

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

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY  
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

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

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ  
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

# ГЕПАТОЛОГІЯ GERATOLOGIA

№ 1 (39), 2018

*Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах даних:  
РИНЦ (Российский индекс цитирования), Index Copernicus (53.80)*

*Journal indexed in scientometric international databases:  
RSCI (Russian Science Citator Index), Index Copernicus (53.80)*

Львів – 2018  
Lviv – 2018

## 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 № 11-ВР від 28.03.2018 р.)  
Здано на складання 09.04.2018.  
Підписано до друку 12.04.2018.  
Папір офсетний. Друк офсетний.  
Наклад 500 прим.

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

*Розповсюдження журналу через редакцію.*

### Свідоцтво про державну реєстрацію

Серія КВ № 13915-2888Р


*Відповідно до постанови ВАК України від 13 липня 2015 р. № 747 журнал «Гепатологія» включено до переліку фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора 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](mailto:hepatology@i.ua)  
[www.hepatology.org.ua](http://www.hepatology.org.ua)  
 [facebook.com/Gepatologia](https://facebook.com/Gepatologia)

### Друк:

ФОП С. А. Прокопович  
e-mail: [machina\\_of\\_madness@yahoo.com](mailto: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](mailto:hepatology@i.ua)  
[www.hepatology.org.ua](http://www.hepatology.org.ua)  
 [facebook.com/Gepatologia](https://facebook.com/Gepatologia)

## Print:

Physical Enterprise S.A. Prokopovytch  
e-mail: [machina\\_of\\_madness@yahoo.com](mailto: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

И.А. Зайцев, В.В. Потий, В.Т. Кириенко

**Эффективный скрининг как необходимое условие реализации программы ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов в Украине . . . . . 6**

І.І. Незгода, Л.В. Мороз, Ш. Сінгх, О.О. Сінгх

**Плазмовий остеопонтін як біомаркер фіброзу печінки у дітей з хронічним гепатитом В . . . . . 12**

Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, О.П. Штепа, Д.А. Кисельов, О.В. Кузьменко

**Поширеність HCV-інфекції в Дніпропетровському регіоні . . . . . 21**

Н.О. Виноград, З.П. Васишин, О.О. Юрченко, Л.П. Козак

**Ураження печінки у хворих на вірусний кліщовий енцефаліт . . . . . 29**

О.В. Рябоконь, А.Б. Хелемендик, Л.Ю. Сіянова, Ю.Ю. Рябоконь

**Аналіз моніторингу хворих на хронічний гепатит В при визначенні необхідності проведення противірусного лікування . . . . . 37**

### На допомогу практикуючому лікарю

Б.А. Герасун

**Імунологічне прогнозування печінкової енцефалопатії у хворих на гострий гепатит В . . . . . 45**

## CONTENTS

### Actual problem

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

**Efficient screening as a necessary condition for implementation of the who program on elimination of viral hepatitis in Ukraine . . . . . 6**

I.I. Nezgod, L.V. Moroz, S. Singh, O.O. Singh

**Plasma osteopontin as a biomarker of liver fibrosis in children with chronic hepatitis B . . . . . 12**

L.R. Shostakovych-Koretskaya, O.P. Shevchenko-Makarenko, O.P. Shtepa, D.A. Kiselev, O.P. Kuzmenko

**Prevalence of HCV-infection in Dnipropetrovsk region . . . . . 21**

N.A. Vynograd, Z.P. Vasylyshyn, O.O. Yurchenko, L.P. Kozak

**Liver damage in patients with tick-borne encephalitis . . . . . 29**

E.V. Ryabokon, A.B. Helemendik, L.Yu. Siyanova, Yu.Yu. Riabokon

**Analysis of monitoring of patients with chronic hepatitis B in determining necessity of carrying out of anti-virus treatment . . . . . 37**

### To help practitioner

B.A. Herasun

**Immunological prognosis of liver encephalopathy in patients with acute hepatitis B . . . . . 45**

## ЭФФЕКТИВНЫЙ СКРИНИНГ КАК НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ВОЗ ПО ЭЛИМИНАЦИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В УКРАИНЕ

И. А. Зайцев<sup>1</sup>, В. В. Потий<sup>2</sup>, В.Т. Кириенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup> Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

**Зв'язок з авторами:** Зайцев Ігор Андрійович, д.мед.н., професор кафедри інфекційних хвороб національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; тел.: +38050534928; e-mail: igor.a.zaytsev@gmail.com

В статье представлены расчетные данные о количестве больных, подлежащих ежегодному выявлению, с целью лечения в соответствии с определенными стратегиями терапии, что необходимы для достижения результатов, предусмотренных программой ВОЗ по элиминации гепатита С в Украине до 2030 года. Был использован метод моделирования, позволяющий оценить изменения в численности инфицированных популяций, прогрессировании заболеваний, удельный вес пациентов с различными стадиями фиброза; летальность, связанную с конечными стадиями болезни печени.

**Ключевые слова:** Программа ВОЗ, вирусный гепатит С, популяция инфицированных, стратегии терапии, прогрессирование болезни.

## ЕФЕКТИВНИЙ СКРИНІНГ ЯК НЕОБХІДНА УМОВА РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОГРАМИ ВООЗ З ЕЛІМІНАЦІЇ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В УКРАЇНІ

І.А. Зайцев<sup>1</sup>, В.В. Потій<sup>2</sup>, В.Т. Кірієнко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет ім. А. А. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

У статті представлено розрахункові дані про кількість хворих, яких необхідно виявляти щорічно, з метою лікування, згідно певних стратегій терапії, що необхідно для досягнення цільових показників програми ВООЗ з елімінації гепатиту С в Україні до 2030 року. Був використаний метод моделювання, що дозволяє оцінити зміну чисельності інфікованої популяції, прогресію захворювання, питому вагу пацієнтів з різними стадіями фіброзу, летальність, пов'язану з кінцевими стадіями захворювання печінки.

**Ключові слова:** Програма ВООЗ, вірусний гепатит С, популяція інфікованих, стратегії терапії, прогресія захворювання.

## EFFICIENT SCREENING AS A NECESSARY CONDITION FOR IMPLEMENTATION OF THE WHO PROGRAM ON ELIMINATION OF VIRAL HEPATITIS IN UKRAINE

I.A. Zaytsev<sup>1</sup>, V.V. Potii<sup>2</sup>, V.T. Kirienko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine

Hepatitis C virus is the main cause of chronic liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, as well as the most common indication for liver transplantation in many countries, including Ukraine. To achieve the goals of the WHO elimination program, it is necessary to treat a significant number of the population with hepatitis C in Ukraine. This suggests that increased range for screening and treatment will be critical for Ukraine. The article presents estimation of the number of patients to be diagnosed annually for treatment in accordance with certain therapeutic strategies that are necessary to achieve the WHO target for elimination of hepatitis C in Ukraine by 2030. A modeling method was used to estimate the change in the number of infected individuals, the progression of the disease, the proportion of patients with different stages of fibrosis, the mortality associated with the terminal stages of the liver disease.

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

В Украине количество больных с известным заболеванием печени составляет лишь около 7% от предполагаемой численности инфицированной популяции (104879 официально зарегистрированных пациентов на начало 2017 года) [1]. Необходимым условием реализации программы ВОЗ по элиминации вирусного гепатита (снижение числа новых случаев вирусного гепатита В и С на 30% к 2020 году и на 90% к 2030 году, и снижение смертности от конечных стадий заболевания печени на 10% и на 65% к 2020 и 2030 году соответственно) является не только наличие необходимого минимума средств для приобретения противовирусных препаратов, но и достаточного числа пациентов,

которым бы данное лечение могло быть назначено [2]. Согласно нашим расчетам, для снижения летальности на 65% к 2030 году, ежегодно противовирусную терапию должны получать не менее 21 тыс. больных гепатитом С с тяжелым фиброзом и столько же – с циррозом (Стратегия №1) [3]. Главным недостатком Стратегии №1, является то, что за время выполнения программы прогрессию заболевания из F2 в F3/F4 будут иметь около 400 тыс. больных [3]. Частично преодолеть этот недостаток позволяет Стратегия №3, когда лечение будут получать больные не только с 3-4-й стадией заболевания, но и со 2-й в пропорции 2:1:2 в первые 7 лет выполнения программы и 1:5:15 – в последующие

7 лет. При этом общее число ежегодно пролечиваемых больных остается тем же, а количество пациентов с прогрессирующей заболеванием из F2 в F3/4 будет меньше приблизительно на 100 тыс. человек [3].

Цель настоящего исследования: определить минимальное число пациентов, которых нужно выявлять ежегодно, для того чтобы пролечить 42 тыс. больных согласно Стратегии №1 и Стратегии №3, а также оценить влияние проводимого скрининга на число новых случаев вирусного гепатита В и С к 2030 году [3].

**Материалы и методы исследования.** Минимальное число больных, которое необходимо выявить, чтобы иметь возможность пролечить 42 тыс. пациентов с тяжелым фиброзом/циррозом, согласно стратегии №1, определяли по формуле 1:

$$X=42000*100/A - B \quad (1)$$

где X – число пациентов, которых необходимо выявлять ежегодно;

A – доля больных с F3/4 в популяции больных гепатитом С в текущем году;

B – число выявленных в прошлые годы пациентов с F0-2, у которых заболевание трансформировалось в F3 в предыдущем году.

Минимальное число больных, которое необходимо выявить, чтобы иметь возможность пролечить 42 тыс. пациентов со стадиями фиброза F2-F4, согласно Стратегии №3, определяли по

формулам 2, 3, 4 для 2015-2022; 2023; 2024-2030 гг. соответственно.

$$X_{15-21} = \frac{\left(\frac{42000}{5} * 2 - F4_{15-21}^{3 \rightarrow 4}\right) * 100}{F4_{15-21}} \quad (2)$$

где  $X_{15-21}$  – число пациентов, которых необходимо выявлять ежегодно с 2015 по 2021 гг.;

$F4_{15-21}$  – доля больных с F4 в популяции больных гепатитом С с 2015 по 2021 год;

$F4_{15-21}^{3 \rightarrow 4}$  – число выявленных в прошлые годы пациентов с F0-3, у которых заболевание трансформировалось в F4 в предыдущем году.

$$X_{22} = \frac{\left(\frac{42000}{14} * 7 - F2_{22}^{3 \rightarrow 4}\right) * 100}{F4_{22}} \quad (3)$$

где  $X_{22}$  – число пациентов, которых необходимо выявить в 2022 г.;

$F4_{22}$  – доля больных с F4 в популяции больных гепатитом С в 2022 году;

$F4_{22}^{3 \rightarrow 4}$  – число выявленных в прошлые годы пациентов с F0-3, у которых заболевание трансформировалось в F4 в предыдущем году.

$$X_{23-29} = \frac{\left(\frac{42000}{21} * 15 - F4_{23-29}^{3 \rightarrow 4}\right) * 100}{F4_{23-29}} \quad (4)$$

где  $X_{23-29}$  – число пациентов, которых необходимо выявлять ежегодно с 2023 по 2029 гг.;

$F4_{23-29}$  – ежегодная доля больных с F4 в популяции больных гепатитом С с 2023 по 2029 гг.;



$F4_{23-29}^{3-4}$  – число выявленных за прошлые годы больных с F0-3, у которых в прошлом году заболевание прогрессировало из F3 в F4.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно созданной нами модели естественного течения гепатита С, с 2015 по 2029 год число больных гепатитом С сократится с 1471433 до 1163752 человек за счет превалирования летальности от ЦП и ГЦК над заболеваемостью острым гепатитом С. При этом доля больных с тяжелым фиброзом и ЦП будет увеличиваться, а с мягким и умеренным – соответственно, снижаться (табл.1).

В связи с этим, необходимость в выявлении новых больных с гепатитом С и фиброзом F0-4 для реализа-

ции Стратегии №1, будет неуклонно снижаться с 112691 пациентов в 2015 году до 35859 в 2029-м (рис. 1). Связано это как с увеличением доли больных с тяжелым фиброзом/циррозом в генеральной популяции (36% и 55%, соответственно в 2015 и 2029 году) (табл. 1), так и ростом числа пациентов с прогрессией заболевания в F3 среди ранее выявленных больных с F0-2 (219415 больных за 2015-2029 гг.) (рис. 1). Всего же, для лечения 630 тыс. больных со стадией фиброза F3/F4 (по 42 тыс. ежегодно) с 2016 по 2030 год необходимо выявить 954954 пациентов со стадиями фиброза F0-F4 (65% от численности инфицированной популяции на начало 2015 года), что, само по себе, является нетривиальной задачей. К примеру, в США, где существует государственная програм-

Таблица 1.

**Доля больных со стадиями фиброза F3/F4 и F2, F3, F4 при естественном течении заболевания**

Год	Численность инфицированной популяции	Доля больных со стадиями фиброза (%)		
		F2	F3	F4
2015	1471433	20,9	18,0	17,2
2016	1453867	20,2	19,3	17,0
2017	1437310	19,7	20,7	17,1
2018	1419893	19,2	21,9	17,2
2019	1401866	18,9	22,9	17,5
2020	1383372	18,5	23,9	17,8
2021	1350380	18,2	24,9	17,6
2022	1331602	18,1	25,9	18,1
2023	1312319	17,8	26,9	18,7
2024	1292547	17,6	27,8	19,3
2025	1272308	17,3	28,6	19,9
2026	1226832	17,0	29,5	19,7
2027	1206496	17,0	30,1	20,7
2028	1185463	16,8	30,7	21,7
2029	1163752	16,5	31,3	22,5

ма скрининга на гепатит С, к настоящему времени выявлены около 50% больных [4], в европейских странах – от 30% до 57%; наибольшее количество диагностированных случаев – в Швеции (81%) [5].

В том случае, если за 2015-2029 год удастся выявить 955 тыс. больных, численность невыявленной популяции составит 516479 тыс. человек. За 15 лет 30% из них (154368) умрут от ЦП или ГЦК, еще 3,5% - от других причин, не связанных с заболеванием печени. Таким образом, к 2030 году численность невыявленной популяции составит 343517 больных или 29,5% от 1141416 человек при естественном течении заболевания. Это на 19,5% больше целевого показателя ВОЗ, что дает возможность сделать

вывод, что реализация Стратегии №1, хотя и позволит снизить летальность до необходимого уровня (65%), тем не менее, не гарантирует реализации программы ВОЗ в Украине в полном объеме.

При реализации Стратегии № 3 число больных, которых необходимо выявлять ежегодно, определяется удельным весом пациентов с ЦП: в период с 2015 по 2022 год их удельный вес меньше, чем больных с F2 или F3 (табл. 1), а соотношение, в котором они должны получить лечение в эти годы составляет 2:1:2. С 2024 по 2030 год основную массу больных, которые должны получать лечение составят пациенты с ЦП (соотношение F2:F3:F4 будет равно 1:5:15). Поэтому их удельный вес в популя-

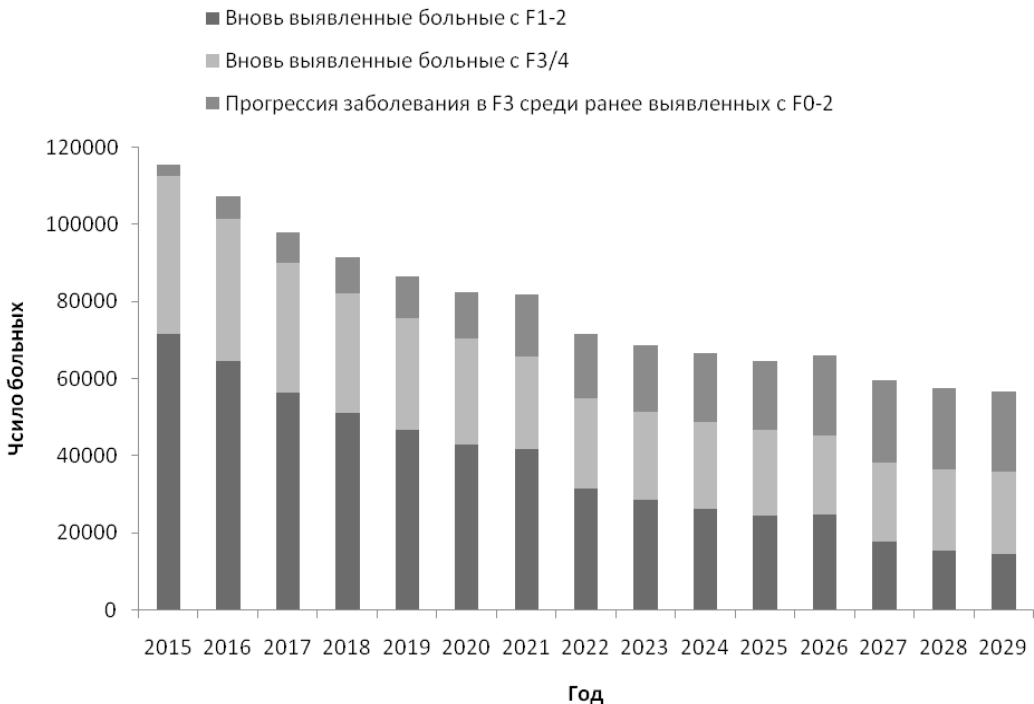


Рисунок 1. Ежегодное число и структура популяции вновь выявляемых больных гепатитом С, достаточных для назначения лечения 42000 пациентам с F3/4 согласно Стратегии №1.

ции также будет иметь решающее значение в общем числе пациентов, которых необходимо выявлять при скрининге ежегодно.

Согласно нашим расчетам, проведенным в соответствии с формулами 2-4, для реализации Стратегии №3 с 2016 по 2030 год необходимо выявить 1133572 больных со стадиями фиброза F0-F4, что на 178618 пациентов больше по сравнению со Стратегией №1. Из 337861 невыявленных больных за 15 лет 40,9% (138221) умрут от ЦП или ГЦК, еще 5,4% - от других причин, не связанных с заболеванием печени. Таким образом, к 2030 году численность невыявленной популяции составит 181332 больных или 15,8% от таковой при естественном течении заболевания. В резуль-

тате лечения будут излечены 581 тыс. пациентов, что позволит снизить летальность к 2030 году на 65% [3].

Таким образом, реализация программы ВОЗ в Украине по Стратегии №3 является более предпочтительной. Формально, она приближает нас к достижению обоих целевых показателей: к 2030 году летальность удастся снизить на 65 % (целевой показатель 65%), а число новых случаев заболевания – на 84,2% (целевой показатель 90%). Одновременно с этим, Стратегия №3 предполагает лечение значительного числа пациентов с F2, что позволяет предупредить нежелательную прогрессию заболевания у 20% этой категории больных и тем самым выгодно отличает Стратегию №3 от Стратегии №1.

### **Литература**

1. А. Муртузаоглы, О.А. Голубовская, П. Бугиш и др. Расширяя возможности лечения гепатита С. // Здоров'я України № 3. 2017. С. 14-15.
2. Глобальная стратегия сектора охраны здоровья по вирусным гепатитам на 2016- 2021 гг.
3. И.А. Зайцев, В.В. Потий, В.Т. Кириенко. Возможные стратегии реализации программы ВОЗ по элиминации гепатита С в Украине к 2030 году. // Гепатология №4 (38), 2017. С. 6-13.
4. Yehia B, Schranz A, Umscheid C, Lo Re III V. The Treatment Cascade for Chronic Hepatitis C Virus Infection in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2014; 9(7):e101554. doi: 10.1371/journal.pone.0101554
5. P. Bruggmann, T. Berg, A. L. H. Øvrehus, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21, (Suppl. 1), 5–33.

## ПЛАЗМОВИЙ ОСТЕОПОНТИН ЯК БІОМАРКЕР ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В

І.І. Незгода, Л.В. Мороз, Ш. Сінгх, О.О. Сінгх

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

**Зв'язок з авторами:** Незгода Ірина Іванівна, проф., д.мед.н., завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; тел.: +380979143340; e-mail: nezgoda59@gmail.com

У статті представлені результати дослідження 71 дитини з хронічним вірусним гепатитом В віком від 3 до 17 років, зокрема у 41 хворого гепатит перебігав на тлі гострого лімфобластного лейкозу. Метою дослідження було визначення рівня плазмового остеопонтину у дітей, залежно від вірусного навантаження, активності запального процесу та ступеня фіброзу в печінці. Встановлено, що рівень даного глікопептиду у дітей з ХГВ на тлі гострого лімфобластного лейкозу достовірно вищий, ніж у хворих з ХГВ і здорових ( $p < 0,05$ ). Незалежно від вірусного навантаження, активності процесу та ступеня фіброзу суттєво вищі значення остеопонтину виявлені саме у дітей з ХГВ на тлі гострого лімфобластного лейкозу, ніж у решти обстежених. Крім того, у більшості дітей даної групи діагностовані фібротичні зміни (F1–F3) з різною активністю некрозапального процесу в печінці (A0–A3). У хворих з ХГВ на тлі гострого лімфобластного лейкозу рівень плазмового остеопонтину позитивно корелює зі ступенем фіброзу та активністю печінкового запалення ( $p < 0,05$ ). Отже, остеопонтин є важливим компонентом позаклітинного матриксу, який сприяє фіброзу печінки і може вважатись новим неінвазивним біомаркером його важкості у дітей з хронічним гепатитом В.

**Ключові слова:** хронічний гепатит В, діти, лімфобластний лейкоз, фіброз, остеопонтин.

## ПЛАЗМОВИЙ ОСТЕОПОНТИН КАК БИОМАРКЕР ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

И.И. Незгода, Л.В. Мороз, Ш. Сингх, О.О. Сингх

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

В статье представлены результаты обследования 71 ребенка с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) в возрасте от 3 до 17 лет, у 41 больного гепатит протекал на фоне острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Целью исследования

было определение уровня плазменного остеопонтин (ОПН) у детей, в зависимости от вирусной нагрузки, активности воспалительного процесса и степени фиброза в печени. Установлено, что уровень данного гликопептида у детей с ХГВ на фоне ОЛЛ достоверно выше, чем у больных с ХГВ и здоровых ( $p < 0,05$ ). Независимо от вирусной нагрузки, активности процесса и степени фиброза существенно более высокие значения ОПН обнаружены именно у детей с ХГВ на фоне ОЛЛ, чем у остальных обследованных. Кроме того, у большинства детей данной группы диагностированы фибротические изменения (F1-F3) с различной активностью некровоспалительного процесса в печени (A0-A3). У больных с ХГВ на фоне ОЛЛ уровень плазменного ОПН положительно коррелирует со степенью фиброза и активностью печеночного воспаления ( $p < 0,05$ ). Таким образом, остеопонтин является важным компонентом внеклеточного матрикса, который способствует фиброзу печени и может считаться новым неинвазивным биомаркером его тяжести у детей с хроническим гепатитом В.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, дети, лимфобластный лейкоз, фиброз, остеопонтин

## PLASMA OSTEOPONTIN AS A BIOMARKER OF LIVER FIBROSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS B

I.I. Nezgoda, L.V. Moroz, S. Singh, O.O. Singh

Vinnitsa National Medical University named after M.I. Pirogov, Vinnytsya, Ukraine

The article presents the results of 71 children with chronic viral hepatitis B (CHB) aged 3 to 17 years, of them 41 cases of hepatitis were with acute lymphoblastic leukemia (ALL) (main group) and the control group included 20 healthy children. The aim of the study was to determine the level of plasma osteopontin (OPN) in children, depending on the viral load, intensity of inflammatory activity and the degree of fibrosis in the liver. According to the results, the level of this glycopeptide in CHB children with ALL (248,20 [185,18-408,72] ng/ml) is significantly higher than in patients of comparison group with CHB (119,45 [76,50-193,45] ng/ml) and in healthy children (94.50 [74.55-115.0] ng/ml) ( $p < 0,05$ ). In the main group, the level of OPN was significantly higher in patients with low viral load (208.06 [185.18-327.53] ng/ml) and high viral load (250.38 [182.47-472.52] ng/ml) compared to healthy children ( $p < 0,05$ ). As a result of the study, it was found that only 13 children (31.7%) with CHB and ALL had no liver fibrosis, whereas more than half of these patients (68.24% (28)) were with various degrees of liver fibrosis, from F1 to F3. It should be noted that minimum level of OPN was observed in children without liver fibrosis in the main group (185.18 [79.72-215.62] ng/ml) as well as in the comparison group (81.57 [65.62-90.18], ng/ml); and with the increase in degree of fibrosis, the plasma OPN levels also increased. In patients from the main group with F3, the level of OPN (472.52

ng/ml) was significantly higher than with F1 (216.23 [196.80-258.25] ng/ml) ( $p < 0.05$ ). In the patients with liver fibrosis F2 (490.23 [408.72-500] ng/ml), the level of OPN was significantly higher than in children with F1 ( $p < 0.05$ ). A similar pattern was also observed in children of the comparison group ( $p < 0.05$ ). Consequently, during the assessment of OPN levels in the main group and the comparison group, it was found that this index is higher in all CHB patients with ALL as compared with the control group (children with CHB). While absolute certainty was significantly higher in the patients with F2.

As per the degree of inflammatory activity, it was found that the vast majority of children, 56.66% (17 patients) with CHB recovered without inflammatory processes in the liver, whereas only 14.64% (6 patients) of CHB patients with ALL did. In general, 85.36% (35 children) belonging to this category had a pathological process in the liver accompanied by non-inflammatory activity with the degrees ranging from A1 and A3. On assessment of plasma OPN level in both groups, it was found that the degree of inflammatory activity was higher in patients of the main group in the survey. Among the patients with inflammatory activity A1, the level of OPN was significantly higher ( $p < 0.05$ ) in CHB patients with ALL (232.73 [220.22-500.0] ng/ml) than in the patients with CHB (156.20 [113.60-196.60] ng/ml).

Based on correlation analysis, a direct correlation between the level of OPN, the stage of fibrosis and the inflammatory activity were determined in both study groups. Thus, with the increase in the degree of liver fibrosis, the level of plasma OPN in patients of the main group ( $r = 0.721$ ,  $p < 0.001$ ) and the comparison groups ( $r = 0.769$ ,  $p < 0.001$ ) increases. A similar positive correlation was found between the level of OPN and non-inflammatory activity in the liver of CHB patients with ALL ( $r = 0.63$ ,  $p < 0.001$ ) and CHB ( $r = 0.55$ ,  $p < 0.001$ ). The data we have received coincide with the data of foreign literature. Osteopontin is an important component of the extracellular matrix that promotes liver fibrosis and can be considered as a new non-invasive biomarker for its severity in children with chronic hepatitis B.

**Key words:** chronic hepatitis B, children, lymphoblastic leukemia, fibrosis, osteopontin.

Однією із важливих проблем сучасної інфектології залишається хронічний вірусний гепатит В, що має тенденцію до зростання як у дітей, так і у дорослих [1]. ХГВ у дітей характеризується безсимптомним, рецидивуючим перебігом, відсутністю стійкої ремісії, розвитком у подальшому важких системних ускладнень, а також можливістю трансформації у фіброз і цироз печінки [2, 3].

Фіброзоутворення в печінці є одним із важких проявів прогресування хронічних гепатитів, що може виникати як у дорослого, так і у дитячого населення. Активація фіброгенезу зазвичай призводить до порушення структури сполучно-тканинного каркаса печінки, що в свою чергу визначає функціональну неспроможність подальших процесів регенерації [4].

Біопсія печінки, як «золотий стандарт» в діагностиці фіброзу, у дітей має суттєві обмеження, обумовлені об'єктивними та суб'єктивними причинами (відсутністю кваліфікованих кадрів, частими відмовами через високий ризик травматизму і розвиток важких ускладнень, часті розбіжності результатів гістологічного дослідження) [4, 5].

Сьогодні у світі чимало наукових робіт присвячено дослідженню потенційних сироваткових маркерів фіброзу та розробці біохімічних діагностичних тестів для визначення ступеня його вираженості [6].

Саме тому у дітей обґрунтованим є пошук нових неінвазивних методів оцінки фіброзу печінки. Згідно сучасних даних наукових досліджень одним із таких біомаркерів є остеопонтін плазми крові. Остеопонтін (ОПН) – це фосфорильований, збагачений сіловою кислотою, глікопротеїн кісткового матриксу, що є своєрідним мостом між клітинами та мінералами, звідки і походить його назва (лат. «rontin», «rons» – міст).

Враховуючи те, що ОПН експресується в різноманітних клітинах організму, зокрема в кістках, імунних клітинах, він бере участь як в нормальних фізіологічних процесах, так і в патогенезі різноманітних захворювань [7]. Щодо печінки експресія ОПН є найвищою саме в купферовських клітинах, макрофагах, зірчастих клітинах печінки [8], що в свою чергу забезпечує участь даного пептиду у відповіді організму на інфекцію та пошкодження в печінці [9].

Будучи важливим компонентом екстрацелюлярного матриксу, ОПН індукує накопичення і зв'язування колагену I типу, фібрoneктину і остеокальцину в субендотеліальному просторі між гепатоцитами та ендотеліальними клітинами, отже, бере участь у ремодельованні тканин та фіброгенезі в печінці [10]. ОПН виступає біомаркером важкості фіброзу [11]: рівні плазматичного ОПН суттєво вищі у хворих зі значним фіброзом ( $F \geq 2$ ), ніж у осіб з мінімальним фіброзом або його відсутністю ( $F < 2$ ). Французькими вченими [12] доведено, що рівні ОПН в печінці, жировій тканині та плазмі крові корелюють з фіброзом у пацієнтів з алкогольною хворобою печінки. Подібні результати отримані у хворих з хронічними гепатитами B і C, порівняно зі здоровими. Рядом науковців встановлена клінічна доцільність визначення плазматичної концентрації ОПН у хворих з хронічною хворобою печінки, обумовленою HBV і HCV-інфекцією [13, 14]. Високі рівні ОПН корелювали зі стадіями фіброзу за шкалою METAVIR та рівнем запальних змін за шкалою NAFL. Найновіші дані літератури вказують на важливу роль ОПН у розвитку та прогресуванні у дітей та людей молодого віку окремих онкологічних захворювань, таких як гострий лімфобластний лейкоз, злоякісна гліома, тератоїдна/рабдоїдна пухлина, мультисистемний гістіоцитоз клітин Лангерханса [15].

Останнім часом з'явилась велика кількість дітей з хронічними гепатитами, які виникли на тлі онкогематологічної патології. Враження печінки

в них носять багатофакторний характер. Це обумовлено власне вірусною інфекцією, а також станом глибокої імуносупресії, що є результатом тривалої гепатотоксичної дії поліхіміотерапії (ПХТ) та інших лікарських засобів, які використовуються в якості супровідної терапії. У зв'язку з цим нас зацікавив ОПН як біомаркер фібротичних змін в печінці даного контингенту хворих. В Україні дослідження такого плану не проводилось.

**Мета дослідження:** визначити рівень плазмового остеопонтину у дітей з ХГВ на тлі гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) в залежності від вірусного навантаження, ступеня фіброзу та вираженості некрозапального процесу.

**Матеріали та методи:** дослідження проводились кафедрою дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова на базі Вінницької обласної клінічної інфекційної лікарні з січня 2015 по лютий 2017 року. Обстежено 71 дитину з хронічним вірусним гепатитом В у віці від 3 до 17 років. Тривалість HBV-інфекції у хворих становила 2 роки. Діти отримували базисну симптоматичну терапію. За віком досліджувальна група дітей розподілилась таким чином: діти від 3 до 6 років становили 18,3% (13 хворих), від 6 до 9 років – 25,4% (18 хворих), від 9 до 17 років – 56,3% (40 хворих). В дослідженні переважали хлопчики – 39 (54,8%). Усі хворі були розподілені на дві репрезентативні групи. Основну групу становила 41 дитина з хронічним гепатитом В на тлі лімфобластного лейкозу. Слід зазначити, що діагноз ГЛЛ хворим виставлявся згідно офі-

ційної документації онкогематологічного відділення Вінницької обласної клінічної дитячої лікарні, де вони знаходились на лікуванні (ВОКДЛ). Верифікація діагнозу ХГВ проводилась на підставі виявлення в крові хворих ДНК методом ПЛР (на тест – системах ННФ «ДНК – технологія», Росія). Для визначення вірусного навантаження застосовано кількісний варіант полімеразної ланцюгової реакції. Вірусне навантаження оцінювали як низьке при показниках ДНК HBV в сироватці крові  $\leq 600.000$  МО/мл, а високе  $> 600.000$  МО/мл. Крім цього методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали антигени та антитіла (HBsAg, HBeAg, anti-HBsAg, anti-HBeAg, anti-HBeAg) виробництва НВО – діагностична система (Нижній Новгород, Росія). Оцінку активності некрозапального процесу та ступеня фіброзу здійснювали за допомогою Fibrotest (лабораторія «Sinevo»), стадію фіброзу визначали по шкалі METAVIR. Рівень ОПН в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) набору Human Osteopontin Quantikine ELISA Kit згідно інструкцій виробника (R&D Systems, Dos To, Minneapolis, MN, США) з мінімальним визначенням дози ОПН від 0,006 до 0,024 нг/мл.

Дослідження проводилось відповідно до вимог медичної статистики, за умови письмової згоди батьків обстежених дітей. Отримані цифрові дані було опрацьовано за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010, Statistica 6 (StatSoft Inc. США) з використанням описового, порів-



няльного аналізу. Загальностатистичний аналіз включав обчислення медіани (Me) та інтерквартильних інтервалів (С25-С75). Проводили оцінку значущості середніх відмінностей в незалежних вибірках за допомогою непараметричного методу Манна-Уїтні. Відмінності вважалися статистично достовірними при  $p < 0,05$ . Ступінь взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана (R).

**Результати дослідження та обговорення.** В процесі наукової роботи

визначили рівень плазмового ОПН в досліджуваних групах. Встановлено, що даний показник у дітей з ХГВ на тлі ГЛЛ (248,20 [185,18-408,72] нг/мл) був достовірно вищим, ніж у дітей з ХГВ (119,45 [76,50-193,45] нг/мл) і контрольної групи (94,50 [74,55-115,0] нг/мл) ( $p < 0,05$ ) (рис.1).

На основі даних ПЛР всі, без винятку, хворі знаходились в стадії реплікації вірусу з вірусним навантаженням в межах  $10^2 - 10^8$  МО/мл.

У всіх дітей з ХГВ на тлі ГЛЛ рівень плазмового ОПН, незалежно від ступеня вірусного навантаження, був до-

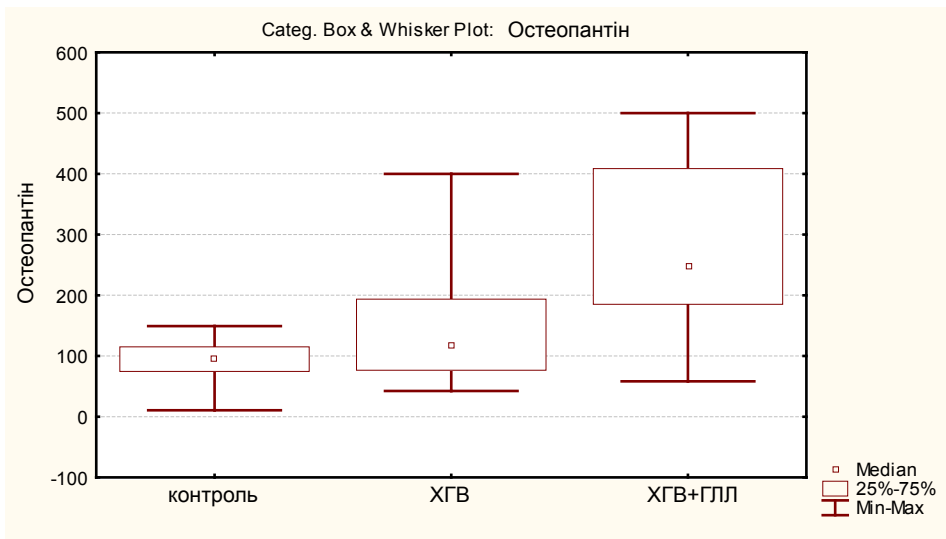


Рисунок 1. Вміст плазмового ОПН у досліджуваних групах та групі контролю.

Таблиця 1.

**Рівень ОПН у групах хворих, залежно від величини вірусного навантаження, Me [С25-С75]**

Групи хворих	Хворі з вірусним навантаженням $\leq 600.00$ МО/мл	Хворі з вірусним навантаженням $> 600.00$ МО/мл	Здорові
ХГВ	111,80[71,94-195,15]* (n=20)	131,12[86,50-178,40](n=10)	94,50[74,55-115,0] (n=20)
ХГВ+ГЛЛ	208,06[185,18-327,53]* (n=14)	250,38[182,47-472,52]* (n=28)	
$p < 0,05$	$p = 0,009$	$p = 0,007$	

\* - достовірна різниця з групою здорових ( $p < 0,05$ )

стовірно вищим, ніж у групі контролю ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Порівнюючи рівні плазмового ОПН в основній групі та групі порівняння, встановлено, що даний показник був достовірно вищий у дітей з ХГВ на тлі ГЛЛ як з високим, так і низьким вірусним навантаженням ( $p < 0,05$ ) (див. табл.3).

У результаті дослідження встановлено, що лише у 13 дітей (31,7%) ХГВ на тлі ГЛЛ перебігав без фібротичних змін в печінці, тоді як у більшій половини цих хворих (68,24% (28)) гепатит супроводжувався фіброзом печінки різного ступеня вираженості – від F1 до F3 (табл. 2).

На відміну від хворих основної групи обстеження, у більшій половини дітей з ХГВ (56,67% (17 дітей)) не було виявлено ознак фіброзу печінки. У решти (43,33% (13 дітей)) діагностовано фіброз F1–F2. Слід зазначити що, у дітей як основної групи так і групи порівняння, мінімальний рівень ОПН спостерігався у дітей без фіброзу печінки. Із зростанням ступеня фіброзу підвищуються рівні плазмового ОПН. У хворих основної групи зі ступенем

фіброзу F2, F3 рівні ОПН достовірно вищі, ніж при фіброзі F1 ( $p < 0,05$ ). Подібна закономірність прослідковується і у дітей групи порівняння.

Оцінивши рівні ОПН у дітей основної групи та групи порівняння встановлено, що цей показник вищий у всіх хворих з ХГВ на тлі ГЛЛ, на відміну від дітей з ХГВ, при цьому достовірно вище у пацієнтів з фіброзом печінки F0 та F2.

У переважної більшості дітей з ХГВ (56,66%; 17 хворих) були відсутні запальні зміни в печінці (A0), при ХГВ на тлі ГЛЛ таких хворих було лише 6 (14,64%). У 35 дітей (85,36%) основної групи патологічний процес у печінці супроводжувався некрозапальною активністю (A1–A3). Оцінюючи рівні ОПН в обох досліджуваних групах з різними ступенями активності, значення даного показника були вищі саме у пацієнтів основної групи обстеження. У дітей з активністю процесу A1 рівень ОПН був достовірно вищим у хворих з ХГВ на тлі ГЛЛ, ніж у пацієнтів з ХГВ ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

В обох досліджуваних групах проведено кореляційний аналіз між рів-

Таблиця 2.

**Рівень ОПН у хворих в залежності від ступеня фіброзу, Me [С25-С75]**

Ступінь фіброзу	ХГВ	ХГВ+ГЛЛ	Здорові
F0	81,57[65,62-90,18]# (n=17)	185,18[79,72-215,62] (n=13)	94,50 [74,55-115,0] (n=20)
F1	167,62[136,94-245,15]* (n=10)	216,23[196,80-258,25] (n=14)	
F2	304,50[246,74-324,18]*# (n=3)	490,23[408,72-500,0]* (n=13)	
F3	-	472,52* (n=1)	
$p < 0,05$	pF0-F1, pF0-F2, pF1-F2	pF0-F2, pF0-F3, pF1-F2, pF1-F3	

\* - достовірна різниця з групою здорових ( $p < 0,05$ );

# - достовірна різниця з групою хворих на ХГВ+ГЛЛ ( $p < 0,05$ )

Таблиця 3.

**Рівень ОПН у хворих в залежності від ступеня активності, Me [С25-С75]**

Ступінь активності	ХГВ	ХГВ+ГЛЛ
A0	81,57 [65,62-126,24] (n=17)	73,44 [64,30-156,20] (n=6)
A1	156,20 [113,60-196,60]* (n=11)	232,73 [196,80-258,30] (n=18)
A2	285,46 [246,74-324,18] (n=2)	473,75 [220,22-500,0] (n=11)
A3	-	478,79 [215,20-490,23] (n=6)
p<0,05	pA0-A1, pA0-A2	pA0-A1, pA0-A2, pA0-A3, pA1-A2, pA1-A3

\* - достовірна різниця між групами хворих зі ступенем активності A1 (p<0,05).

нем ОПН, стадією фіброзу та активністю некрозапального процесу. Встановлено, що зі збільшенням ступеня фіброзу печінки зростає рівень плазмового ОПН у хворих основної групи (r = 0,721, p<0,001) і групи порівняння (r = 0,769, p<0,001). Прямий позитивний кореляційний зв'язок виявлено між рівнем ОПН і некрозапальною активністю в печінці при ХГВ на тлі ГЛЛ (r = 0,63, p<0,001) та при ХГВ (r = 0,55, p<0,001). Отримані нами дані співпадають з даними зарубіжної літератури.

**Висновки:**

1. У дітей хронічний гепатит В та на тлі онкопатології супроводжується активними фібротичними змінами в печінці, про що свідчить вірогідне підвищення рівня остеопонтину в

сироватці крові хворих, порівняно зі здоровими.

2. Незалежно від вірусного навантаження, суттєво вищі (p<0,05) значення ОПН виявлені саме у дітей з ХГВ на тлі ГЛЛ, ніж у групі порівняння.

3. У більшості дітей з ХГВ на тлі гострого лімфобластного лейкозу виявлені фібротичні зміни в печінці (F1 – F3) з різною активністю (A0-A3). У цих хворих рівень плазмового ОПН позитивно корелює зі збільшенням ступеня фіброзу та активності некрозапального процесу в печінці (p<0,05).

4. Таким чином, остеопонтин є важливим компонентом позаклітинного матриксу, який сприяє фіброзу печінки і виступає біомаркером його важкості.

**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. Березенко В.С., Царьова О.В. Характеристика фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом С за окремими прямими та непрямими маркерами // Вісник морфології. – 2016. – Т. 22, № 1, 113-117.
3. Царьова О.В. Клініко-діагностичні критерії прогресування хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей: автореферат. дис. канд. мед. наук // О.В. Царьова. Київ, 2017. - 21 с.

4. Анастасий И.А. Неинвазивные методы оценки фиброза печени // Газета «Новости медицины и фармации»: Инфекционные болезни, гепатология. — 2009; —№281.
5. Сірчак Є.С., Петричко О.І., Івачевський М.М. та ін. Неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки // Ukrainian journal of surgery – 2012, 1 (16).
6. Iida T., Wagatsuma K., Hirayama D., Nakase H. Is Osteopontin a Friend or Foe of Cell Apoptosis in Inflammatory Gastrointestinal and Liver Diseases? // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – V.19(1) 7. – p. 1-15.
7. Sase S.P., Ganu J.V., Nagane N. (2012) Osteopontin: a novel protein molecule // Indian Medical Gazette. – Feb. 2012. – p. 62-66.
8. Ramaiah S.K., Rittling S. Pathophysiological Role of Osteopontin in Hepatic Inflammation, Toxicity, and Cancer // Toxicological Sciences. – 2008. - V. 103 (1). - P. 4–13.
9. Wen Y., Jeong S., Xia Q., Kong X. Role of Osteopontin in Liver Diseases // Int J Biol Sci. 2016. – Aug 6;12(9). – p.1121-8.
10. Q. Ashton Acton Liver Fibrosis: New Insights for the Healthcare Professional: 2013 Edition. // Scholarly Editions. – 2013. – 95p.
11. Patouraux S.,Bonnafous S., Voican C.S.et al. The Osteopontin Level in Liver, Adipose Tissue and Serum Is Correlated with Fibrosis in Patients with Alcoholic Liver Disease // PLoS ONE. 2012. – V.7 (4): e35612.
12. Nogueira da Costa A.,Plymoth A., Santos-Silva D.et al. Osteopontin and Latent-TGF  $\beta$  Binding-Protein 2 as potential diagnostic markers for HBV-related Hepatocellular Carcinoma // International Journal of Cancer. – 2015. – V.136(1): 172–181.
13. Samy A.H., Saleh S.A., Abdella H.M. Plasma osteopontin as a biomarker test in predicting liver fibrosis in Genotype 4 Chronic Hepatitis C infected patients // International Journal of Microbiology and Immunology Research. – 2015. – Vol. 3(3), pp. 036-044.
14. Karpinsky G., Fatyga A., Krawczyk M.A. et al. Osteopontin: its potential role in cancer of children and young adults // Biomark Med. – 2017. – V. 11(4): 389-402.

## ПОШИРЕНІСТЬ HCV-ІНФЕКЦІЇ В ДНІПРОПЕТРОВСЬКОМУ РЕГІОНІ

Л.Р. Шостакович-Корецька<sup>1</sup>, О.П. Шевченко-Макаренко<sup>1</sup>, О.П. Штепа<sup>2</sup>,  
Д.А. Кисельов<sup>2</sup>, О.В. Кузьменко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Дніпропетровський обласний лабораторний центр МОЗ України»,  
м. Дніпро, Україна

**Зв'язок з авторами:** Шевченко-Макаренко Ольга Петрівна, к.мед.н., доцент кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; тел.: +380504513135; E-mail: olga-shev@ukr.net

Проведено аналіз скринінгового обстеження хворих та осіб з груп ризику у Дніпропетровській області на серологічні маркери вірусного гепатиту С, а саме: анти-HCV IgM та анти-HCV IgG. Всього було виконано 159 611 досліджень на анти-HCV IgG у 151 775 осіб та – 73 144 досліджень на анти-HCV IgM у 68 206 осіб. Загалом у популяції виявлено 2 633 позитивних результатів на анти-HCV IgM (3,98% від обстежених), що становить поширеність 81,28 на 100 тис. населення. Також, загалом виявлено позитивних результатів на анти-HCV IgG у 6036 осіб (3,85% від обстежених), поширеність становила 187,04 на 100 тис. населення. Разом маркери гепатиту С виявлено у 8 659 осіб, що становить 3,94% від обстежених контингентів та 0,27% від населення Дніпропетровського регіону (поширеність 268,32 на 100 тис. населення), що нижче оціночних даних щодо поширеності гепатиту С в Україні.

Створення реєстру хворих на вірусні гепатити допомогло б узагальненню даних на місцевому та національному рівні, сприяло б визначенню поширеності захворювання та послужило б удосконаленню медичної допомоги хворим на вірусні гепатити.

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит С, захворюваність, розповсюдженість, скринінгові обстеження.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ HCV-ИНФЕКЦИИ В ДНЕПРОПЕТРОВСКОМ РЕГИОНЕ

Л.Р. Шостакович-Корецька<sup>1</sup>, А.П. Шевченко-Макаренко<sup>1</sup>, А.П. Штепа<sup>2</sup>,  
Д.А. Кисельов<sup>2</sup>, А.В. Кузьменко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр,  
Украина

<sup>2</sup>ГУ «Днепропетровский областной лабораторный центр МЗ Украины»,  
г. Днепр, Украина

Проведен анализ скринингового обследования больных и лиц из групп риска в Днепропетровской области на серологические маркеры вирусного гепатита

С, а именно: анти-HCV IgM и анти-HCV IgG. Всего было выполнено 159 611 исследований на анти-HCV IgG у 151 775 человек и – 73 144 исследований на анти-HCV IgM у 68 206 человек. Всего в популяции обнаружено 2 633 положительных результатов на анти-HCV IgM (3,98% от обследованных), что составляет распространенность 81,28 на 100 тыс. населения. Также выявлено положительных результатов на анти-HCV IgG у 6 036 человек (3,85% от обследованных), распространенность составила 187,04 на 100 тыс. населения. Всего маркеры гепатита С выявлено у 8659 человек, что составляет 3,94% от обследованных контингентов и 0,27% от населения Днепропетровского региона (распространенность 268,32 на 100 тыс. населения), что ниже оценочных данных о распространенности гепатита С в Украине. Создание реестра больных хроническими вирусными гепатитами помогло бы обобщению данных на местном и национальном уровне, способствовало бы определению распространенности заболевания и послужило бы совершенствованию медицинской помощи больным вирусными гепатитами.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, заболеваемость, распространенность, скрининговые обследования.

## PREVALENCE OF HCV-INFECTION IN DNIPROPETROVSK REGION

L.R. Shostakovych-Koretskaya<sup>1</sup>, O.P. Shevchenko-Makarenko<sup>1</sup>, O.P. Shtepa<sup>2</sup>,  
D.A. Kiselev<sup>2</sup>, O.P. Kuzmenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>SE «Dnipropetrovsk Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

The analysis of the screening of patients and individuals at risk from Dnipropetrovsk region for the serological markers of viral hepatitis C, namely anti-HCV IgM and anti-HCV IgG, has been performed. Totally, 159.611 anti-HCV IgG studies have been performed for 151.775 individuals and 73.144 anti-HCV IgM studies for 68.206 individuals. In general, 2.633 positive results for anti-HCV IgM have been detected in the population (3.98% of the examined), which is the prevalence of 81.28 per 100.000 population. Besides, in general, positive results for anti-HCV IgG have been detected in 6.236 individuals (3.85% of the examined), the prevalence constituted 187.04 per 100.000 population. The total number of hepatitis C markers was found in 8.659 individuals, which is 3.94% of the examined contingent and 0.27% of the population in Dnipropetrovsk region (prevalence of 268.32 per 100.000 population), which is lower than the estimated prevalence of hepatitis C in Ukraine.

Compiling a register of patients with chronic viral hepatitis would help to summarize the data at the local and national levels, to determine the prevalence of the disease and would improve medical care for patients with viral hepatitis.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, morbidity, incidence, prevalence, screening examination

**Вступ.** Не дивлячись на заходи профілактики, захворюваність на гострі та хронічні гепатити і смертність від наслідків гепатитів у світі зростає [1, 2, 3]. В Україні щороку реєструється 11-15 тис. випадків вірусного гепатиту. За даними МОЗ, у 2015 в Україні зросла захворюваність на вірусний гепатит С на 6,9% і становила 1,30 на 100 тис. населення, а на хронічні вірусні гепатити – на 3% (17,29 на 100 тис. населення), з яких питома вага хронічного вірусного гепатиту С склала 76% та сягала 5983 випадки (13,22 на 100 тис. населення). А у 2016 р. в Україні зросла захворюваність на вірусний гепатит С на 4,4% (1,32 на 100 тис. населення), хронічні вірусні гепатити – на 4,6% (17,44 на 100 тис. населення), хронічний вірусний гепатит С – 5854 випадки (13,69 на 100 тис. населення) [4]. Тягар гепатиту С негативно впливає на якість життя пацієнтів [5]. В межах глобальної стратегії сектора охорони здоров'я з вірусних гепатитів на 2016-2021 роки «На шляху до ліквідації вірусних гепатитів» ВООЗ прийняла резолюцію по порядку денному в галузі сталого розвитку на період до 2030 року та визначила цілі та заходи щодо боротьби з вірусними гепатитами, особливо В та С, враховуючи їх високий вплив на громадське здоров'я. Розроблено основні та допоміжні індикатори контролю за епідемією вірусного гепатиту С, до яких входить вивчення поширеності та рівня захворюваності на HCV-інфекцію [6, 7].

В Україні офіційна статистика враховує тільки рівень захворюваності на гепатит С за зверненням пацієнта у поточному році, без урахування показника поширеності хвороби, смертності від гепатиту та його наслідків, що не віддзеркалює фактичний рівень тягара HCV-інфекції в регіоні і країні вцілому. В деяких країнах більш повному охопленню епідглядом за HCV-інфекцією сприяють створені реєстри хворих на гепатит С на національному рівні, що дозволяє мати більш повну картину та краще контролювати інфекцію [8, 9]. За даними різних досліджень, поширеність антитіл-HCV в Україні при скринінговому дослідженні становить від 3% до 12% у різні роки. Деякими авторами в скринінгових дослідженнях за даними однієї приватної лабораторії протягом 2011 - 2015 рр. вивчався рівень поширеності анти-HCV серед населення різних регіонів України, у тому числі, м. Дніпро [10]. Всього було обстежено близько 10 400 осіб. З'ясовано, що протягом усіх років спостереження зберігався високий відсоток осіб із наявністю анти-HCV – у середньому 32,5% від усіх обстежених осіб [10]. При іншому дослідженні, поширеність антитіл-HCV в Україні серед загальної когорти населення становила 5%, а поширеність хронічного вірусного гепатиту С серед наркоспоживачів в Україні – близько 55% [11, 12]. Кількість населення Дніпропетровського регіону складає понад 3,2

млн. людей. Враховуючи оціночні дані ВООЗ, поширеність гепатиту С має становити близько 161 355 осіб (5% населення). Але широкого аналізу поширеності гепатиту С в регіоні раніше не проводилось.

**Мета дослідження** – вивчити поширеність HCV-інфекції серед різних верств населення в Дніпропетровському регіоні.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз скринінгового обстеження хворих та осіб з груп ризику на серологічні маркери вірусного гепатиту С, а саме анти-HCV IgM та анти-HCV IgG методом ІФА. До аналізу були залучені усі особи, які були обстежені з діагностичною та епідеміологічною метою у 2016 році в державних та ряду приватних лікувальних закладах та лабораторіях Дніпропетровської області. Всього було виконано 159 611 досліджень на анти-HCV IgG у 151 775 осіб та – 73 144 досліджень на анти-HCV IgM у 68 206 осіб.

На першому етапі було обстежено різні контингенти пацієнтів. На другому етапі було систематизовано дані та виключено випадки, коли хворий обстежувався декілька разів та в різні дати для підтвердження діагнозу. Потім обстежених було систематизовано по групах: 1 група – хворі на гострий вірусний гепатит; 2 група – хворі на хронічний вірусний гепатит С; 3 група – хворі з хронічними захворюваннями печінки; 4 група – хворі з захворюваннями шлунково-кишкового тракту; 5 група – хворі з іншими соматичними захворюваннями; 6 група – недообстежені носії; 7 група – контактні; 8 гру-

па – хворі, які перехворіли на вірусний гепатит; 9 група – донори крові; 10 група – вагітні; 11 група – діти дитячих будинків та спеціалізованих інтернатів; 12 група – медичні працівники; 13 група – діагностичні хворі, що довго перебувають на стаціонарному лікуванні; 14 група – хворі, що перебувають на стаціонарному лікуванні у наркодиспансерах; 15 група – хворі на інфекції, що передаються статевим шляхом; 16 група – здорові особи з діагностичною метою; 17 група – діти 1-го року життя, які є реципієнтами донорської крові та її компонентів; 18 група – діти, які народжені від матерів-носіїв HBsAg; 19 група – особи, що обстежуються з метою визначення стану імунітету. Причому, групи 9 і 18 були обстежені тільки на анти-HCV IgG. Аналіз даних проводився дескриптивним епідеміологічним методом. Обробка даних проводилась статистичними пакетами програмних продуктів Excel та Statistica v.6.1.

**Результати та їх обговорення.** Разом обстежено 219 981 осіб, що становить 6,82% населення регіону. В групах хворих №1-5 з діагностичною метою на анти-HCV IgM проведено 21 471 обстежень у 21 383 осіб, з яких у 1 728 обстежених результати виявились позитивними (8,08% від обстежених, 53,55 на 100 тис. населення), а з метою епідеміологічного нагляду (дослідні групи №6-19) виконано 51 252 дослідження у 46 823 осіб, з яких 895 виявились позитивними (1,91%, поширеність – 27,73 на 100 тис. населення) (рис. 1А.). Також, з діагностичною метою на анти-HCV IgG проведено 18 658 обстежень,

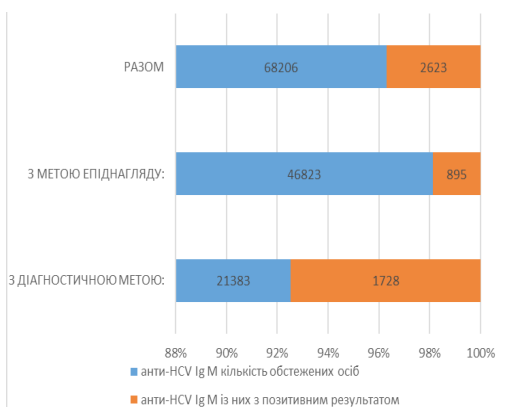


у 18 063 осіб з яких 2 134 виявились позитивними (11,81% від обстежених, 66,18 на 100 тис. населення), а з метою епідеміологічного нагляду проведено 140 953 обстежень, з яких 5 321 виявилось позитивними, але при аналізі було з'ясовано: всього було обстежено 133 712 осіб, з яких у 3902 виявлено анти-HCV IgG (2,92%, 120,91 на 100 тис. населення) (рис. 1Б.).

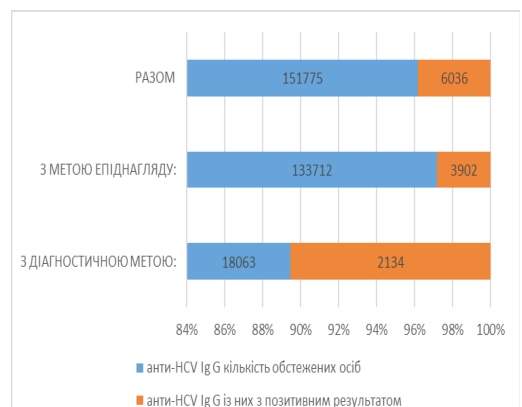
Детальна інформація про поширеність діагностичних маркерів вірусного гепатиту С по контингентах обстежених осіб на анти-HCV IgM та анти-HCV IgG на другому етапі досліджень надана у рис. 2 та рис.3.

Як видно з наведених даних, на рис. 2 найбільшу питому вагу серед позитивних результатів на анти-HCV IgM було встановлено серед хворих на гострий вірусний гепатит та серед дітей 1-го року життя – реципієнтів донорської крові та її компонентів. В останній групі вони становили 100% та є зависокими, що потребує подальшого вивчення та аналізу.

Як видно з наведених даних на рис. 3, найбільшу питому вагу серед позитивних результатів було встановлено серед хворих на хронічний вірусний гепатит, серед дітей, які народжені від матерів-носіїв HBsAg та хворих, що перебувають на стаціонарному лікуванні у наркодиспансерах (споживачів ін'єкційних наркотиків). А найменші показники – серед контактних та донорів крові. Слід відмітити, що донори крові є умовно здорові особи, але з обстежених 76 819 осіб цього контингенту були виявлені позитивні результати в 0,69% випадків і поширеність становить 16,52 на 100 тис. населення, що вище навіть ніж щорічна реєстрація хронічного гепатиту С в регіоні. Бачимо що ці особи, у більшості випадків, не звертаються до інфекціоністів за допомогою. Серед вагітних цей показник склав 2,3% (12,5 на 100 тис. населення). Серед медичних працівників – 3,17% (поширеність 6,48 на 100 тис. населення).



А



Б

Рисунок 1. Питома вага позитивних результатів обстеження з діагностичною метою та метою епіднагляду серед різних верств населення на анти-HCV IgM (1А) та анти-HCV IgG (1Б).

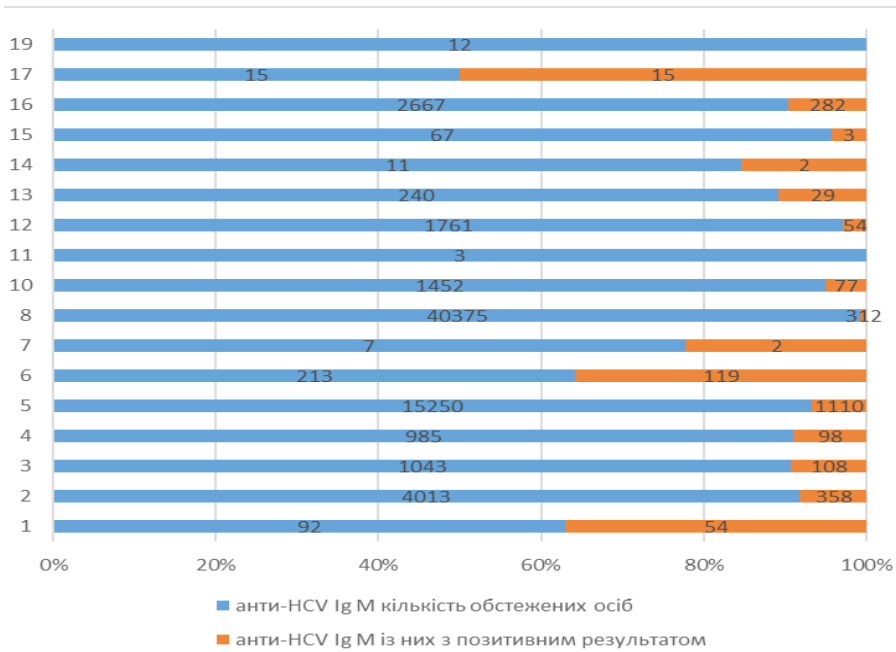


Рисунок 2. Питома вага позитивних результатів обстеження на анти-HCV IgM серед різних верств населення. Де – 1-19 групи обстежених контингентів

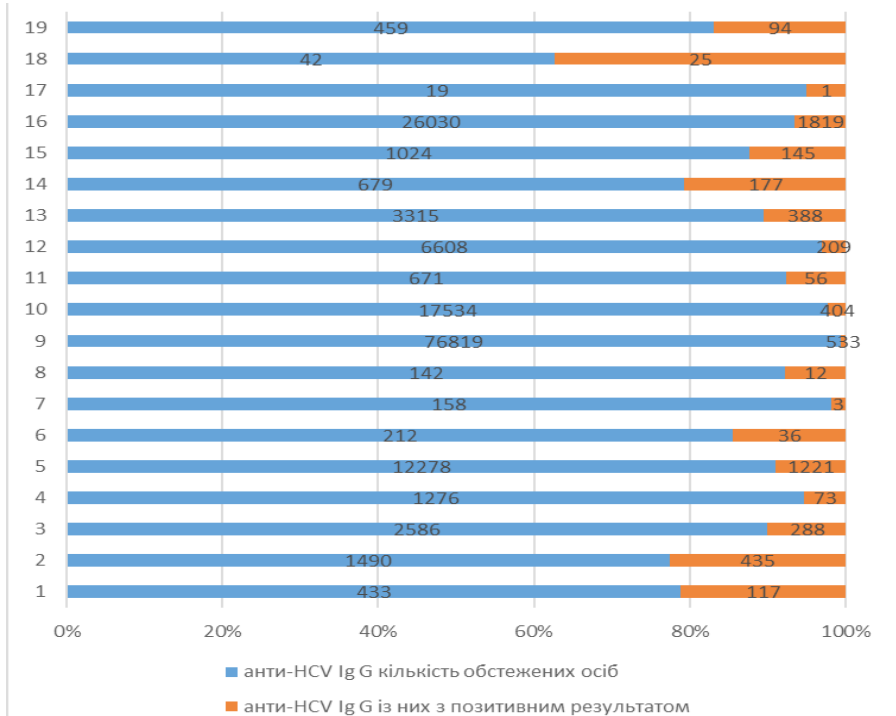


Рисунок 3. Питома вага позитивних результатів обстеження на анти-HCV IgG серед різних верств населення. Де – 1-19 групи обстежених контингентів

Загалом у популяції було обстежено 68 206 осіб на анти-HCV IgM, із них позитивних 2 623 (3,84% від обстежених), що становить поширеність 81,28 на 100 тис. населення. Також, всього у популяції було обстежено 151 775 осіб на анти-HCV IgG, із них позитивних 6 036 – 3,98% (187,04 на 100 тис. населення). Разом позитивних результатів обстежень на HCV-інфекцію у 2016 році виявилось у 8 659 осіб, що становить 3,94% серед усіх обстежених і 0,27% від кількості населення Дніпропетровського регіону та складає інтенсивний показник 268,32 на 100 тис.

Захворюваність на гострий гепатит С у 2016 році становила – 63 випадки (1,9 на 100 тис.), на хронічний гепатит – 571 (17,21 на 100 тис.), разом 634 (19,6 на 100 тис.). Значить виявлена поширеність HCV-інфекції в 13,66 разів більша рівня захворюваності в регіоні. Але виявлені дані значно нижчі оціночних показників щодо поширеності гепатиту С в Україні і може свідчити про недостатнє охоплення різних верств населення скринінговою програмою. Але в окремих групах ми бачимо достатньо високу питому вагу поширеності HCV-інфекції, що потребує подальшого вивчення.

**Висновки.** За скринінговою програмою в Дніпропетровському регіоні анти-HCV виявлено у 8 659 осіб.

Рівень поширеності HCV-інфекції загалом у популяції виявився 0,27% і становив 268,32 на 100 тис. населення, що значно нижче оціночних даних щодо поширеності гепатиту С в Україні, але в 13,66 разів перевищує рівень захворюваності в регіоні. Поширеність HCV-інфекції в окремих контингентах обстежених була завищеною.

Для впровадження глобальної стратегії ВООЗ з вірусних гепатитів та уточнення офіційних статистичних даних щодо рівня захворюваності на гепатиту С та поширеності вірусних гепатитів, для більш повного охоплення епідаглядом проблеми вірусного гепатиту С необхідно впровадити в маси більш широку скринінгову програму та удосконалити облік гепатиту С, що дозволило б виявити істинний стан захворюваності на гепатит С та визначити рівень інфікованості на HCV-інфекцію серед населення у Дніпропетровському регіоні та в Україні вцілому.

Створення реєстру хворих на вірусні гепатити допомогло б узагальненню даних на місцевому та національному рівні, сприяло б визначенню поширеності захворювання та послужило б удосконаленню медичної допомоги хворим на вірусні гепатити.

## Література

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. (2017) *The Lancet*. Sep 16;390(10100):1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.

2. GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 14 Sept 2017: 390;1084–1150. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31833-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31833-0).
3. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. (2017) *JAMA Oncology*. 5 Oct 2017. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3055.
4. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – Київ, 2017. – 516 с.
5. Вивчення якості життя хворих на хронічний вірусний гепатит С / Шевченко-Макаренко О.П., Шостакович-Корецька Л.Р., Чикаренко З.О., Ткаченко В.Д., Лісніча О.О. // *Медичні перспективи*. – 2017. – Т. 22, №4. – С. 81-86. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.4.117677>.
6. WHO. Global Hepatitis Report. Geneva: (2017) WHO; 2017 April, pp.13-4.
7. Зайцев И.А. Возможные стратегии реализации программы ВОЗ по элиминации гепатита С в Украине к 2030 году / И.А. Зайцев, В.В. Потий, В.Т. Кириенко // *Гепатологія*. – 2017. – № 4(38). – С. 6-13.
8. Шевченко-Макаренко О.П. Моніторинг захворюваності та поширеності хронічних вірусних гепатитів, досвід виконання кроків державної цільової соціальної програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів у Дніпропетровському регіоні / О.П. Шевченко-Макаренко // *Гепатологія*. – 2015. – № 3(29). – С. 18-29.
9. Гураль А.Л. Характеристика і особливості епідемічного процесу гепатиту С в Україні / А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева [та ін.] // *Профілактична медицина* – 2011. – №1. – С. 9-17.
10. Shevchenko T. N., Shcherbinina M. B., Latsinska, S. A., & Diklenko T. V. (2017). Recent epidemiological trends in HCV-infection in Ukraine. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8(2), 210–216. doi:10.15421/021733.
11. Maistat L., Golovin S., Deineka E., Khan T. *Gepatit S v stranakh Vostochnoy Yevropy i Tsentral'noy Azii*. (2015) *Otvét grazhdanskogo obshchestva na epidemiyu. Mezhdunarodnyy Al'yans po VICH/SPIDu v Ukraine*, [Hepatitis C in Eastern Europe and Central Asia. The response of civil society to the epidemic. The International HIV / AIDS Alliance in Ukraine] (2015) International Coalition on Preparedness for Treatment in Eastern Europe and Central Asia, October 2015.
12. Maistat L., Kravchenko N., Reddy A. (2017) Hepatitis C in Eastern Europe and Central Asia: a survey of epidemiology, treatment access and civil society activity in eleven countries. *Hepatology, Medicine and Policy* (2017) 2:9 DOI 10.1186/s41124-017-0026-z.

## УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ КЛІЩОВИЙ ЕНЦЕФАЛІТ

Н.О. Виноград<sup>1</sup>, З.П. Васишин<sup>1</sup>, О.О. Юрченко<sup>2</sup>, Л.П. Козак<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут імені І.І. Мечникова МОЗ України», м. Одеса, Україна.

**Зв'язок з авторами:** Виноград Наталія Олексіївна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри епідеміології ЛНМУ ім. Данила Галицького; тел.: +380676760212; e-mail: kaf\_epidemiology@lviv.meduniv.ua

Викладено основні патогенетичні характеристики ураження печінки у хворих на вірусний кліщовий енцефаліт (ВКЕ) за даними вітчизняних і зарубіжних авторів. Описані результати обстеження хворих на сезонні гарячкові стани, серед яких виявлено 76 пацієнтів з ВКЕ. Проаналізовано 8 випадків захворювань, які маніфестували симптомами ураження печінки. У трьох хворих була встановлена моноінфекція ВКЕ, у чотирьох – мікст-інфекція вірусом ВКЕ і бореліями, а в одному випадку – вірусом ВКЕ і хантавірусами. Синдром гепатиту клінічно проявлявся збільшенням печінки та її болючістю, а також змінами біохімічних показників крові. Лише в одному випадку виникли симптоми ураження центральної нервової системи на другій хвилі гарячки.

**Ключові слова:** вірусний кліщовий енцефаліт, гепатологічні прояви.

## ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ

Н.А. Виноград<sup>1</sup>, З.П. Васылышин<sup>1</sup>, О.А. Юрченко<sup>2</sup>, Л.П. Козак<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Украинский научно-исследовательский противочумный институт им. И.И. Мечникова МЗ Украины», г. Одесса, Украина

Изложены основные патогенетические характеристики поражения печени у больных ВКЭ за данными отечественных и зарубежных авторов. Представлены результаты обследования больных сезонными лихорадочными заболеваниями, среди которых выявлено 76 пациентов с вирусным клещевым энцефалитом (ВКЭ). Проанализировано 8 случаев заболеваний, которые манифестировали симптомами поражения печени. У трех больных была установлена моноинфекция ВКЭ, у четырех – микст-инфекция вирусом ВКЭ и боррелиями, а в одном

случае – вирусом ВКЭ и хантавирусами. Синдром гепатита клинически проявлялся увеличением печени и ее болезненностью, а также изменениями биохимических показателей крови. Лишь в одном случае возникли симптомы поражения центральной нервной системы на второй волне лихорадки.

**Ключевые слова:** Вирусный клещевой энцефалит, гепатологические проявления

## LIVER DAMAGE IN PATIENTS WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS

N.A. Vynograd<sup>1</sup>, Z.P. Vasylyshyn<sup>1</sup>, O.O. Yurchenko<sup>2</sup>, L.P. Kozak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>State institution «I.I. Mechnikov Ukrainian Anti-Plague Research Institute of Ministry of Health of Ukraine», Odesa, Ukraine

The main pathogenic characteristics of liver damage in patients with tick-borne encephalitis based on the data of native and foreign authors have been presented. Laboratory tests and clinical examination performed for the patients with seasonal fever states have been described. Among them, 76 patients with viral tick-borne encephalitis have been identified. Eight cases of diseases ( $11.6 \pm 1.2\%$ ) manifested by symptoms of liver damage have been analyzed. Three patients had a monoinfection with the virus of tick-borne encephalitis; four had a mixed infection with the virus of tick-borne encephalitis and *Borrelia*, and one case was with the virus of tick-borne encephalitis and hantaviruses.

Initial diagnoses were «Viral Hepatitis A» in five ( $62.5 \pm 17.1\%$ ) cases and «Hepatitis of unknown etiology» – in three patients ( $37.5 \pm 17.1\%$ ).

Hepatitis syndrome was clinically manifested by liver enlargement and its tenderness, as well as modifications in biochemical parameters of the blood.

Clinical picture of damage to the digestive tract included generalized intoxication syndrome in all patients and was manifested by loss of appetite, nausea, abdominal pain, vomiting, and one case of diarrhea. On palpation, there was liver enlargement and tenderness in all patients. Jaundice of the sclera and the skin was observed. A sign of hepatic parenchyma damage was elevation of ALT and AST levels in all patients with tick-borne encephalitis. In the group of patients with monoinfection of tick-borne encephalitis indices were the following: total bilirubin - 46-82  $\mu\text{mol} / \text{l}$ ; ALT - 0.6-1.9  $\mu\text{mol} / \text{l-hour}$ , AST - 0.5-1.2  $\mu\text{mol} / \text{l-hour}$ , alkaline phosphatase - 80-94 units / l, thymol test - 6-8.2 units. Patients with combined infection of tick-borne encephalitis and *Borrelia* had similar quantitative manifestations. Seven patients ( $87.5 \pm 11.7\%$ ) had a one-wave fever, and a patient with a mixed infection of tick-borne encephalitis and hantavirus ( $12.5 \pm 11.7\%$ ) had a two-wave fever. This patient subsequently developed the clinical signs of severe damage to the central nervous system, manifested by vertigo,

changes in mental condition, coma and stupor, combined with anuria. The patient died on the 15<sup>th</sup> day of illness.

All patients noted marked headache and malaise, and two (25.0 ± 15.3%) of them – retro-orbital pain.

Analysis of the data showed that males prevailed in the group of patients with hepatobiliary disorders (87.5 ± 11.7%), the average age was 28 years, the youngest patient was 13 years old, and the oldest was 60 years old. Half of the patients with tick-borne encephalitis lived in rural areas; the other half lived in cities. Having studied the circumstances, which contributed to infection, it was found that none of the patients had a tick bite in anamnesis, and only one patient consumed raw milk and dairy products; (62.5 ± 17.1%) patients often rested, gathered berries and mushrooms in the forest. Some patients were residents of the mountain zone, and some – of plain regions in equal proportions.

**Key words:** tick-borne encephalitis, hepatic manifestations

**Вступ.** Вірусний кліщовий енцефаліт (ВКЕ) – ендемічне природно-осередкове захворювання, що підлягає епідеміологічному нагляду в Україні як особливо небезпечна інфекція. Збудник ВКЕ належить до родини *Flaviviridae* і представлений трьома серотипами: далекосхідним, сибірським і західним або європейським [1, 2, 3], – і всі три серотипи циркулюють у природних осередках на території нашої держави з переважанням останнього зазначеного серотипу. Клінічна маніфестація ВКЕ визначається серотипом збудника, хвороба може перебігати з ураженням нервової системи або без таких проявів. У більшості випадків в Україні переважають легкі субклінічні варіанти ВКЕ без неврологічних симптомів [4, 5].

Клінічна маніфестація ВКЕ є поліморфною з ураженням різних систем та органів. Ще на початку вивчення проблеми ВКЕ, у 30-х роках минулого сторіччя, дослідники виявляли поліорганні ураження при ВКЕ і тоді було

запропоновано виділяти неврологічну і вісцеральну форми хвороби [6, 7, 8], а З.Л. Лур'є у 1944 р. – шлунково-кишкову форму ВКЕ [9].

Окрім ураження центральної та периферійної нервової системи, було описано клінічну маніфестацію ВКЕ, що супроводжувалася в гострому періоді хвороби ураженнями серцево-судинної системи (тахікардія, гіпотонія, синусова брадікардія, аритмія, деформація комплексу QRS, приглушеність тонів) [10, 11, 12]; органів дихання (катаральні ураження верхніх дихальних шляхів, ранні пневмонії) [13]; травного тракту (анорексія, блювання, ентероколіт, збільшення печінки і порушення її функцій) [14]; нирок (протеїнурія, гематурія, циліндрурія); інших органів і систем [15, 16].

Встановлено, що при вісцеральній формі ВКЕ найчастіше виникали ураження травного тракту, особливо при аліментарному зараженні збудником ВКЕ [17]. Автори відзначали, що в багатьох випадках вісцеральна фа-

за не переходила в неврологічну (церебральну), що, як показали подальші дослідження, залежало від ряду обставин, зумовлених серотипом і вірулентністю штамів вірусів ВКЕ і станом інфікованого організму людини [18, 19].

Експериментальні дослідження на різних моделях ВКЕ *in vivo* дозволили встановити, що вірус має виражений вісцеротропізм до дериватів усіх трьох зародкових листків: ектодермального (центральної й периферійної нервової системи, плоского епітелію порожнини рота), ентодермального (залоз зовнішньої та внутрішньої секреції, гіпофізу, епіфізу, мозкового шару наднирників), мезодермального (гладких і смугастих м'язів, ретикуло-ендотеліальної системи, остеобластів, остеоцитів) [20, 21, 22].

Гістопатологічну картину уражень у випадку летальних завершень ВКЕ описав Зільбер Л.А. (1945). У разі тяжких форм ВКЕ селезінка при мікроскопії мала ознаки помірної гіперплазії, а у печінці, нирках, серці спостерігалися явища паренхіматозного переродження.

У печінці, окрім того, постійно спостерігалася незначна жирова дегенерація паренхіми [23, 24].

Вивчення патогенетичних особливостей розвитку ВКЕ виявило, що вірус ВКЕ з'являється в кровотоці вже через декілька годин після інюкуляції – резидуальна фаза вірусемії, але швидко зникає і не виявляється до моменту завершення ранньої вісцеральної фази. Реплікація збудника відбувається безпосередньо в місці інюкуляції (вхідних воротах інфекції),

яким може бути підшкірна клітковина або епітелій травного тракту, а після гематогенної дисемінації – в периферійних лімфатичних вузлах, уражених органах і системах, у тому числі в печінці. При цьому у хворих відсутні симптоми захворювання, що свідчили б про інфекційний процес в організмі.

Друга фаза вірусемії зумовлена виходом збудника з уражених тканин і маніфестує загальноінтоксикаційним синдромом і симптомами ураження органів і систем, де відбувалася реплікація вірусу, але при цьому відсутні патогномонічні симптоми [17].

Ураження травного тракту в гострій фазі ВКЕ вперше описав А.Г. Панов у 1938 році, де посеред інших симптомів зазначив збільшення печінки та її болючість при пальпації [6]. У подальшому інші дослідники у різних регіонах також описували симптоми ураження печінки у хворих на ВКЕ, частота виявлення яких коливалася від 9% [17, 25] у Татарстані до майже тотальної у всіх хворих в Удмурдії [26] і Східному Сибіру [27].

Протас І.І. і Вотяков В.І. (1965) при вивченні гепатологічних проявів ВКЕ у хворих на території Білорусії зазначали, що збільшення печінки частіше спостерігається при аліментарному зараженні [28]. За даними Слюсарєва Ф.М. (1963), частота ураження печінки вірусом ВКЕ на Закарпатті була вищою у дітей, ніж у дорослих [29].

Вивчення функціонального стану печінки у хворих на ВКЕ показало порушення вуглеводного і білкового обміну [30, 31], зниження антитоксичної функції печінки [17], протромбіново-



го індексу [15]. Більшість авторів відзначають зростання показників АлАТ і АсАТ. Так, Misić-Majerus L. і спіавт. (2005), виявили у 22% хворих на ВКЕ зростання у 2-3 рази АлАТ і АсАТ при нормальних показниках білірубіну і лужної фосфатази [32].

За даними Daniluk J. і спіавт. (1996), у хворих на ВКЕ у 7,5% була жовтяниця і 20% – гепатомегалія. Підвищення АлАТ мало місце в 11,25% хворих, у 13,75% – АсАТ, у 8,75% – білірубіну, тоді як протромбіновий індекс не був змінений [14].

**Мета досліджень:** проаналізувати прояви ураження печінки у хворих на ВКЕ з визначенням їх соціально-демографічних характеристик і потенційних обставин інфікування.

**Матеріали та методи дослідження.** Обстеженню підлягали хворі інфекційних стаціонарів, які були госпіталізовані з приводу гарячкових станів нез'ясованої етіології, при отриманні їх добровільної інформованої згоди і якщо клінічні прояви хвороби відповідали стандарту визначення випадків захворювань відповідно до мети дослідження. Парні сироватки крові хворих досліджували в ІФА на наявність IgM і IgG до збудників природно осередкових захворювань, у тому числі й до ВКЕ. Формування клініко-епідеміологічної бази хворих здійснювали з використанням анкет закрито-відкритого типу. Статистичне оброблення здійснено з використанням пакета програм "Statistica+" і "Microsoft Excel 2010".

**Результати дослідження та їх обговорення.** Антитіла класу IgM до збудника ВКЕ у діагностичних титрах

було виявлено в сироватках крові 76 осіб, що складало  $(11,6 \pm 1,2)\%$  від усіх обстежених, яких госпіталізували з приводу сезонних гарячкових станів, із них восьмеро мали симптоми ураження печінки. Подальше серологічне обстеження хворих виявило, що лише троє з симптомами ураження печінки мали моноінфекцію ВКЕ, тоді як у решти були виявлені в діагностичних титрах антитіла до інших збудників природно осередкових інфекцій. Змішане інфікування ВКЕ і бореліями встановлено у чотирьох пацієнтів, а в одного хворого було поєднане інфікування ВКЕ і хантавірусами.

Усі пацієнти відзначали виражений біль голови та нездужання, двоє  $(25,0 \pm 15,3)\%$  з них – ретроорбітальний біль.

Зниження артеріального тиску в гострому періоді ВКЕ реєструвалося у трьох пацієнтів; у половини хворих відзначали крововиливи на місці венепункцій та кон'юнктивіт, а також підшкірні (2) і крововиливи в склери (2). У всіх пацієнтів відзначали зміни функції нирок. У двох була альбумінурія, гематурія, ізостенурія; інші поєднання були по одному випадку: альбумінурія, гематурія, циліндрурія; гематурія, циліндрурія; альбумінурія, циліндрурія; альбумінурія, гематурія. У  $(37,5 \pm 17,1)\%$  відзначалися ураження респіраторного тракту, що проявлялося кашлем, ознаками фарингіту і, в одному випадку, розвитком пневмонії.

Вісім пацієнтів  $((11,6 \pm 1,2) \%)$  при поступленні мали ознаки ураження системи травлення, в тому чис-

лі, печінки. Первинними діагнозами були «Вірусний гепатит А?» у п'яти ((62,5±17,1)%) випадках, «Гепатит нез'ясованої етіології» – у трьох ((37,5±17,1)%) пацієнтів.

Ураження травного тракту на фоні загально-інтоксикаційного синдрому в усіх пацієнтів клінічно проявлялося втратою апетиту, нудотою, болями в животі, блювотою; в одного ще й проносом. При пальпації у всіх хворих відзначалося збільшення печінки, болючість при пальпації; об'єктивно спостерігалась жовтушність склер і шкірних покривів. Сім пацієнтів ((87,5±11,7)%) мали однохвильову гарячку, а у хворого з мікст-інфекцією ВКЕ і хантавірусів ((12,5±11,7)%) була двохвильова гарячка. У цього хворого у подальшому приєдналися клінічні ознаки тяжкого ураження центральної нервової системи, що проявлялося головокружінням, зміною психічного стану, комою і ступором, які у часі співпали з анурією. Пацієнт помер на 15 день хвороби.

Свідченням ураження печінкової паренхіми було підвищення рівня амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) у всіх хворих на ВКЕ. У групі хворих з моноінфекцією ВКЕ показники коливалися в межах: загальний білірубін – 46-82 мкмоль/л; АлАТ – 0,6-1,9 мкмоль/л-год, АсАТ – 0,5-1,2 мкмоль/л-год, лужна фосфатаза – 80-94 од/л, тимолова проба – 6-8,2 од. Подібні кількісні прояви мали хворі й з поєднаним інфікуванням збудником ВКЕ і бореліями.

У хворого з мікст-інфекцією вірусами ВКЕ і хантавірусами при лабо-

раторному обстеженні встановлено: загальний білірубін – 283 мкмоль/л, прямий білірубін – 180 мкмоль/л, непрямий білірубін – 103 мкмоль/л; АлАТ – 3,2 мкмоль/л-год, АсАТ – 1,5 мкмоль/л-год, лужна фосфатаза – 119 од/л, тимолова проба – 18,4 од, сечовина – 4,6 ммоль/л, креатинін – 176 ммоль/л.

Аналіз бази даних показав, що (87,5±11,7)% з групи хворих, які мали ураження гепатобіліарної системи, були особи чоловічої статі, середній вік становив 28 (13-60) років. Половина хворих на ВКЕ проживали у сільській місцевості, інша половина – у містах. При вивченні обставин, які сприяли інфікуванню встановлено, що у жодного пацієнта в анамнезі не було укусу кліща і лише один хворий споживав сире молоко та молокопродукти; ((62,5±17,1)%) хворих часто відвідували ліс з метою відпочинку, збору ягід та грибів. Половина ((50,0±17,8)%) пацієнтів були мешканцями гірської клімато-географічної зони, друга частина – рівнинної.

**Висновки.** Отже, ВКЕ маніфестує не лише ураженнями нервової системи, але й на нашій території мають місце захворювання, що маніфестують ураженнями печінки. Це вимагає під час проведення диф-діагностики враховуватися лікарями первинної і вторинної ланки надання медичної допомоги. Також слід враховувати можливість поєданого інфікування людей декількома збудниками природно-осередкових інфекцій, що змінює клінічну

маніфестацію захворювань.

### Література

1. Mansfield K. L. et al. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis // *Journal of General Virology*. – 2009. – Т. 90. – N 8. – P. 1781-1794.
2. Bogovic P., Strle F. Tick-borne encephalitis: a review of epidemiology, clinical characteristics, and management // *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. – 2015. – Т. 3. – N 5. – P. 430.
3. Hrnjaković-Cvjetković I. et al. Tick-borne encephalitis virus infection in humans // *Medicinski preglod*. – 2016. – N 69. – Т. 3-4. – P. 93-98.
4. Виноград Н. О. Клініко-епідеміологічні особливості вірусного кліщового енцефаліту на сучасному етапі / Н. О. Виноград, З. П. Васишин // *Сучасні інфекції*. – № 3. – 2010. – С. 8-11.
5. Виноград Н. О. Клінічний перебіг кліщового енцефаліту на заході України / Н. О. Виноград, З. П. Васишин, Л. П. Козак // *Зб. наук. праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України «Сучасні аспекти військової медицини»*, Київ. – Випуск 14. – 2009. – С. 516-517.
6. Панов А. Г. Клиника весенне-летних энцефалитов // *Невропатология и психиатрия*. – № 7 (6). – 1938. – С. 18-32.
7. Шаповал А. Н. Резидуальные явления у переболевших весенне-летним энцефалитом / А. Н. Шаповал, И. С. Глазунов // *Невропатология и психиатрия* – № 1-2. – 1940. – С. 38-41.
8. Куимов Д. Т. К клинике атипичных и редких синдромов при клещевом энцефалите // *Тр. Новосибир. гос. мед. ин-та*. – Т. 38. – 1961. – С. 109-121.
9. Лурье З. Л. Материалы к клинике острого периода клещевого энцефалита // *Невропатология и психиатрия*. – № 2. – 1944. – С. 28-34.
10. Kleiter I. et al. Autonomic involvement in tick-borne encephalitis (TBE): report of five cases // *European journal of medical research*. – 2006. – Т. 11. – N 6. – P. 261.
11. Tesarová J. et al. Cardiac diseases in patients with tick-borne encephalitis // *Giornale di malattie infettive e parassitarie*. – 1966. – Т. 18. – N 11. – P. 803.
12. Duppenhaler A., Pfammatter J. P., Aebi C. Myopericarditis associated with central European tick-borne encephalitis // *European journal of pediatrics*. – 2000. – Т. 159. – N 11. – P. 854-856.
13. Кроль М. Б. Весенне-летний (таежный) энцефалит: Руководство по неврологии. – М., 1940. – Т. 5. – Вып. 2. – С. 807-817.
14. Daniluk J. et al. Analysis of selected parameters of damage to the liver during the course of tick-borne encephalitis // *Polski tygodnik lekarski (Warsawa, Poland)*: 1960). – 1996. – Т. 51. – N 23-26. – P. 324-325.
15. Arnež M., Avšič-Županc T., Ružič-Sabljić E. Acute myositis associated with the initial phase of tick-borne encephalitis // *Journal of Clinical Virology*. – 2011. – Т. 51. – N 4. – P. 276-278.
16. Kniaz'kova A. I. Eye lesions in tick-borne encephalitis // *Oft almologi cheski zhurnal*. – 1972. – Т. 27. – N 1. – P. 42-45.
17. Иерусалимский А. П. Клещевой энцефалит: Руководство для врачей. – Новосибирск, 2001. – 359 с.
18. Борисов В. А. и др. Особенности течения клещевого энцефалита в зависимости от генотипа вируса // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2001. – Т. 27. – № 3.
19. Толоконская Н. П., Казакова Ю. В., Проворова В. В. Значение исходного статуса пациентов в течении клещевого энцефалита и его прогнозе // *Инфекционные болезни*. – 2007. – Т. 5. – № 2. – С. 42-47.
20. Albrecht P. Pathogenesis of Experimental Infection with Tick-borne Encephalitis Virus // *Biology of Viruses of the Tick-borne Encephalitis Complex*. – Praha, 1962. – P. 247-257.

21. Погодина В. В. Новые материалы по патогенезу клещевого энцефалита // Проблемы нейровирусных инфекций. – К., 1965. – С. 139-141.
22. Málková D. et al. Cellular Changes in the White Gell Count, Regional Lymph Node and Spleen during Infection with the Tick-Borne Encephalitis Virus in Mice // ActaVirologica. – 1961. – Т. 5. – N 2. – P. 101-111.
23. Zilber L. A. Spring (spring-summer) epidemical tick-borne encephalitis // Arch Biol Nauk. – 1939. – Т. 56. – N 2. – P. 9-37.
24. Зильбер Л. А. Эпидемические энцефалиты. – М.: Медгиз, 1945. – 255 с.

## АНАЛІЗ МОНІТОРИНГУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В ПРИ ВИЗНАЧЕННІ НЕОБХІДНОСТІ ПРОВЕДЕННЯ ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ

О.В. Рябокони<sup>1</sup>, А.Б. Хелемендик<sup>1</sup>, Л.Ю. Сіянова<sup>2</sup>, Ю.Ю. Рябокони<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

<sup>2</sup> Комунальна установа «Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької обласної ради», м. Запоріжжя, Україна

**Зв'язок з авторами:** Рябокони Олена Вячеславівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб ЗДМУ; тел.: +380979154900, e-mail: RyabokonZSMU@ukr.net

У статті проаналізовані результати моніторингу 348 хворих на хронічний гепатит В при вирішенні питання щодо призначення противірусного лікування. Показано, що першочергового лікування потребують 17,8% хворих з урахуванням наявності цирозу печінки та виявлення HBV-DBV в крові (10,3%); за сукупності ознак відсутності клінічних проявів цирозу печінки, віку до 30-ти років включно, стійкого підвищення активності АлАТ та рівня HBV-DNA > 20000 IU/ml (6,6%); а також наявності позапечінкових проявів (0,9%). Для 37,6% хворих призначення лікування повинно бути розглянутим з урахуванням вірусного навантаження вище за 2000 IU/ml при відсутності ознак цирозу печінки. Подальшого моніторингу для визначення необхідності призначення противірусного лікування потребують 43,7% хворих на хронічний гепатит В.

**Ключові слова:** хронічний гепатит В, моніторинг, противірусне лікування.

## АНАЛИЗ МОНИТОРИНГА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ НЕОБХОДИМОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Е.В. Рябокони<sup>1</sup>, А.Б. Хелемендик<sup>1</sup>, Л.Ю. Сіянова<sup>2</sup>, Ю.Ю. Рябокони<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

<sup>2</sup> Коммунальное учреждение «Областная инфекционная клиническая больница Запорожского областного совета» г. Запорожье, Украина

В статье проведен анализ результатов мониторинга 348 больных хроническим гепатитом В при решении вопроса о назначении противовирусной терапии. Показано, что прежде всего необходима противовирусная терапия 17,8% пациентам с учетом наличия цирроза печени и HBV-DBV в крови (10,3%); по совокупности признаков отсутствия клинических проявлений цирроза печени,

возраста до 30 лет включительно, стойкого повышения уровня АлАТ и уровня HBV-DNA > 20000 IU/ml (6,6%); а также наличия внепеченочной симптоматики (0,9%). Для 37,6% больных назначение противовирусного лечения должно быть рассмотрено с учетом вирусной нагрузки выше 2000 IU/ml при отсутствии признаков цирроза печени. Дальнейший мониторинг необходим 43,7% больным для решения вопроса назначения противовирусной терапии.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, мониторинг, противовирусная терапия.

## ANALYSIS OF MONITORING OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B IN DETERMINING NECESSITY OF CARRYING OUT OF ANTI-VIRUS TREATMENT

E.V. Ryabokon<sup>1</sup>, A.B. Helemendik<sup>1</sup>, L.Yu. Siyanova<sup>2</sup>, Yu.Yu. Riabokon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

<sup>2</sup>Communal institution "Regional Infectious Clinical Hospital of Zaporozhye Regional Council" Zaporozhye, Ukraine

The article analyzes the results of monitoring 348 patients with chronic hepatitis B when deciding on the appointment of antiviral therapy. It was shown that 17,8% of patients need antiviral therapy, in view of the presence of liver cirrhosis and HBV-DBV in the blood (10,3%); by the combination of signs of the absence of clinical manifestations of liver cirrhosis, age of up to 30 years, persistent increase in ALT level and HBV-DNA level > 20000 IU / ml (6,6%); as well as the presence of extrahepatic symptoms (0,9%). For 37,6% of patients, the appointment of antiviral treatment should be considered taking into account a viral load above 2000 IU / ml in the absence of signs of cirrhosis of the liver. Further monitoring is necessary for 43,7% of patients to decide on the appointment of antiviral therapy.

**Key words:** chronic hepatitis B, monitoring, antiviral therapy.

Вірусний гепатит В залишається актуальною проблемою сучасної інфектології. Щорічно вірусом гепатиту В (HBV) інфікуються більше 50 млн людей та близько 2 млн вмирають від захворювань печінки, асоційованих з HBV-інфекцією. Епідеміологічні дослідження доводять, що кожен третій в світі має серологічні ознаки трива-

ючої або перенесеної HBV-інфекції. Близько 400 млн хворіють на хронічний гепатит В (ХГВ), а розвиток циррозу печінки через 5 років після діагностики ХГВ відзначається у 2-20% хворих. При наявності циррозу печінки HBV-асоційована гепатоцелюлярна карцинома розвивається щорічно у 2-5% хворих [1, 2].

Ризик розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми при природному перебігу ХГВ має пряму залежність від вірусного навантаження [2, 3]. Тому головною метою лікування є зниження рівня HBV-DNA в крові нижче рівня визначення [4, 5], що дозволяє досягти покращення якості та тривалості життя пацієнтів завдяки попередженню розвитку цирозу печінки та його ускладнень, гепатоцелюлярної карциноми та передчасної смерті [6].

Тактика спостереження та вирішення питання щодо призначення противірусного лікування хворим на ХГВ залишається досить складним питанням та не має однозначних підходів до вирішення. Насьогодні існують різні міжнародні клінічні рекомендації щодо відбору хворих на ХГВ для проведення противірусної терапії (ПВТ), а саме рекомендації American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL), World Health Organization (WHO) [6, 7, 8].

Найбільш складними є рекомендації AASLD (2016) [7], згідно яким при проведенні моніторингу за хворими на ХГВ для вирішення питання призначення ПВТ обов'язково враховуються HBeAg-статус пацієнта, рівень активності АлАТ в сироватці крові, рівень вірусного навантаження та, в ряду випадків, результати морфологічного дослідження печінки. ПВТ хворим на ХГВ, які є HBeAg-позитивними, проводиться за умов гістологічних доказів значного ураження печінки та рівня вірусного на-

вантаження >20000 IU/ml. Лікування хворих противірусними засобами при HBeAg-негативному ХГВ проводиться при умові гістологічних доказів значного ураження печінки та рівня вірусного навантаження >2000 IU/ml. Слід зазначити, що згідно критеріїв AASLD (2016) верхня межа норми показника активності АлАТ для хворих на ХГВ слід вважати 30 ОД/л для чоловіків та 19 ОД/л для жінок. При цьому препаратами вибору при проведенні ПВТ є як пегельовані інтерферони, так і нуклеоз(т)идні аналоги (тенофовір або ентекавір).

Рекомендації EASL (2012) [6] не передбачають обов'язкового визначення HBeAg-статусу при вирішенні питання призначення ПВТ хворим на ХГВ. Згідно цих рекомендацій ПВТ повинна призначатися пацієнтам, які мають вірусне навантаження >2000 IU/ml, ознаки тяжкої некрозо-запальної активності патологічного процесу в печінці та/або підвищення рівня АлАТ за верхню межу норми. Крім того, якщо у хворого на ХГВ рівень вірусного навантаження сягає >20000 IU/ml в поєднанні з підвищенням активності АлАТ більше ніж в два рази за верхню межу норми, то ПВТ повинна бути призначена без результатів біопсії печінки. Рекомендації EASL (2012) також дозволяють обирати противірусний засіб між пегельованим інтерфероном та нуклеоз(т)идним аналогом (тенофовір або ентекавір).

В 2015 році були опубліковані нові рекомендації WHO щодо моніторингу та лікування хворих на ХГВ, які є найбільш адаптованими для країн з об-

меженими ресурсами [8]. Так, згідно цих рекомендацій ПБТ повинна призначатися всім хворим на ХГВ за наявності клінічних проявів компенсованого або декомпенсованого цирозу печінки (APRI-тест для дорослих  $>2$ ) незалежно від рівня АлАТ в сироватці крові, HBeAg-статусу або вірусного навантаження. За відсутності клінічних проявів цирозу печінки дорослим хворим на ХГВ, які старше 30 років, мають стабільно підвищену активність АлАТ та рівень вірусного навантаження вище за  $>20000$  IU/ml, ПБТ повинна бути призначеною без врахування HBeAg-статусу. Для лікування дорослих хворих та дітей старше 12 років WHO рекомендовані лише нуклеоз(т)идні аналоги з високим бар'єром резистентності (тенофовір або ентекавір), лікування якими є тривалим та потенційно довічним.

В Україні вірусні гепатити займають одне з домінуючих місць в структурі інфекційної патології за ступенем негативного впливу на здоров'я населення та масштабами захворюваності. Так, у 2013 році в Україні Державним закладом «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України» було зареєстровано 20346 пацієнтів з ХГВ (в тому числі з вперше в житті встановленим діагнозом – 3245), в 2014 році було зареєстровано 19459 і 3084 пацієнта відповідно. З 2013 року в Україні діє Державна цільова програма профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів, для реалізації якої було створено та в подальшому оновлено Уніфікований клінічний протокол на основі існую-

чих міжнародних рекомендацій щодо моніторингу та лікування хворих на ХГВ [9, 10].

**Мета роботи.** Провести аналіз моніторингу хворих на ХГВ при вирішенні питання призначення протівірусного лікування в рамках виконання Державної цільової програми (за даними Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької обласної ради»).

**Матеріал та методи.** Було обстежено 348 дорослих хворих на ХГВ в гепатологічному центрі Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької обласної ради». Чоловіків було 198 (56,9%), жінок – 150 (43,1%). Вік хворих коливався від 18 до 77 років та склав 37 (31; 49) років. У віковій структурі хворих на ХГВ переважали пацієнти молодого віку (238 – 68,4%), кожен п'ятий хворий був середнього віку (63 – 18,1%), пацієнтів похилого віку було 46 (13,2%) та 1 (0,3%) пацієнт був старчого віку. Тривалість ХГВ з моменту етіологічного підтвердження діагнозу склала 7 (3; 12) років.

При проведенні моніторингу щодо встановлення необхідності призначення протівірусної терапії користувалися Уніфікованим клінічним протоколом [9]. Всім пацієнтам проведено визначення кількісного вмісту HBV-DNA в крові методом полімеразної ланцюгової реакції, оцінено активність АлАТ в сироватці крові в динаміці спостереження. У більшості пацієнтів (213 – 61,2%) проведено визначення в сироватці крові HBeAg, у кожного десятого пацієнта (34 – 9,8%)



оцінена ступінь виразності фіброзу печінки неінвазивними методами (фібротест або еластографія). Всі хворі були обстежені при умові наявності письмової інформованої згоди.

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням сформованої бази обстежених хворих на ХГВ в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Результати досліджень представлені у вигляді Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ). Достовірність різниці кількісних ознак між вибірками застосовували критерій Манна-Уїтні, якісних ознак – метод хі-квадрат ( $\chi^2$ ).

**Результати досліджень та їх обговорення.** За результатами проведеного моніторингу хворих на ХГВ щодо визначення першочергових показань для проведення ПБТ встановлено, що 39 (11,2%) мали ознаки цирозу печінки. Якісне визначення у цих хворих HBV-DNA в крові дало позитивний результат у 92,3% (36 із 39), що безперечно вказувало на необхідність першочергового призначення лікування 10,3% (36 із 348) хворих на ХГВ за умов наявності цирозу печінки. Слід зазначити, що серед хворих з HBV-асоційованим цирозом печінки превалювали пацієнти похилого віку від 60 до 75 років (18 – 46,2%), а пацієнтів до 30-ти років було лише 15,4% (6 із 39). Дослідження HBeAg в крові цих хворих дало позитивний результат у 33,3% (8 із 24) хворих. Стійке підвищення рівня АлАТ зафіксовано у 54,6% (22 із 39) хворих на ХГВ з ознаками цирозу печінки.

Проведено аналіз щодо визначен-

ня кількості пацієнтів серед хворих на ХГВ, які мають першочергові показання для проведення ПБТ за наявності сукупності наступних ознак: відсутність клінічних ознак цирозу печінки, вік до 30-ти років включно, стійко підвищена активність АлАТ та рівень HBV-DNA > 20000 IU/ml. За результатами цього аналізу 6,6% (23 із 348) хворих на ХГВ потребували призначення ПБТ за вищенаведеними критеріями.

У 0,9% (3 із 348) хворих на ХГВ були діагностовані позапечінкові прояви захворювання, що також свідчило про необхідність першочергового призначення ПБТ. Серед позапечінкових проявів були виявлені автоімунна тромбоцитопенія (2) та хронічний гломерулонефрит (1).

При аналізі хворих на ХГВ без ознак цирозу печінки, для яких проведення ПБТ мало бути розглянуто, встановлено, що вірусне навантаження вище за 2000 IU/ml було у 37,6% (131 із 348) хворих. Вірусне навантаження, що потребувало подальшого моніторингу за хворими (нижче за 2000 IU/ml), було встановлено у 43,7% (152 із 348) пацієнтів з ХГВ без цирозу печінки. При подальшому аналізі нами було проведено порівняння основних клініко-лабораторних параметрів хворих на ХГВ без ознак цирозу печінки залежно від рівня вірусного навантаження.

Серед хворих на ХГВ з вірусним навантаженням вище за 2000 IU/ml кількість осіб до 30 років в 1,8 разів перевищувала кількість пацієнтів такого ж віку в групі хворих на ХГВ з показником

вірусного навантаження < 2000 IU/ml ( $\chi^2=4,64$ ,  $p<0,05$ ). Крім того, переважання більш молодих пацієнтів серед хворих з вірусним навантаженням > 2000 IU/ml підтверджувала й достовірна нижча медіана цього показника, порівняно з групою хворих, у яких рівень HBV-DNA склав < 2000 IU/ml: 35,0 (31,0; 44,5) років проти 39,0 (33,0; 55,0) років ( $p<0,01$ ). При цьому рівень вірусного навантаження не мав залежності ( $p>0,05$ ) від тривалості ХГВ з моменту підтвердження діагнозу у хворих без ознак цирозу печінки. Проте клінічні прояви захворювання у пацієнтів з рівнем вірусного навантаження вище 2000 IU/ml характеризувалися частішою появою клінічної симптоматики ( $\chi^2=5,79$ ,  $p<0,01$ ) за рахунок проявів астено-вегетативного синдрому

( $\chi^2=8,62$ ,  $p<0,001$ ), тяжкості в правому підребер'ї ( $\chi^2=7,46$ ,  $p<0,001$ ) та появи артралгій, на відміну від хворих з рівнем HBV-DNA < 2000 IU/ml (табл. 1).

Порівняльний аналіз лабораторних даних у хворих на ХГВ без цирозу печінки показав, що вищий рівень вірусного навантаження (HBV-DNA >2000 IU/ml), порівняно з пацієнтами з рівнем HBV-DNA < 2000 IU/ml, супроводжувався частішим розвитком цитолітичного синдрому печінкових клітин. Більш активний некрозо-запальний процес в печінці підтверджувала не лише більша частота реєстрації підвищеного АЛАТ в сироватці крові ( $\chi^2=11,71$ ,  $p<0,001$ ), а й більший рівень підвищення цього ферменту: 1,22 (0,68; 1,42) ммоль/год.л проти 0,68 (0,55; 1,25) ммоль/год.л ( $p<0,001$ ). Аналіз час-

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика хворих на ХГВ без ознак цирозу печінки залежно від рівня вірусного навантаження**

Показник	Хворі на ХГВ без ознак цирозу печінки	
	HBV-DNA > 2000 IU/ml (n=131)	HBV-DNA < 2000 IU/ml (n=152)
Вік хворих Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	35,0 (31,0; 44,5)	39,0 (33,0; 55,0) *
Хворі молодого віку (абс.,%)	97 (74,0%)	95 (62,5%) *
Хворі до 30-ти років (абс.,%)	29 (22,1%)	19 (12,5%) *
Тривалість ХГВ Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	7,0 (3,0; 13,0)	6,0 (4,0; 12,0)
Наявність скарг (абс.,%), в тому числі: загальна слабкість, тяжкість в правому підребер'ї, артралгії	35 (26,5%)	23 (14,9%) *
	32 (24,4%)	17 (11,2%) *
	34 (25,9%)	20 (13,2%) *
	6 (4,6%)	-
Активність АЛАТ Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	1,22 (0,68; 1,42)	0,68 (0,55; 1,25) *
Хворі зі стабільно нормальним рівнем АЛАТ (абс.,%)	60 (45,8%)	101 (66,4%) *
НВеАg-позитивні хворі (обстежено n=213) (абс.,%)	32,3% (32 із 99)	10,4% (12 із 114) *
Хворі зі стадіями F 2-3 (обстежено n=34) (абс.,%)	30,4% (7 із 23)	27,3% (3 із 11)

\* - різниця достовірна, порівняно з хворими на ХГВ з рівнем вірусного навантаження HBV-DNA > 2000 IU/ml ( $p<0,05$ ).

тоти виявлення HBeAg в крові хворих на ХГВ без ознак цирозу печінки показав його наявність лише у кожного п'ятого пацієнта, а саме у 20,7% (44 із 213). Проте порівняння частоти виявлення HBeAg в крові досліджуваних груп хворих продемонструвало частіший HBeAg-позитивний варіант ХГВ у хворих без ознак цирозу печінки з рівнем вірусного навантаження HBV-DNA > 2000 IU/ml, на відміну від хворих з нижчим рівнем HBV-DNA (у 32,3% проти 10,4% хворих,  $\chi^2=15,36$ ,  $p<0,001$ ) (табл. 1).

У 34 хворих на ХГВ без ознак цирозу печінки було визначено ступінь фіброзу печінки неінвазивними тестами. Аналіз цього параметра показав превалювання у цієї категорії хворих початкових стадій фіброзу печінки F0-1, а саме у 70,6% (24 із 34). Порівняння частоти виявлення фіброзу печінки F2-3 ступеня не встановила статистично достовірної різниці між групами хворих на ХГВ з різним рівнем вірусного навантаження (у 30,4% проти 27,3% пацієнтів,  $\chi^2=0,04$ ,  $p>0,05$ ) (табл. 1). Проте слід зазначити, що наявність фіброзу печінки F2-3 у 27,3% з рівнем вірусного навантаження нижче 2000 IU/ml при переважанні пацієнтів зі стабільно нормальним рівнем АлАТ в крові диктує необхідність ретельного моніторингу саме цих хворих для своєчасного призначення ПВТ за умов появи показів до її проведення.

### Висновки.

1. Першочергового призначення ПВТ потребують 17,8% хворих на ХГВ з урахуванням: наявності клініко-лабораторних та/або інструментальних ознак цирозу печінки та виявлен-

ня HBV-DBV в крові (10,3%); при сукупності ознак відсутності клінічних проявів цирозу печінки, віку до 30-ти років включно, стійкого підвищення активності АлАТ та рівня HBV-DNA > 20000 IU/ml (6,6%); а також наявності позапечінкових проявів (0,9%).

2. Для 37,6% хворих на ХГВ призначення ПВТ повинно бути розглянутим з урахуванням вірусного навантаження вище за 2000 IU/ml при відсутності ознак цирозу печінки. Перебіг ХГВ у цих хворих, на відміну від пацієнтів з нижчим рівнем HBV-DNA в крові, характеризувався вищим рівнем виразності цитолізу печінкових клітин ( $p<0,001$ ), частішим виявленням HBeAg в крові (32,3% проти 10,4%,  $p<0,01$ ), при відсутності статистично значущої різниці ( $p>0,05$ ) тривалості ХГВ та ступеня виразності фіброзу печінки.

3. Для 43,7% хворих на ХГВ визначення необхідності призначення ПВТ потребує подальшого моніторингу з урахуванням відсутності ознак цирозу печінки, вірусного навантаження нижче 2000 IU/ml, переважання хворих зі стабільно нормальним рівнем АлАТ в крові (66,4%), проте наявності фіброзу печінки F 2-3 у 27,3% хворих цієї групи.

4. Серед хворих на ХГВ превалює HBeAg-негативний варіант перебігу як при наявності ознак цирозу печінки (66,7%), так й у пацієнтів з різним рівнем вірусного навантаження, а саме у 67,7% за наявності HBV-DNA >2000 IU/ml та у 89,6% при HBV-DNA <2000 IU/ml, що дає підставу не враховувати цей показник при визначенні пріоритетів в назначенні ПВТ.

## Література

1. Zhang Y., Zhang H., Elizabeth A. [et al.] Epidemiology of hepatitis B and associated liver diseases in China. *Clin. Med. Sci. J.* 2013; 27 (4): 243-248.
2. Chen C.J., Yang H.I., Su J. [et al.] Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006; 295: 65-73.
3. Pooje U.H., Yang H.I., Su J. [et al.] Predicting cirrhosis risk based on the liver of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology.* 2006; 130: 678-686.
4. Cornberg M., Protzer U., Petersen J. [et al.] Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Z. Gastroenterol.* 2011; 49: 871-930.
5. Schiff E.R., Lee S.S., Chao Y.C. [et al.] Long-term treatment with entecavir induces of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9: 274-276.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology.* 2012; 57: 167-185.
7. Norah A. Terrault, Natalie H. Bzowej, Kyong-Mi Chang [et al.] AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology.* 2016 (January).
8. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic Hepatitis B infection. World Health Organization, March 2015. <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>
9. Наказ МОЗ України № 729 від 18.07.2016 р. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих».
10. Голубовская О.А. Украина на пути элиминации вирусных гепатитов в Европе: достижения и перспективы. *Клиническая инфектология и паразитология.* 2017; 6 (3): 270-275.

# = НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ =

## ІМУНОЛОГІЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В

Б.А. Герасун

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

**Зв'язок з автором:** Герасун Борис Абрамович, д.мед.н., професор кафедри інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького; тел.: +380669082759; e-mail: gerab@3g.ua

У статті йдеться про метод дослідження активації Т-лімфоцитів у хворих на гострий гепатит В (ГВ) з метою прогнозування можливого розвитку печінкової енцефалопатії. Стан Т-лімфоцитів у хворих на ГВ оцінювали за здатністю специфічних антитіл до інгібіції Е-розеткоутворення. При цьому виходили з того, що Е-рецептори, які належать до кластера CD2, є головною ланкою альтернативного шляху активації Т-клітин. Як антитіла для Е-рецепторів використовували антилімфоцитарний імуноглобулін (АЛІ). Визначали чутливість Е-РУК до антитіл проти Т-лімфоцитів (тобто до антилімфоцитарного імуноглобуліну). Встановлено, що у хворих на гострий ГВ чутливість лімфоцитів до АЛІ залежить від важкості хвороби. Спостереження за чутливістю лімфоцитів до АЛІ у хворих на ГВ своєчасно виявляє активацію Т-лімфоцитів, що дозволяє прогнозувати несприятливі зміни у перебігу хвороби.

**Ключові слова:** гострий гепатит В, прогнозування печінкової енцефалопатії, інгібіція Е-РУК, антилімфоцитарний імуноглобулін, феномен розеткоутворення.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ В

Б.А. Герасун

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

В статье рассматривается метод определения активации Т-лимфоцитов у больных острым гепатитом В с целью прогнозирования возможного развития печеночной энцефалопатии. Уровень активности Т-лимфоцитов у больных гепатитом В оценивали по способности специфических антител к ингибции Е-розеткообразования. При этом исходили из того, что Е-рецепторы, относящиеся к кластеру CD2, являются главным признаком альтернативного пути активации Т-клеток. В качестве антител для Е-рецепторов использовали

антилимфоцитарний иммуноглобулін (АЛИ). Определяли чутливість Е-РОК к антителам против Т-лимфоцитів (то єсть к антилимфоцитарному иммуноглобуліну). Установлено, що у больних с острым ГВ чутливість лимфоцитів к АЛИ зависит от тяжести болезни. Наблюдение за чутливістю лимфоцитів к АЛИ у больних с острым ГВ своєчасно определяет активацию Т-лимфоцитів, что позволяет прогнозировать неблагоприятные изменения в течении болезни.

**Ключевые слова:** острый гепатит В, прогнозирование печеночной энцефалопатии, ингибирование Е-РОК, антилимфоцитарный иммуноглобулин, феномен розеткообразования.

## IMMUNOLOGICAL PROGNOSIS OF LIVER ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B

B.A. Herasun

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The article presents the method of investigation of T-lymphocyte activation in patients with acute hepatitis B (HBV) to prognosticate possible development of liver encephalopathy. The condition of T-lymphocytes in patients with HCV was estimated by the ability of specific antibodies to inhibit E-rosetting. It was taken into consideration that E-receptors that belong to CD2 cluster are the main branch of an alternative way of T-cell activation. Anti-lymphocyte immunoglobulin (ALG) was used as antibodies for E-receptors. Sensitivity of E-RFC to antibodies against T-lymphocytes (i.e. anti-lymphocyte immunoglobulin) was detected. It has been established that in patients with acute HBV, sensitivity of lymphocytes to ALG depends on the severity of the disease. Monitoring of lymphocyte sensitivity to ALG in patients with HBV detects activation of T-lymphocytes early, which allows prognosticating unfavorable changes in disease course.

**Key words:** Acute hepatitis B, prognosis of liver encephalopathy, E-RFC inhibition, anti-lymphocyte immunoglobulin, phenomenon of rosetting.

Проблема імунологічного моніторингу для контролю за перебігом хвороби в інфектології недостатньо розроблена. Проте вона є пріоритетним напрямком для вивчення такої інфекційної хвороби як вірусний гепатит В (ГВ), бо її безперечно можна віднести до захворювань імуноної системи.

При ГВ реплікація вірусу призводить до вбудовування вірусоспеци-

фічних антигенів до мембрани гепатоцитів, а це сприяє розвитку імуноної атаки печінки [1-4]. Головною причиною ушкодження інфікованих клітин є Т-клітинні автоімуноагресивні реакції, скеровані проти клітин, на поверхні яких є вірусні антигени та модифіковані ними власні антигени, що розпізнаються цитотоксичними Т-лімфоцитами [4]. В умовах недостат-

ності мембранного апарату гепатоцитів гіперергічна реакція імуніцитів призводить до розвитку масивного некрозу печінки. Отже, доведено, що найсуттєвішим механізмом ураження гепатоцитів у хворих на ГВ є імунний апоптоз, який переважно відбувається внаслідок клітинного імунітету, насамперед за участю цитотоксичних Т-лімфоцитів. Обов'язковим елементом імуніпатогенезу фульмінантних форм є масивне зараження та особливо сильний тип імунної відповіді. Розвитку процесу сприяє слабкість клітинних мембран («лізосомальний вибух», за Poper). У зв'язку з цим доцільно нагадати, що концепція патогенезу ГВ як хвороби імунної відповіді була розроблена Blumberg і співаторами ще у 1969 р.; з нею узгоджувалися роботи В.М. Жданова (1975) та Hirshman (1971-75), які розглядали ГВ як інтегративну інфекцію.

У подальшому ця концепція перетворилась на імунно-інтегративну теорію патогенезу. Було доведено, що різноманітність форм перебігу ГВ зумовлена імунозалежними ураженнями печінки [4, 5-7].

Для спостереження за перебігом специфічних імуніпатогенетичних процесів у тканині печінки застосовувалися клітинні реакції, які відбуваються на мембрані гепатоцитів. При цьому не враховувалося, що феномен цитотоксичності є універсально поширеним процесом і його виявлення не обов'язково свідчить про загрозу масивного некрозу печінки: Т-лімфоцитарні рецептори в більшості з цих антигенів наявні майже у по-

ловини хворих на ГВ. Тому цей феномен, безумовно пов'язаний із запально-деструктивними процесами в печінці, мало придатний до прогнозування печінкової енцефалопатії. Особливості патогенезу ГВ вказують на актуальність вдосконалення імунітологічного моніторингу лімфоцитарної активності для своєчасного виявлення періодів активації Т-лімфоцитів – центральної «фігури» імунної відповіді.

Для цього ми ще в минулому столітті розробили достатньо чутливий метод прогнозування активації Т-лімфоцитів (тобто метод прогнозування можливого розвитку печінкової енцефалопатії) [3]. У наших дослідженнях стан Т-лімфоцитів у хворих на ГВ оцінювали за здатністю специфічних антитіл до інгібіції Е-розеткоутворення. При цьому виходили з того, що Е-рецептори, які належать до кластера CD2, є головною ланкою альтернативного шляху активації Т-клітин. Відомо, що залежно від особливостей імунітологічного статусу чутливість лімфоцитів до специфічних антитіл змінюється. Можна вважати, що специфічні антитіла є інструментом оцінки мембран, рецепторного апарату імунікомпетентних клітин.

Як такі антитіла ми використовували антилімфоцитарний імуніглобулін (АЛІ). Для цього визначали чутливість Е-РУК до антитіл проти Т-лімфоцитів (тобто до антилімфоцитарного імуніглобуліну).

Препарат безпосередньо впливає на лімфоцити і може застосовуватись

з лікувальною метою для пригнічення автоагресивних процесів, а також для вивчення особливостей імунної відповіді. У досліджах *in vitro* препарати антилімфоцитарного імуноглобуліну мають здатність викликати бласттрансформацію лімфоцитів; змінювати їхню електрофоретичну рухливість; аглютинувати або лізувати клітини; гальмувати феномен розеткоутворення, відмінити цитотоксичний ефект і впливати практично на всі характерні реакції.

Такого роду імунологічний моніторинг був на той час вже розроблений для використання у клінічній практиці, зокрема у трансплантології, для прогнозування кризи відторгнення нирок [8]. Враховуючи, що цей метод у практиці клінічної трансплантології свідчить про інтенсивність імунної відповіді, ми випробували можливість його використання при ХГВ для визначення генетично детермінованої сили імунної відповіді, скерованої на гепатоцити, у мембрані яких вбудовані антигени HBV. За нашими даними, було доцільним випробування цього методу для прогнозування загрози розвитку фульмінантного гепатиту (на підставі визначення функціональної активності Т-лімфоцитів).

Наша методика прогнозування печінкової енцепалопатії вже давно опублікована. Проте, враховуючи, що з часом змінюються препарати антилімфоцитарних антитіл, ми продовжили дослідження. До того ж цей метод практично в Україні не використовується, хоча, по наших даних, є високоефективним. Саме тому ми і повертаємось до цієї проблеми.

**Матеріали та методи.** Відомо, що АЛІ містять антитіла до Е-рецепторів, і активність препарату зазвичай оцінюють за здатністю до інгібіції Е-РУК (E-rosette formation test). Спосіб ґрунтується на здатності АЛІ пригнічувати феномен розеткоутворення з еритроцитами барана.

Лейкоцити вилучають з гепаринізованої венозної крові в градієнті щільності верографін-фіколу, тричі відмивають в охолоджену розчині Хенкса, ресуспендують у середовищі № 199 і доводять до концентрації  $2 \times 10^9$  кл/мл. Для визначення активності АЛІ по інгібіції Е-РУК готують ряд подвійних розведень імуноглобуліну на середовище 199. До всіх проб додають комплемент і однакову кількість лімфоцитів (у контрольних пробах замість АЛІ – розчин 0,89% хлориду натрію). Проби інкубують при 37°C протягом 60 хв., після чого лімфоцити відмивають від АЛІ та додають 0,5% суспензію еритроцитів барана. Суміш лейкоцитів і еритроцитів відразу ж (без попередньої інкубації) центрифугують при 200g 7 хвилин, ресуспендують обережним обертанням пробірок, і для фіксації розеток додають 0,6% розчин глютарового альдегіду. Потім клітини відмивають, готують мазки, фарбують [3].

У кожному препараті підраховують процент клітин, що утворили розетки. Граничне розведення АЛІ, яке викликає зниження числа Е-РУК на 25%, порівняно з контролем, вважають титром його імуносупресивної активності. При цьому нерідко виявляється, що величина, яка прийма-



ється за титр, знаходиться між двома послідовними розведеннями білка. Тому показники розеткоутворення зображають графічно, для чого будують криву, і від точки, в котрій число Е-РУК на 25% менше, ніж у контролі, опускають перпендикуляр на вісь абсцис, з відкладеними на ній величинами розведення (рис.1).

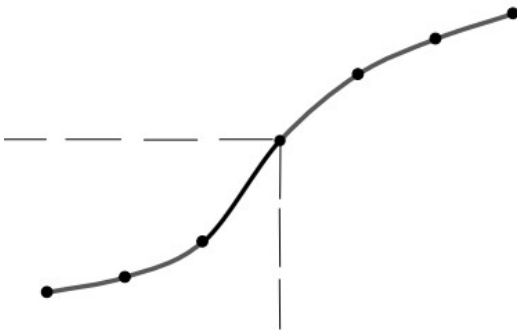


Рисунок 1. Визначення титру АЛІ в досліді інгібіції Е-РУК (пояснення в тексті). Позначення: по осі абсцис - розведення АЛІ; по осі ординат - відсоток Е-РУК

За весь тривалий період дослідження було обстежено 180 здорових людей (донорів крові) у віці від 18 до 55 років та 315 дорослих хворих на ХГВ.

**Результати та їх обговорення.** Всі препарати АЛІ різного виробництва, що були використані протягом багаторічного дослідження, виявилися придатними для виконання методу прогнозування печінкової енцефалопатії.

Встановлено, що показники активності препарату, інгібуючого Е-РУК, не є сталою величиною, а залежать від багатьох умов. Так, у здорових людей титр препарату коливався у відносно низьких межах: від 1:2000 до 1:7000. Натомість при ГВ діапазон коливань

виявився значно більшим: титри АЛІ в окремих хворих досягали 1:30000-1:100000.

Аналіз розподілу титрів АЛІ показав, що існує залежність між чутливістю до препарату і станом особи, що обстежується. У хворих на гострий ГВ чутливість лімфоцитів до АЛІ залежала від важкості хвороби. При легкій формі хвороби вона відносно помірно збільшувалась і титр препарату в окремих дослідженнях коливався від 1:10 000 до 1:35 000. Особи з високою чутливістю лімфоцитів до АЛІ зустрічалися лише серед хворих з важким та середньо важким перебігом хвороби: титр АЛІ при обстеженні окремих пацієнтів коливався в межах від 1: 30 000 до 1:130 000. Проте на відміну від важких форм ГВ із сприятливим кінцем, у хворих, схильних до розвитку печінкової енцефалопатії і під час енцефалопатії, розвивається резистентність до АЛІ. Це проявляється значним зменшенням інгібуючої активності антилімфоцитарних антитіл. Так, у дослідях з лейкоцитами, виділеними з крові хворих, що загинули від ГВ, і хворих в різних стадіях прекоми, пригнічення Е-РУК вдавалося досягти лише шляхом внесення значної концентрації антитіл (титр інгібуючої активності АЛІ зменшувався до 1:1000 – 2000).

При покращенні стану хворого (виведення його зі стану енцефалопатії), титри інгібуючої активності АЛІ зростали.

Отже, особливої уваги заслуговує те, що низька активність АЛІ зареєстрована при обстеженні хворих з

особливо тяжким (злоякісним) перебігом ВГВ. У хворих з ознаками печінкової енцефалопатії підвищувалась стійкість лімфоцитів до впливу специфічних антитіл та відповідно зменшувалися титри препарату, за даними його впливу на феномен розеткоутворення. Так, у 12 хворих, померлих від ГВ, та 38, що знаходилися на різних стадіях прекоми, пригнічення розеткоутворення вдавалося лише внесенням високої концентрації АЛІ – титр препарату зменшувався до 1:1000 – 1:2000. Отже, ці показники наближались до тих, що були отримані при обстеженні здорових людей. Таким чином, у хворих чутливість лімфоцитів до специфічних антитіл змінювалась «в різні сторони».

Наведемо клінічні приклади, що ілюструють це положення.

Хвора П., 52 роки, дожовтяничний період перебігав за астеновегетативним типом. При госпіталізації виражена загальна слабкість, анорексія, нудота. Загальний білірубін крові 271,25 мкмоль/л, активність АлАТ - 29 ммоль/год. л.; виявлені HBV DNA, HBsAg, anti-HBc IgM. Через 4 дні рівень білірубіну збільшився до 358,2 мкмоль/л; активність АлАТ - 34 ммоль/год.л. За два тижні стан хворої покращився, рівень білірубіну в крові зменшився до 40 мкмоль/л, проте було зазначено різке зростання резистентності лімфоцитів до АЛІ: титр препарату в досліді з лімфоцитами хворої - 1:1000. Через тиждень стан хворої знову погіршився: білірубін піднявся до 360 мкмоль/л, розвинулась загальна слабкість, періодично – загальмованість, сонливість,

блювання, почали зменшуватись розміри печінки. Стан розцінено як прекоматозний. Проведена інтенсивна дезінтоксикаційна терапія, призначений глюкокортикостероїдний гормон та ін. Стан хворої покращився, явища енцефалопатії зникли, проте утримувались жовтяниця та інтоксикація. У цей період відбулось підвищення чутливості лімфоцитів до АЛІ: титр збільшився до 1:8000, і на цьому рівні утримувався протягом трьох тижнів. Лише в період повної нормалізації рівня білірубіну та активності АлАТ на фоні задовільного стану хворої титр АЛІ в тесті гальмування Е-РУК збільшився і досяг 1:32000. На такому рівні він утримувався протягом трьох місяців. Період реконвалесценції перебігав нормально.

Особливість цього спостереження в тому, що розвиток резистентності до АЛІ (титр 1:1000) передував розвитку енцефалопатії.

Хвора К., 18 років, діагноз гострий ГВ. Вперше була обстежена в клінічній стадії прекоми (виражені нерво-психічні розлади, сплутана свідомість, періодично – втрата свідомості). Жовтяниця інтенсивна. Титр АЛІ, за даними пригнічення Е-РУК, становив 1:2000. Після інтенсивної дезінтоксикаційної та імунокорегуючої терапії, зокрема, глюкокортикостероїдними гормонами, з покращенням загального стану чутливість лімфоцитів до АЛІ почала зростати і перед випискою зі стаціонару титр АЛІ у досліді інгібіції Е-РУК становив 1:16000.

Таким чином, у хворих з особливо важким ГВ пригнічення Е-РУК дося-

гається лише шляхом внесення анти-тіл у значній концентрації, що в одній із використаних систем АЛІ відповідало титрам 1:1000 – 1:2000 (при титрі 1:2000 концентрація білка становила 0,02 мг/мл). Отже, цей рівень чутливості лімфоцитів до АЛІ (0,02 мг/мл білка) є критичним і свідчить про можливість розвитку печінкової енцефалопатії.

Такі закономірності не спостерігаються при хронічному ГВ.

Перевага цього тесту в тому, що спрямованість його змін при важкому і особливо важкому перебігу ВГ відрізняється. У першому випадку чутливість до АЛІ зростає, в другому – клітини стають резистентними до специфічних антитіл, що можна пояснити посиленням їх функціональної активності.

У літературі з трансплантології зменшення чутливості лімфоцитів до

АЛІ у дослідях з розеткоутворенням розглядається як вказівка на підвищення їх функціональної активності та підстава для потужної імуносупресивної терапії. У наших дослідженнях при ГВ отримані аналогічні результати.

Що стосується механізму підвищеної чутливості лімфоцитів до АЛІ при гострому ГВ, то цей феномен пояснити складно. На нашу думку, це пов'язано з імуносупресією, зумовленою ГВ.

**Висновки.** Спостереження за чутливістю лімфоцитів до АЛІ у хворих на ГВ своєчасно виявляє активацію Т-лімфоцитів, що дозволяє прогнозувати несприятливі зміни у перебігу хвороби та спостерігати за ефективністю імунокорегуючої терапії. Отже, цю методику доцільно використовувати у клінічній практиці.

## Література

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей//Пер. с англ.-М.Геотар Медицина, 1999.- 859 с.
2. Аммосов А.Д. Гепатит В.- Кольцово: Институт средств медицинской диагностики ЗАО «Вектор-Бест», 2005.-128с.
3. Герасун Б.А. Вірусний гепатит В. НВ-вірусна інфекція /ЛНМУ ім. Данила Галицького, Львів, 1993.-173 с.
4. Михайлов М.И., Мамедов М.К. Вирусные гепатиты В и С у онкологических больных.- М.:ВК., 2012.- 228 с.
5. Блюгер А.ф., Векслер Х.М. Новые аспекты вирусно-иммуногенетической концепции патогенеза вирусных гепатитов//. Новое в гепатологии.- Рига: РМИ.-1988.-С.15-18.
6. Громашевская Л.Л. Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы.-К.,2001.-С.97-101.
7. Рейзис А.Р., Матанина Н.В., Шмаров Д.А. Роль апоптоза лимфоцитов периферической крови в патогенезе вирусных гепатитов и возможности медикаментозной коррекции// Сб. докладов Всероссийской научно-практической конференции «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики».-М. 2005.- С.276-278.
8. Иммунология. За ред. Г. Буншу, Б. Шнеевайса. Переклад з німецької. - К.: «Наукова думка».- 1981. -479 с.