з'ясувати клінічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічної хвороби нирок І-ІІІ стадій шляхом вивчення частоти та інтенсивності провідних клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту.

Матеріал та методи дослідження: Обстежено 105 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ): з яких 52 хворих на НАСГ із ожирінням І ступеня (1 група), 53 хворих на НАСГ із коморбідним ожирінням І ступеня та хронічну хворобу нирок (ХХН) І-ІІІ стадії (2 група). Для визначення залежності перебігу НАСГ від наявності ХНН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння. Середній вік пацієнтів становив $45,8 \pm 3,81$ років, чоловіків було 48, жінок 57 осіб. Функціональний стан печінки та нирок визначали за загальноприйнятим переліком активності ферментів, маркерів пігментного та азотистого обміну, ліпідограми, іонограми, протейнограми, обчислення коефіцієнта де Рітиса, швидкості клубочкової фільтрації. Визначення структурних змін паренхіми печінки та нирок здійснювали шляхом проведення УСГ дослідження. З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням ГРІ.

Результати дослідження. Дослідження показало, що клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту при коморбідності з ожирінням і ХХН характеризується високою частотою й інтенсивністю клінічних (астено-вегетативним, диспепсичним, гепатомегалією, спленомегалією, геморагічним, холестатичним і ендокринними розладами) і біохімічних (цитолітичний, холестатичний, мезенхімально-запальний синдром і синдром печінковоклітинної недостатності) синдромів. Коморбідний перебіг НАСГ та ХХН характеризується високим ступенем стеатозу печінки і більш високим діагностичним порогом значень гепаторенального індексу.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічна хвороба нирок, клінічні синдроми, стеатоз печінки, гепаторенальний індекс.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК I-III СТАДИИ

О.С. Хухлина, А.А. Антонив

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Цель работы – выяснить клинические особенности течения НАСГ и ХБП I-III стадий путем изучения частоты и интенсивности ведущих клинических и биохимических синдромов НАСГ.

Материал и методы исследования. Обследовано 105 больных НАСГ: из которых 52 больных НАСГ с ожирением I степени (1 группа); 53 больных НАСГ с коморбидным ожирением I степени и ХБП I-III стадии (2 группа). Для определения зависимости течения НАСГ от наличия ХБП группы больных были рандомизированы по возрасту, полу, степени ожирения. Средний возраст пациентов составил $(45,8 \pm 3,81)$ лет, мужчин было 48, женщин 57 человек. Функциональное состояние печени и почек определяли по общепринятым перечням активности ферментов, маркеров пигментного и азотистого обмена, липидограммы, ионограммы, протеинограммы, вычисления коэффициента де Ритиса, скорости клубочковой фильтрации. Определение структурных изменений паренхимы печени и почек осуществляли путем проведения УСГ исследования. С целью количественной оценки изменений эхогенности печени использовали метод эходенситометрии с вычислением гепаторенального индекса (ГРИ).

Результаты исследования. Исследование показало, что клиническое течение неалкогольного стеатогепатита при коморбидности с ожирением и ХБП характеризуется высокой частотой и интенсивностью клинических (астено-вегетативным, диспепсическим, гепатомегалией, спленомегалией, геморрагическим, холестатическим и эндокринными расстройствами) и биохимических (цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный синдром и синдром печеночно-клеточной недостаточности) синдромов. Коморбидное течение НАСГ с ХБП характеризуется высокой степенью стеатоза печени и более высоким диагностическим порогом значений гепаторенального индекса.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническая болезнь почек, клинические синдромы, стеатоз печени, гепаторенальный индекс.

CLINICAL COURSE OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN COMORBIDITY WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF I-III STAGES

O. S. Khukhlina, A. A. Antoniv

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovina State Medical University», Chernivtsy, Ukraine

Objective – to investigate the clinical features of NASH course and CKD of I-III stages studying the frequency and intensity of the leading clinical and biochemical syndromes of NASH.

Materials and methods. We examined 105 patients with NASH: 52 patients with NASH and obesity of I degree (1 group), 53 patients with NASH, comorbid obesity of I degree and CKD of I-III stages (group 2). To determine the dependence of NASH course on CKD presence, a group of patients was randomized by age, sex, and degree of obesity. Males constituted 48 individuals, females – 57 with average age being 45.8 ± 3.81 years. The functional condition of the liver and kidneys was determined by the generally accepted list of enzyme activity, markers of pigment and nitrogen metabolism, lipidograms, ionograms, proteinograms, calculation of de Ritis coefficient, and glomerular filtration rate. Structural changes in the liver and kidney parenchyma were determined by ultrasonography. In order to quantify the changes in liver echogenicity we used the method of echodensitometry with calculation of the hepatorenal index.

Results. Our investigation showed that the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis in comorbidity with obesity and CKD is characterized by high frequency and intensity of clinical (asthenic-vegetative, dyspeptic, hemorrhagic, cholestatic and endocrine disorders, splenomegaly, and hepatomegaly) and biochemical (cytolytic, cholestatic, mesenchymal inflammatory syndrome and syndrome of hepatic-cellular insufficiency) syndromes. The comorbid course of NASH with CKD is characterized by a high degree of hepatic steatosis and a higher diagnostic value threshold for hepatorenal index.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease, clinical syndromes, liver steatosis, hepatorenal index.

Вступ. Проблема діагностики та прогнозування перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) є однією із важливих проблем внутрішньої медицини, має загальномедичне та соціальне значення [1-4]. НАСГ – це захворювання, для якого характерно накопичення жиру більше, ніж у 5% гепатоцитів, що виникає при від-

сутності регулярного споживання токсичних доз алкоголю (більше 40 г на день для чоловіків і більше 20 г на день для жінок), контамінації вірусів гепатиту В, С, D або будь-якого іншого специфічного ураження печінки, із формуванням запалення на тлі дифузного стеатозу гепатоцитів [5, 6]. Розрізняють випадки первинного та

вторинного НАСГ [4, 5, 7]. Первинний НАСГ найчастіше асоційований з ендогенними порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну (ожиріння, цукровий діабет (особливо синдром резистентності до інсуліну), гіперліпідемія) [6, 7]. Вторинний НАСГ індукується зовнішнім впливом і розвивається в результаті деяких метаболічних розладів [4, 6, 7] (внаслідок тривалого застосування лікарських препаратів: аміодарон, глюкокортикоїди, синтетичні естрогени, тамоксіфен, тетрацикліни, нестероїдні протизапальні засоби, гіпоглікемізувальні засоби, повторні або тривалі курси антибіотиків, протитуберкульозних та протигрибкових засобів тощо), синдром мальабсорбції (як наслідок накладання ілеоєюнального анастомозу, біліарно – панкреатичної стоми, гастропластики з приводу ожиріння, розширеної резекції тонкої кишки та ін.), швидке схуднення, тривале (більше 2 тижнів) парантеральне харчування (особливо те, що не містить жирів або не збалансоване за вмістом вуглеводів та жирів), змішані порушення (синдром надмірного бактеріального росту тонкої кишки, на тлі дивертикульозу тонкої кишки та ін.), ліподистрофія кінцівок, хвороба Вільяма – Крісчена, хвороба Коновалова – Вільсона) генетичні чинники [4-7]. Схематично розвиток НАСГ можна представити в декілька етапів: жирова інфільтрація печінки, окиснювальний стрес, мітохондріальна дисфункція, TNF/ендотоксин – опосередковане пошкодження, асептичне запалення, дифузне фіброзування пе-

чінки, розвиток печінково-клітинної недостатності (ПКН) [7, 8]. НАСГ супроводжують різні стадії фіброзу печінки (ФП), починаючи від його відсутності (стадія F0) до цирозу печінки (ЦП) (стадія F4) [4, 8]. Соціальна значимість зростання захворюваності на НАЖХП полягає у тому, що вона є найістотнішим компонентом метаболічного синдрому і фактором ризику розвитку судинних та різноманітних дисметаболічних ускладнень [4, 6].

Перше місце серед причин розвитку НАСГ займає синдром інсулінорезистентності. НАСГ найчастіше виникає за умов ожиріння (20-81%). Поширеність НАСГ у світі становить 10% (600 млн. людей) [4, 6]. За останні 5 років в Україні захворюваність на стеатогепатит зросла на 76,6%. У 12-40% хворих на стеатоз печінки упродовж 8-13 років розвивається НАСГ з раннім ФП. У 25% з них розвиваються ЦП, ПКН (15%) чи прециротичні зміни (10%) [1, 2]. У 7% хворих з компенсованим ЦП упродовж 10 років розвивається гепатоцелюлярна карцинома, а 50% з них потребують трансплантації печінки, або помирають внаслідок ПКН [3, 4, 8].

Важливою проблемою в Україні та світі сьогодні є також хронічна хвороба нирок (ХХН), захворюваність на яку за останні роки зросла на 17%. Понад 500 млн. осіб у світі (кожен десятий дорослий) мають ураження нирок. Щороку мільйони хворих помирають від ускладнень, які є наслідком невизначеної раніше патології нирок [9, 10]. Крім того, протягом останнього десятиріччя спостерігається значне

збільшення поширеності хвороб нирок, особливо хронічного пієлонефриту, нефропатій, зумовлених цукровим діабетом (ЦД) 1 та 2 типу, гіпертензивною, ішемічною, паранеопластичною нефропатіями, нефропатіями невідомої етіології тощо. Насьогодні у світі відсутні принципово нові досягнення щодо попередження розвитку хронічних ниркових захворювань або альтернативних методів замісної ниркової терапії (ЗНТ). Темпи збільшення кількості пацієнтів з ХХН V стадії не залежать від прогнозів та економічної ситуації в державі [10, 11]. Очікується, що кожні 7-10 років кількість хворих на ХХН V стадії зростатиме удвічі. Причинами, що призводять до збільшення чисельності популяції хворих, які лікуються за допомогою методів ЗНТ, є такі: глобальне постаріння населення, поширеність ЦД та артеріальної гіпертонії, поліморбідність популяції, у т.ч. на захворювання печінки, міокарду, системи кровотворення та ендокринопатії [9-11].

Частота виникнення НАЖХП у хворих на ХХН невідома. Механізми їх спільного розвитку описані в поодиноких працях, які проводились переважно в експерименті. Дослідження, виконані в клініці, присвячені виключно розвитку гепаторенального синдрому у хворих на декомпенсований цироз печінки з різноманітними ускладненнями. Клінічних робіт, які б відкривали генетичні, метаболічні, судинні ланки взаємообтяження НАЖХП та ХХН залежно від стадії патологічного процесу та форми НАЖХП в доступній літературі нема.

Незважаючи на те, що серед різних патологічних процесів у внутрішніх органах, які виникають на тлі метаболічного синдрому – НАЖХП є надзвичайно поширеним захворюванням, і досить часто вона виникає у хворих з ХХН, досі дана коморбідність залишається визначною проблемою сьогодення та потребує достатнього вивчення.

Мета роботи: з'ясувати клінічні особливості перебігу НАСГ та ХХН I-III стадій шляхом вивчення частоти та інтенсивності провідних клінічних та біохімічних синдромів НАСГ.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 105 хворих на НАСГ: з яких 52 хворих на НАСГ із ожирінням I ступеня (1 група); 53 хворих на НАСГ із коморбідним ожирінням I ступеня та ХХН I-III стадії (2 група). Для визначення залежності перебігу НАСГ від наявності ХХН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння. Середній вік пацієнтів склав $45,8 \pm 3,81$ років, чоловіків було 48, жінок 57 осіб.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим **наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р.**, за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного чи цитолітичного синдрому, а також результатів ультрасонографічного (УСГ) обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендаціям клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології

НАМН України» (2012). У дослідження були включені хворі на ХХН I-III стадії без нефротичного синдрому із хронічним неускладненим піелонефритом у фазі затихання загострення або із латентним перебігом.

Функціональний стан печінки та нирок визначали за загальноприйнятим переліком активності ферментів, маркерів пігментного та азотистого обміну, ліпідограми, іонограми, протеїнограми, обчислення коефіцієнта де Рітиса, швидкості клубочкової фільтрації. Визначення структурних змін паренхіми печінки та нирок здійснювали шляхом проведення УСГ дослідження. З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням ГРІ [12]. Еходенситометрію печінки проводили натще на апараті Ultima RA («Радмир» ДП АТ НДІРВ, Харків, Україна) із використанням конвексного датчика (частота 3–5 МГц) з подальшою цифровою гістографічною обробкою УЗ-зображень. Для обчислення ГРІ на апараті візуалізували праву частку печінки, розташовуючи датчик у сагітальній площині по середньоключичній лінії з виведенням у зріз правої нирки. На лінії, паралельній довгій осі правої нирки, вибирали дві ділянки з максимально можливою гомогенністю та без включення судин і біліарних трактів. Перша, розміром 3,5×4 см (зона А), локалізувалася поблизу передньої поверхні печінки. Другу ділянку, розміром 2×2 см (зона В), локалізували в кірковій речовині правої нирки між пірамідами. У кожній ділянці реєстрували цифровий гістографічний

показник середнього рівня інтенсивності ехосигналу — MN. ГРІ розраховували за формулою: $ГРІ = MNA/MNB$ [12]. Усім хворим проводили антропометрію з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), обводу стегон (ОС) та їх співвідношення: індексу талія/стегна ($ІТС = ОТ/ОС$).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) ± стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) у якості міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт

рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій χ^2 максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП χ^2), для порівняння пар дискретних величин використовувався розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p). Визначення діагностичної переваги методу проводилось на основі оцінки якості діагностичних процедур із використанням ROC-аналізу, з підрахунком показників чутливості, специфічності, діагностичної цінності, площі під ROC-кривою (AUROC), діагностичного відношення шансів (DOR). Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення. За даними наших досліджень було встановлено, що в обстежених хворих НАСГ проявлявся наступними синдромами: астено-вегетативним (61,5 %), диспепсичним (нудота, здуття живота, розлади стільця) (78,8%), важкістю чи відчуттям дискомфорту у правій підреберній ділянці (32,7 %), гепатомегалією (86,5 %), спленомегалією (13,5 %), геморагічним (кровоточивість ясен, носові, маткові, гемороїдальні кровотечі, синці, петехії на шкірі) (9,6 %), холестатичним (гіркота в роті, свербіж шкіри, ксантоми, ксантелазми на повіках) (21,2 %) та ендокринними розладами: ожиріння I ступеня було присутнім у 100,0% хворих, у 86,5 % було встановлено порушення толерантності до глюкози (ПТГ) (табл. 1). Серед біохімічних синдромів у обстежених хворих було встановлено цитолітичний (100,0 %), холестатичний (21,2 %), мезенхімально-запальний синдром (48,1 %)

Таблиця 1.

Частота виникнення клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту залежно від наявності ХХН, %

Синдроми	Групи обстежених хворих			
	НАСГ, n=52		НАСГ + ХХН, n=53	
	Абс.	%	Абс.	%
Астено-вегетативний	32	61,5	42	79,2
Диспепсія	41	78,8	47	88,7
Дискомфорт у правій підреберній, поперековій ділянках	17	32,7	45	84,9
Гепатомегалія	45	86,5	51	96,2
Спленомегалія	7	13,5	17	32,1
Геморагічний синдром	5	9,6	9	17,0
Цитоліз	52	100,0	53	100,0
Холестаза	11	21,2	19	28,3
Мезенхімально-запальний	25	48,1	38	71,7
Печінково-клітинна недостатність	11	21,2	24	45,3
Порушення толерантності до глюкози	45	86,5	49	92,5

та синдром печінково-клітинної недостатності (ПКН).

При аналізі клінічних проявів НАСГ у хворих 2-ї групи слід зазначити вірогідно вищу їх частоту та інтенсивність. Зокрема, симптоми астено-вегетативного синдрому спостерігалися частіше: відповідно у 1,3 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з хворими 1-ї групи, що було пов'язано, ймовірно, із підвищеним накопиченням не знешкоджених печінкою продуктів метаболізму за умов супровідних ХХН у фазі загострення.

Прояви диспепсії у хворих 2-ї групи виникали також частіше, ніж у хворих 1-ї групи (на 13,7 % та 20,5 % відповідно ($p < 0,05$)), що свідчить про порушення процесів травлення внаслідок виділення неповноцінної за складом жовчі, ймовірно, супровідного дисбактеріозу та дисбіозу товстої кишки внаслідок повторних курсів антибактеріальної терапії ХХН, уросептиків. Відчуття важкості або помірна болючість при пальпації у правій підреберній та поперековій ділянках) реєстрували у хворих 2 групи також із частотою, що перевищувала таку у пацієнтів 1 групи: у 2,5 рази ($p < 0,05$) що, ймовірно, було пов'язано із розтягненням Гліссонівської капсули печінки за гепатомегалії, із супровідною дисфункцією сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів, які часто спостерігаються у хворих на ожиріння, а також із ХХН у фазі загострення. Вірогідно із вищою частотою у хворих 2 групи виявляли гепатомегалію (на 11,6 % ($p < 0,05$)) у порівнянні з пацієнтами 1 групи (див. табл. 1) із істотним збільшенням середніх розмірів печін-

ки (за Курловим, УСГ) у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$). Ступінь збільшення печінки, у даному випадку, може свідчити про зростання ступеня стеатозу печінки або ступеня активності запального процесу, венозного застою, а також стадії фіброзування печінки.

Клінічно та біохімічно синдром холестазу було встановлено у 20,0% хворих на НАСГ 1-ї групи та у 28,3% хворих 2-ї групи, який проявлявся свербіжем шкіри, гіркотою в роті, наявністю ксантоматозних утворень на повіках, гіпербілірубінемією за рахунок прямої фракції білірубіну, зростанням активності ЛФ та γ -ГТ (табл. 2). У незначній кількості хворих 1-ї групи було встановлено спленомегалію (13,5 %), однак у хворих 2-ї групи частота спленомегалії перевищила показник 1-ї групи у 2,4 рази ($p < 0,05$). Встановлений синдром спленомегалії повністю зникав у хворих 1-ї та 2-ї груп після проведеного лікування, що свідчить про відсутність стійкого синдрому портальної гіпертензії.

Синдром ендокринних розладів спостерігався в усіх хворих на НАСГ у вигляді ожиріння I ступеня. Водночас, ПТГ було встановлено частіше за наявності ХХН на 7,6 % (див. табл. 1). Отже, частота розвитку основних клінічних синдромів стеатогепатиту у хворих на НАСГ із супровідною ХХН I-III ст. у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ вірогідно зростала.

При аналізі біохімічних синдромів найбільш часто при НАСГ виявляли підвищення середніх показників активності АЛАТ у сироватці крові, які за ізольованого перебігу НАСГ пере-

вищували показник у ПЗО у 2,3 рази ($p < 0,05$) та АсАТ у 3,0 рази ($p < 0,05$) (табл. 2). Характерним було зниження коефіцієнта де Рітиса (АсАТ/АЛАТ) на 25,2 % ($p < 0,05$), що, за відсутності позитивних маркерів вірусів гепатиту В та С у сироватці крові, вказує на неалкогольне дисметаболічне та запальне захворювання печінки. Підтвердженням даного факту були позитивні результати біохімічних скринінгових тестів: Steato-test та NASH-test ($p < 0,05$) та негативні результати ASH-test ($p < 0,05$) у обстежених хворих, що виключає алкогольну природу захворювання.

У хворих на НАСГ із ХХН синдром цитолізу був більш інтенсивним, оскільки активність АЛАТ перевищила показник у ПЗО у 3,7 рази ($p < 0,05$), а активність АсАТ – у 3,2 рази ($p < 0,05$), що призвело до зниження коефіцієнта

де Рітиса на 13,6 % ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО (див. табл. 2). Вміст загального білірубину у хворих 2-ї групи перевищував нормативні показники у 1,8 разів ($p < 0,05$) проти 1,5 рази у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$). Слід зазначити, що рівень загального білірубину у крові зростав завдяки підвищенню обох його фракцій: кон'югованої – у 2,2 рази ($p < 0,05$) проти 1,9 рази ($p < 0,05$) у 1-й групі, та некон'югованої: перевищення у 1,7 разів проти 1,3 рази ($p < 0,05$).

Про наявність синдрому холестазу свідчило підвищення активності ЛФ у 1,4 рази ($p < 0,05$) у хворих 2-ї групи проти 1,2 рази ($p < 0,05$) у хворих 1-ї групи, активності γ -ГТ – відповідно у 1,3 рази проти 1,2 рази ($p < 0,05$) та вмісту у крові жовчних кислот, які перевищували показники у ПЗО відповідно у 2,2 проти 1,9 рази у 1-й групі ($p < 0,05$) (див. табл. 2).

Таблиця 2.

Показники біохімічного дослідження крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від ХХН, (М \pm м)

Показники, од. вимірювання	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих	
		НАСГ, n=52	НАСГ + ХХН, n=53
Білірубін заг., мкмоль/л	19,23 \pm 1,11	28,2 \pm 1,25 *	35,2 \pm 1,03 */**
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,52 \pm 0,25	8,6 \pm 0,23 *	10,1 \pm 0,35 */**
Білірубін непрямий мкмоль/л	14,73 \pm 0,38	19,6 \pm 1,12 *	25,1 \pm 0,97 */**
АсАТ, мкмоль/год \times л	0,39 \pm 0,012	0,89 \pm 0,016 *	1,25 \pm 0,025 */**
АЛАТ, мкмоль/год \times л	0,38 \pm 0,014	1,15 \pm 0,014 *	1,41 \pm 0,011 */**
Коеф.де Рітиса	1,03 \pm 0,018	0,77 \pm 0,005 *	0,89 \pm 0,004 */**
γ ГТ, ммоль/год \times л	5,22 \pm 0,13	6,14 \pm 0,12*	6,74 \pm 0,13*/**
ЛФ, ммоль/год \times л	1,23 \pm 0,02	1,43 \pm 0,01 *	1,72 \pm 0,02 */**
Жовчні кислоти, ммоль/л	1,27 \pm 0,01	2,42 \pm 0,02 *	2,83 \pm 0,06 */**
Тимолова проба, у.о.	2,82 \pm 0,13	3,72 \pm 0,11 *	4,33 \pm 0,13 */**
Заг. білок, г/л	76,13 \pm 2,12	69,27 \pm 1,96	60,31 \pm 2,17*/**

* Різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$)

** Різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$)

При проведенні УСГ печінки в обстежених хворих виявлено вірогідний ступінь гепатомегалії середньозернисту трансформацію структури та мозаїчне ущільнення (гіперехогенність, „строкатість”) паренхіми печінки внаслідок її запалення, а також істотний ступінь розвитку стеатозу печінки (значний відсоток дорзального згасання ехосигналу). В обстежених хворих спостерігали статистично достовірне зростання ГРІ ($p < 0,001$). Так, медіана та 25-й і 75-й квартильні значення для ГРІ у ПЗО становили 1,13 (1,0–1,27), у 1-й групі - 1,92 (1,75–2,16), у 2-й групі - 2,44 (95% ДІ 2,27–2,61). Підвищення ГРІ асоційоване з кількістю накопичених ліпідів у паренхімі органа, про що свідчить наявність прямої статистично достовірної сильної кореляції між ступенем стеатозу (за даними Steato-test) та ГРІ ($r = 0,87$; $p < 0,001$). Кореляційної взаємозалежності між ГРІ та клініко-лабораторними показниками у ПЗО не було виявлено. Однак, у пацієнтів із НАСГ на тлі ожиріння зміни ехогенності печінки, зумовлені наявністю неалкогольного стеатозу, різною мірою були асоційовані з антропометричними та лабораторними показниками. Прямий статистично достовірний різної сили зв'язок встановлений між ГРІ та НОМА-ІР ($r = 0,75$; $p < 0,001$), ІМТ ($r = 0,70$; $p < 0,001$), ОТ/ОС ($r = 0,71$; $p < 0,001$), АлАТ ($r = 0,32$; $p < 0,05$), ЛФ ($r = 0,37$; $p < 0,05$), ГГТ ($r = 0,29$; $p < 0,05$), вмістом триацилгліцеролів у крові ($r = 0,54$; $p < 0,001$). Водночас, у хворих на НАСГ із ХХН матриця кореляційних зв'язків дещо змінила свою силу: прямий статистично достовірний вищої сили взаємозв'язок вста-

новлений між ГРІ та НОМА-ІР ($r = 0,79$; $p < 0,001$), ІМТ ($r = 0,75$; $p < 0,001$), ОТ/ОС ($r = 0,76$; $p < 0,001$), АлАТ ($r = 0,38$; $p < 0,05$), ЛФ ($r = 0,43$; $p < 0,05$), ГГТ ($r = 0,41$; $p < 0,05$), вмістом триацилгліцеролів у крові ($r = 0,67$; $p < 0,001$).

Для визначення діагностичної значущості ГРІ нами використано ROC-аналіз, згідно з яким зростання цього показника є ефективним маркером діагностики НАСГ, при якому AUROC для ГРІ становив 0,97 (95% ДІ 0,96–0,98; $p < 0,001$). Порогове значення для ГРІ, при підвищенні якого діагностувався НАСГ, розраховано на рівні $> 1,49$, а чутливість, специфічність, PPV та NPV відповідно становили 93,3%; 100%; 100% та 72,8%. Аналіз результатів діагностичного тесту для хворих із коморбідним перебігом НАСГ та ХХН вказує на те, AUROC для ГРІ становила 0,99 (95% ДІ 0,98–1,0; $p < 0,001$), також зросли чутливість та NPV відповідно до 96,8 % і 87,2 % при розрахованому оптимальному пороговому значенні ГРІ $> 1,52$. Для ГРІ відзначено помірне підвищення порогового значення паралельно зі зростанням діагностичної цінності. Це є свідченням того, що підвищення ехогенності паренхіми печінки є чутливим маркером УЗ-сигналу для детекції зростання ступеня стеатозу.

Висновки.

1. Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ожирінням та ХХН характеризується вищою частотою та інтенсивністю клінічних та біохімічних синдромів.

2. Коморбідний перебіг НАСГ із ХХН характеризується вищим ступенем стеатозу печінки (ГРІ у 1,3 рази

вищий у порівнянні з групою хворих на НАСГ, $p < 0,05$), та вищим діагностичним порогом значень гепаторенального індексу, який у сильній взаємозалежності корелює зі ступенем стеатозу печінки, визначеним за Steato-test ($r = 0,87$; $p < 0,001$).

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є розробка ефективних методів лікування пацієнтів із коморбідним перебігом НАСГ та ХХН на тлі ожиріння.

Література

1. Бабак О. Я. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, К. А. Сытник. // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №3 (71). – С. 103–109.
2. Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Syitnik K.A. (2013) Profilakticheskie meropriyatiya pri nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni: suschestvuet li sposob snizit risk razvitiya zabolevaniya? [Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to reduce the risk of the disease?]. Suchasna gastroenterol., № 3 (71), 103-109. [in Russian]
3. Хухліна О. С. Неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічна хвороба: особливості коморбідного перебігу, оптимізовані підходи до лікування: Монографія / О. С. Хухліна, О. Є. Мандрик. – Чернівці, 2014. – 204 с.
4. Khukhlina O.S., Mandryk O.Ie. (2014) Nealkoholnyi steatohepatyt ta hipertonična khvoroba: osoblyvosti komorbidnoho perebihu, optymizovani pidkhody do likuvannia: Monohraffia [Non-alcoholic steatohepatitis and hypertension: features of the comorbid course, optimized approaches to treatment: Monograph] Chernivtsi, Ukraine, 2014, 204 pages.
5. Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. // Ann. Med. – 2011. – №43. – P. 617-649. (9)
6. Lichtinghagen R., Pietsch D., Bantel H., et al. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 59, №2. – P. 236-242. (10)
7. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. // Hepatology. – 2011. – Vol. 53, № 3. – P. 810-820. (4)
8. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – №107. – P. 811–826. (5)
9. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 59, №4. – P. 859-871. (11)
10. Festi D., Schiumerini R., Scaiola E., Colecchia A. Letter: FibroTest for staging fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - authors' reply. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 37, №6. – P. 656-657. (8)
11. Baumgarten M., Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation. // American Family Physician. – 2011. – Vol. 84, №10. – P. 1138-1148. (3)
12. Cohen E et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. // J Nephrol. – 2014. – Vol. 27, №6. – P. 635-641. (6)
13. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. // Lancet. – 2013. – №382. – P. 158-169. (7)
14. Webb M., Yeshua H., Zelber-Sagi S. et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. // Am. J. Roentgenol. – 2009. – Vol. 192, №4. – P. 909-914. (12)

ПОШИРЕНІСТЬ ТА СТУПІНЬ ВИРАЖЕНОСТІ ВТОМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ВЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ

О.Б. Ворожбит

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

Зв'язок з автором: Ворожбит Ольга Богданівна – к.мед.н., доцент кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, тел. +38 0685001134; E-mail: vorozhbyt.o@gmail.com

У статті представлені результати дослідження поширеності втоми серед 316 пацієнтів хворих на хронічний вірусний гепатит С, з них чоловіків 178 (56,32%), жінок 138 (43,67%), віком від 18 до 65 років та її зв'язку з тяжкістю захворювання та клінічними, біохімічними, вірусологічними, імунологічними чинниками і клінічними симптомами перед початком лікування хворих препаратами прямої противірусної дії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, втома, депресія

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ УСТАЛОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ

О.Б. Ворожбит

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого,
Украина

В статье представлены результаты исследования распространенности усталости среди 316 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), из них мужчин 178 (56,32%), женщин 138 (43,67%), в возрасте от 18 до 65 лет и ее связи с тяжестью заболевания и клиническими, биохимическими, вирусологическим, иммунологическими факторами и клиническими симптомами перед началом лечения этих больных препаратами прямого противовирусного действия.

Ключевые слова: хронический гепатит С, усталость, депрессия

PREVALENCE AND DEGREE OF FATIGUE EXPRESSION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C (CHC) AND ITS IMPORTANCE FOR EARLY DIAGNOSTICS.

O.B. Vorozhbyt

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The results of the research of fatigue prevalence and its association with the disease severity as well as clinical, biochemical, viral and immunological factors and clinical symptoms before starting treatment of patients with medications of direct antiviral action have been introduced in the article. The research was conducted on 316 patients with chronic hepatitis C, among them 178 men and 137 women, aged from 18 to 65 years.

Key words: chronic hepatitis C, fatigue, depression

Вступ. Діагностика гепатиту С найчастіше є випадковим виявленням під час обстеження з приводу іншого захворювання або вагітності, чи здачі крові як донор. Зазвичай, при остаточному підтвердженні діагнозу виявляють уже хронічний гепатит, а нерідко цироз печінки. Значно утруднює своєчасну діагностику відсутність типових клінічних симптомів, зокрема при низькій активності процесу. Тому таким важливим моментом є дослідження симптомів, які найчастіше спостерігаються у цих хворих. Одним із таких проявів є втома, яка не тільки є найпоширенішим симптомом у хворих із захворюваннями печінки, але має важливий вплив на якість життя та на активність хворих протягом доби [1-6].

Проте ступінь вираженості втоми значно відрізняється серед пацієнтів і нерідко корелює з тяжкістю захворювання. У багатьох випадках незрозуміло, чи втома спричинена безпосередньо впливом вірусу гепатиту С,

і якщо так, то чи це пов'язано з хронічною вірусною інфекцією, чи з ступенем некрозопальних змін в печінці, або порушенням її функції [2, 3, 7]. Детально вивчити механізм виникнення втоми при захворюванні печінки є достатньо складно, оскільки це є суб'єктивний досвід, який важко виміряти та оцінити кількісно, до того ж він часто є поліетіологічним і його якість і ступінь тяжкості є однаковими для різних етіологій.

У низці клінічних досліджень, присвячених захворюванням печінки, автори намагалися вивчити ефективність лікування втоми, використовуючи для цього інструменти самодослідження [2, 3, 8-12]. Оцінка наявності та тяжкості втоми була особливо важливою при дослідженні пацієнтів, які отримували інтерферонотерапію з приводу ХГС [7]. Навіть поруч з останніми досягненнями в лікуванні хронічних вірусних гепатитів за допомогою схем, в які включені препара-

ти прямої противірусної дії, існують схеми де включені пегінтерферони протягом 24-48 тижнів, зокрема для хворих на ХГВ [13-16]. Під час терапії інтерфероном втома є найпоширенішим побічним ефектом і може призводити до дотермінового припинення терапії або відмови від лікування [13,14, 17, 18].

Метою даної роботи було дослідження поширеності втоми серед хворих на ХГС та її зв'язку з тяжкістю захворювання та клінічними, біохімічними, вірусологічними, імунологічними чинниками і клінічними симптомами перед початком лікування хворих препаратами прямої противірусної дії.

Матеріали та методи: у дослідження було включено 316 пацієнтів хворих на хронічний вірусний гепатит С, з них чоловіків – 178 (56,32%), жінок – 138 (43,67%), віком від 18 до 65 років. Діагноз хронічного гепатиту С хворим підтверджували згідно клінічного протоколу. Також враховували вік, стать пацієнтів; визначали: індекс маси тіла (ІМТ) рівень активності аланінамінотрансферази в сироватці крові (АлАТ), рівень РНК ВГС, генотип РНК ВГС, ступінь фіброзу та активність некрозо-запальних змін у тканині печінки. Для оцінки ступеня втоми до початку терапії противірусними препаратами пацієнти заповнювали візуальну аналогову шкалу (ВАШ).

Оцінка наявності втоми:

Наявність або відсутність втоми у пацієнтів оцінювалася безпосередньо дослідником, який задавав пацієнту запитання «Чи є у вас втома?». Паці-

ентам було запропоновано відповісти «Так» або «Ні».

Оцінка тяжкості втоми:

Визначення тяжкості втоми проводили за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ). ВАШ - це психометрична шкала відповідей, яку можна використовувати в опитувальниках і яка використовується для вимірювання суб'єктивних характеристик, які безпосередньо не можна виміряти в певних одиницях. Візуальна аналогова шкала (ВАШ) являє собою пряму лінію довжиною 10 см, початок якої означає відсутність втоми - «втоми немає». Кінцева точка на шкалі відображає максимально виражену втому – «нестерпна втома». Лінія може бути як горизонтальною, так і вертикальною (у нашому дослідженні – горизонтальною). Пацієнту пропонується зробити на цій лінії відмітку, що відповідає інтенсивності втоми. Відстань між початком лінії («немає втоми») і зробленої хворим відміткою вимірюють у сантиметрах і округлюють до цілого числа. Кожен сантиметр на візуальній аналоговій шкалі відповідає 1 балу.

Усім хворим визначали фіброз печінки та некрозо-запальну активність за допомогою неінвазивного методу – фібро тесту. А також вимірювалася депресія за допомогою шкали Бека.

Результати дослідження та обговорення.

Під час обстеження 214 із 316 пацієнтів підтвердили наявність в них втоми, що складало (67,7%). Згідно отриманих даних втома частіше зустрічалася серед жінок – (62%), ніж серед

чоловіків (45%), у пацієнтів з 3 генотипом ВГС, та з високим індексом маси тіла (ІМТ). Наявність втоми статистично не залежала від таких показників як вік, рівень АЛАТ, концентрація РНК ВГС, показників активності запального процесу у тканині печінки, але досто-

вірно частіше зустрічалася у пацієнтів з F – 4 (68%), ніж у тих, що мали мінімальне значення F– 0-1 (41%) або помірний фіброз F–2-3 (53%) (табл. 1).

Отже, згідно отриманих даних втома частіше зустрічалася серед жінок ніж серед чоловіків, у пацієнтів з

Таблиця 1

Наявність втоми у хворих на хронічний гепатит С залежно від вікових, гендерних та клінічних показників

Показник	Кількість пацієнтів N (%)	Втома N (%)
Всього	316 (100)	214 (67,7)
Стать:		
Жінки	138	104
Чоловіки	178	110
Вік:		
18-30	105	75
31-50	151	99
>50	60	40
Індекс маси тіла:		
<25	44	11
25-30	203	144
>30	69	59
АЛАТ		
<40 Од/л	52	35
40-100 Од/л	201	147
>100 Од/л	63	42
Генотип HCV:		
1	199	150
2	41	4
3	76	60
Кількість HCV RNA		
>400 000	172	135
<400 000	144	79
Ступінь фіброзу (F)		
F 0-1	57	17
F 2-3	190	134
F 4	69	53
Ступінь активності некрозоzapальних змін в тканині печінки (A):		
A 0-1	82	44
A 2	107	74
A 3	127	96

високим ІМТ, 3 генотипом ВГС, та циррозом печінки. Окрім того більшість пацієнтів зазначили, що на момент діагностики у них ХГС, втома була переважаючим, а інколи єдиним клінічним симптомом. За шкалою Бека

у 72,5 % пацієнтів була діагностована депресія різної ступені важкості.

Для того, щоб класифікувати ступінь стомлюваності, пацієнти використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ), на якій робили відміт-

Таблиця 2

Розподіл ступеня вираженості втоми у хворих на хронічний гепатит С залежно від вікових, гендерних та клінічних показників

Показник	Втома N (%)	Ступінь вираженості втоми в балах		
		Легка 1-3 (n/%)	Середня 4-6 (n/%)	Важка 7-10 (n/%)
Всього	214	15 (7)	44 (20,56)	155 (72,42)
Стать:				
Жінки	99	8	12	79
Чоловіки	115	7	32	76
Вік:				
18-30	75	35	27	13
31-50	99	23	57	19
>50	40	8	11	21
Індекс маси тіла:				
<25	11	6	3	2
25-30	144	46	52	47
>30	59	10	12	37
АлАТ				
<40 Од/л	35	7	14	24
40-100 Од/л	147	51	64	32
>100 Од/л	42	22	17	3
Генотип HCV:				
1	140	42	45	43
2	14	5	6	3
3	60	8	12	40
Кількість HCV RNA				
>400 000	135	47	49	46
<400 000	79	26	32	21
Ступінь фіброзу (F)				
F 0-1	17	7	6	4
F 2-3	134	49	51	34
F 4	53	8	15	30
Ступінь активності некрозопальних змін в тканині печінки (A):				
A 0-1	44	14	16	14
A 2	74	25	25	24
A 3	96	34	32	33

ку, яка відповідала інтенсивності втоми. ВАШ являє собою пряму лінію довжиною 10 см, початок якої означає відсутність втоми – «втоми немає», а кінцева точка на шкалі відображає максимально виражену втому – «значна втома». Кожен сантиметр на візуальній аналоговій шкалі відповідав 1 балу. Відстань між початком лінії («немає втоми») і зробленої хворим відміткою вимірювали в сантиметрах і округлювали до цілого числа.

Результати оцінювання за шкалою ВАШ (n = 214) було згруповано за трьома категоріями: легка втома – від 1 до 3 см (n = 15), середня втома – від 4 до 6 см (n = 44) та сильна втома – 7-10 см (n = 155). Зв'язок між ступенем втоми та клінічними, демографічними, біохімічними та гістологічними особливостями наведено у таблиці 2.

За результатами отриманих даних, слід зазначити, що 44,39% пацієнтів скаржилися на важку ступінь втоми, яка впливала на якість їх життя та схильність до лікування. При аналізі зв'язку між ступенем втоми та клінічними, демографічними, біохімічними та гістологічними особливостями встановлено, що ступінь важкості не відрізнявся за активністю АлАТ, рівнем вірусного навантаження (РНК ВГС) чи показниками некрозозапальної активності. Проте, ступінь тяжкості втоми був вищим для жінок, ніж для чоловіків, та значно вищим у пацієнтів з цирозом печінки, ніж у пацієнтів з мінімальним або помірним фіброзом, тенденція до переважання більш тяжкої втоми спостерігалася серед пацієнтів старшого віку і з більш

високим індексом маси тіла. Також була встановлена пряма залежність між важкістю втоми та генотипом вірусу – важка втома переважно спостерігалася у пацієнтів з 3 генотипом ВГС, у порівнянні з першим генотипом ВГС. Неочікуваним результатом було те що тяжкість втоми була більше вираженою серед пацієнтів з нормальним рівнем АлАТ (<40 U/L: 37 мм), ніж у пацієнтів з легким (40-100 U/L: 25 мм) або середньо-високим підвищенням АлАТ (> 100 U/L: 21 мм). За шкалою Бека у 88,5% пацієнтів, у яких була діагностована втома діагностовано також і депресію різної ступені важкості.

Висновки: отже, під час дослідження поширеності втоми серед хворих на ХГС та її зв'язку з тяжкістю захворювання та клінічними, біохімічними, вірусологічними, імунологічними чинниками і клінічними симптомами перед початком лікування хворих препаратами прямої проти-вірусної дії було встановлено що:

1. Під час обстеження 316 пацієнтів – 214 (67,7%) підтвердили наявність в них втоми. Втома частіше зустрічалася серед жінок (62%) ніж чоловіків (45%), у пацієнтів з 3 генотипом ВГС, та з вищим індексом маси тіла (ІМТ). Не було статистично значущих відмінностей у наявності втоми за віком, рівнем АлАТ, концентрацією РНК ВГС. Наявність втоми не залежала від показників активності запального процесу в тканині печінки, але достовірно частіше зустрічалася у пацієнтів з цирозом F – 4 (68%).

2. За результати оцінювання 214 осіб за шкалою ВАШ легка втома – спостерігалася у 35, середня втома у 74 та сильна втома у 95 осіб. Ступінь тяжкості втоми була вищою для жінок, ніж для чоловіків, та значно вища у пацієнтів з цирозом печінки та 3 генотипом ВГС (66,67%), та серед пацієнтів з нормальним рівнем АлАТ.
3. За шкалою Бека у 72,5% пацієнтів включених у дослідження була діагностована депресія різної ступені важкості, проте серед пацієнтів у яких була діагностована втома, цей відсоток становив 88,5%.
4. Оскільки більшість пацієнтів зазначили, що на момент діагностики у них ХГС, втома була переважаючим, а інколи єдиним клінічним симптомом, то наявність вираженої втоми повинна викликати настороженість лікарів загальної практики щодо обстеження таких хворих на маркери гепатиту С.
На підставі отриманих результатів планується дослідження зв'язку втоми з ступенем депресії, наявністю кріоглобулінемії та динамікою вираженості втоми у пацієнтів, які закінчили терапію препаратами прямої противірусної дії та досягнули стійкої вірусологічної відповіді.

Література

1. Sarkar S1, Jiang Z, Evon DM, Wahed AS, Hoofnagle JH. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study. *J Hepatol.* 2012 Nov;57(5):946-52.
2. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27:209-212. [PubMed]
3. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezaillies MH, Mercadier A, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2002;9:295-303. [PubMed]
4. Ворожбит О.Б. Депресія як ускладнення інтерферонотерапії у хворих на хронічні вірусні гепатити. *Гепатологія.* 2008; 1:17-28
5. Glacken M, Coates V, Kernohan G, Hegarty J. The experience of fatigue for people living with hepatitis C. *J Clin Nurs.* 2003;12:244-252. [PubMed]
6. Kallman J, O'Neil MM, Larive B, Boparai N, Calabrese L, Younossi ZM. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci.* 2007;52:2531-2539. [PubMed]
7. Karaivazoglou K, Iconomou G, Triantos C, Hyphantis T, Thomopoulos K, Lagadinou M, et al. Fatigue and depressive symptoms associated with chronic viral hepatitis patients. Health-related quality of life (HRQOL) *Ann Hepatol.* 2010;9:419-427. [PubMed]
8. Tillmann HL, Wiese M, Braun Y, Wiegand J, Tenckhoff S, Mossner J, et al. Quality of life in patients with various liver diseases: patients with HCV show greater mental impairment, while patients with PBC have greater physical impairment. *J Viral Hepat.* 2011;18:252-261.[PubMed]
9. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology.* 2002;36:S237-244. [PubMed]
10. Goh J, Coughlan B, Quinn J, O'Keane JC, Crowe J. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:833-838. [PubMed]

11. Hassoun Z, Willems B, Deslauriers J, Nguyen BN, Huet PM. Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the Fatigue Impact Scale. *Dig Dis Sci.* 2002;47:2674–2681. [PubMed]
12. Kleinman L, Zodet MW, Hakim Z, Aledort J, Barker C, Chan K, et al. Psychometric evaluation of the fatigue severity scale for use in chronic hepatitis C. *Qual Life Res.* 2000;9:499–508. [PubMed]
13. Ворожбит О.Б., Фільц О.О. Нозогенічна реакція як предиктор виникнення депресії у хворих на ХГС (1b генотип HCV) під час ІФН терапії. *Гепатологія.* 2010; 2:49-50.
14. Ворожбит О.Б., Фільц О.О. Гепатологія. Частота нозогенної реакції як предиктора виникнення депресії у хворих на ХГС під час ІФН-терапії в залежності від генотипу HCV. 2010; 3:58-63.
15. McDonald J, Jayasuriya J, Bindley P, Gonsalvez C, Gluseska S. Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:171–176.
16. Wessely S, Pariente C. Fatigue, depression and chronic hepatitis C infection. *Psychol Med.* 2002;32:1–10.

КОНФЕРЕНЦІЇ

ВСЕУКРАЇНСЬКА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ І ПЛЕНУМ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ ІНФЕКЦІОНІСТІВ

О.М. Зінчук, Н.О. Іванченко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
Львів, Україна

5–6 жовтня 2017 року в м. Житомирі відбулась Всеукраїнська науково-практична конференція і пленум Всеукраїнської асоціації інфекціоністів. У роботі конференції взяли участь провідні інфекціоністи України – завідувачі кафедр інфекційних хвороб медичних ВУЗів, головні позаштатні інфекціоністи регіонів, викладачі кафедр інфекційних хвороб, лікарі-інфекціоністи зі всіх областей України.

Розглядалися актуальні питання діагностики, лікування та профілактики інфекційних хвороб. Велика увага була приділена питанням гепатології. У своїй вступній доповіді академік М.А. Андрейчин наголосив на недосконалому статистичному обліку інфекційних захворювань. Повідомив, що за даними ДЗ «Український центр контролю та моніторингу захворювань МОЗ», у 2016 році порівняно з 2015 роком відмічається ріст захворюваності на гепатит А на 21,97%, гострий гепатит В на 8,43%.

Професор Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського С.В. Федорченко свою доповідь присвятив питанню 3D-режиму у пацієнтів з 1-м генотипом вірусу хронічного гепатиту С, принципам вибору схеми терапії. Наголосив, що вибір схеми лікування залежить від генотипу вірусу. З рекомендованих EASL 2016 року безінтерферонових схем в Україні на даний момент зареєстровані лише три:

- 3D-режим (омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір);
- 2D-режим (омбітасвір/паритапревір/ритонавір);
- комбінація софосбувір/ледіпасвір.

У своїй доповіді професор С.В. Федорченко навів доказову базу використання 3D-режиму у пацієнтів з 1-м генотипом вірусу хронічного гепатиту С, представив частоту виявлення генотипів і субтипів вірусу у пацієнтів із хронічним гепатитом С, в якій 1b генотип домінує і становить 55,2%. Доповідач наголосив, що пацієнтам із 1a генотипом слід додатково призначати рибавірин до 3D-режиму. Було підсумовано, що 3D-режим має високу ефективність, яка наближається в дослідженнях до 100% для пацієнтів з 1b генотипом вірусу. Пацієнтам із цим генотипом 3D- режим призначається впродовж 12 тижнів без рибавірину, навіть при наявності декомпенсованого цирозу печінки. Існує можливість розглядати скорочення курсу лікування до 8 тижнів для раніше нелікованих пацієнтів із низьким ступенем фіброзу (F0-F2). 3D-режим є єдиною за-

реєстрованою в Україні схемою лікування, яка рекомендована для пацієнтів із важкою патологією нирок, включаючи пацієнтів, які отримують гемодіаліз.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова професор Л.В. Мороз свою доповідь присвятила питанню лікування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С. Зокрема наголосила, що прогресування хронічних дифузних захворювань печінки не залежить від етіологічного фактора, що призводить до пошкодження печінки. Нагадала, що фіброз печінки – це надмірне накопичення позаклітинних матриксних протеїнів, зокрема колагену. Фіброз не є синонімом цирозу. Представила лікарські засоби, що використовуються для лікування фіброзу печінки, навела результати японських досліджень щодо використання препарату гліциризин для профілактики гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів із хронічним гепатитом С. Було представлено дослідження щодо результатів тривалого лікування гліциризином у поєднанні з гліцином та цистеїном, що суттєво знижувало ризик виникнення цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів із хронічним гепатитом С. В Україні зареєстрований препарат, який складається з наведених складників – гепаризин – новий комбінований гепатопротектор із доведеною прямою антифібротичною та антиканцерогенною дією.

Про можливі стратегії реалізації програми ВООЗ із елімінації гепатиту С в Україні до 2030 року доповів професор Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця І.А. Зайцев. Він зазначив, що для досягнення мети елімінаційної програми ВООЗ необхідно пролікувати не менш ніж 50% популяції хворих на гепатит С в Україні. Лікування хворих тільки з важким фіброзом і цирозом печінки дозволяє досягти мети програми, але не запобігає прогресії захворювання у нелікованих. З метою досягнення мети елімінаційної програми варто включати програми терапії пацієнтів із помірним фіброзом F2.

Доповідь завідувача кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова професора І.І. Незгоди присвячена особливостям перебігу хронічних гепатитів В та С у дітей. Було зазначено, що рівень захворюваності на хронічні гепатити зростає не тільки у дорослих, але і у дітей. Так, в Україні 2016 року цей показник становив 0,9% на 100 тис. населення. Останнім часом викликає особливе занепокоєння контингент хворих, у яких на тлі онкопатології розвинувся хронічний гепатит В або С у зв'язку з великою кількістю парентеральних втручань, масивних гемотрансфузій. Турбує той факт, що інфікування вірусами гепатитів В та С дітей з онкопатологією складає 79%. Доповідач наголосила, що у Вінницькій обласній інфекційній лікарні на обліку знаходяться 187 дітей з хронічними гепатитами. Хронічний гепатит В виявлений у 70 хворих (38%), хронічний гепатит С – у 99 хворих (53%) і мікст-гепатити В+С у 18 дітей (9%). Із них у 83 дітей гепатит розвинувся на тлі онкопатології. Професор І.І. Незгода зазначила, що супутня онкологіч-

на патологія значно ускладнює проведення противірусного лікування хронічних вірусних гепатитів. Серед дітей, які спостерігалися, 55% хворих отримували симптоматичну і патогенетичну терапію, а 45% – противірусну.

Професор ХМАПО В.П. Малий виступив із доповіддю: «Гепатопротектори в комплексному лікуванні хворих на вірусні гепатити» і зауважив, що застосування гепатопротекторів при ураженнях печінки різної етіології є обґрунтованим з огляду на патогенез даної патології. Відмітив, що медикаментозна терапія повинна бути максимальною ошадливою, призначення препаратів повинно бути диференційованим, необхідно враховувати також етіологію хвороби, вираженість цитолітичного мезенхім-запального процесу, наявність або відсутність ознак холестазу. Значна кількість сучасних гепатопротекторів поки не мають підтверджень клінічної ефективності з позицій доказової медицини, у зв'язку з чим перелік показів до їх застосування вимагає додаткового наукового обґрунтування. Професор В.П. Малий представив препарат – ремаксол – як універсальний гепатопротектор, який має регенеруючу, антиоксидантну, холеретичну, холекінетичну, дезінтоксикаційну та антидепресивну дію.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця професор О.А. Голубовська доповіла про реалізацію Загальнодержавної програми профілактики та лікування вірусних гепатитів. Наголосила на випадках непридатних втручань громадських організацій у прийняття рішень стосовно вибору схем лікування вірусних гепатитів, що ускладнює роботу фахівців як на національному, так і регіональному рівнях.

По завершенню доповідей відбулося жваве обговорення, оскільки питання лікування хронічних вірусних гепатитів на сьогоднішній день є одним із пріоритетних питань охорони здоров'я України.