

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

№ 3 (45), 2019

*Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах даних:
РИНЦ (Российский индекс цитирования), Index Copernicus (60.44)*

*Journal indexed in scientometric international databases:
RSCI (Russian Science Citator Index), Index Copernicus (60.44)*

Львів – 2019
Lviv – 2019

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)
А.М. Задорожний (зав. редакцією, Львів)
Б.С. Зіменковський (Львів)
О.М. Зінчук (Львів)
М.К. Мамедов (Баку, Азербайджанська Республіка)
В.Ф. Марієвський (Київ)
Г.А. Мартинюк (Рівне)
Л.В. Мороз (Вінниця)
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 № 6-ВР від 30.10.2019 р.)
Здано на складання 31.10.2019.
Підписано до друку 01.11.2019.
Папір офсетний. Друк офсетний.
Наклад 500 прим.

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

Розповсюдження журналу через редакцію.

Свідцтво про державну реєстрацію

Серія КВ № 13915-2888Р


Відповідно до постанови ВАК України від 13 липня 2015 р. № 747 журнал «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
www.hepatology.org.ua
 facebook.com/Gepatologia

Друк:

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

Технічний редактор:

Тарас Захарів

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)
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. Malyy (Kharkiv)
M.I. Myhailov (Moscow, Russia)
M.S. Reheda (Lviv)
S.I. Tkachuk (Lviv)
S.V. Fedorchenko (Kyiv)
N.V. Harchenko (Kyiv)
V.V. Chopyak (Lviv)

Recommended for publication by Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Offset paper. Offset printing.
Number of copies printed 500.

Founded in 2008.

Quarterly edition.

ISSN 2070-8904

Distribution of the journal at editorial office.

Certificate of state registration

Series KB № 13915-2888P


According to decree of Higher Attestation Commission of Ukraine from 13.07.2015 № 747 journal "Gepatologia" was included into the list of professional editions in Ukraine, where results of dissertation research for obtaining degrees of Doctor and Candidate in Medicine can be published.

Founders and editor:

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

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

Address of editorial office:

Department of infectious diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Lviv city, 79010, 54 Pekarska Street
Tel/fax: (032) 276-92-20
e-mail: hepatology@i.ua
www.hepatology.org.ua
 facebook.com/Gepatologia

Print:

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

Technical editor:

Taras Zaharkiv

Materials are published in Ukrainian and Russian languages.

Manuscript is reviewed.

Editorial board may edit materials submitted.

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

Reprinting is allowed with compulsory reference to the journal.

ЗМІСТ

Огляди та лекції

А. Г. Лішневська, М. Д. Чемич Галектин-9 при вірусних захворюваннях: його регулятор- на роль при хронічному вірусному гепатиті С	6
--	---

Оригінальні дослідження

О.В. Рябокони, Г.В. Ялова, Л.Ю. Сіянова, Ю.Ю. Рябокони Сучасні можливості противірусної терапії та власний до- свід застосування 3D-режиму в лікуванні хворих на хроніч- ний гепатит С з коморбідною хронічною нирковою недостат- ністю (огляд літератури, власні спостереження)	22
--	----

Т.А. Велиева

Оценка концентрации TNF- α , ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови больных эхинококкозом печени до и после лечения	31
--	----

Л.Р. Шостакович-Корецька, М.А. Ніколайчук, І.В. Будаєва,
В.Д. Ткаченко, О.А. Турчина, М.О. Турчин

Аналіз частоти вживання продуктів, які містять вітамін D серед хворих на хронічний вірусний гепатит С та в групі здо- рових осіб	42
--	----

На допомогу практикуючому лікарю

Б.Б. Бодревич, М.Т. Панасюк, Р.-І. В. Панасюк, В.І. Вдовиченко Гендерні та вікові аспекти жовчнокам'яної хвороби	52
---	----

О.Б. Ворожбит, А.М. Задорожний, Н.М. Прикуда

Клінічні маски вірусних гепатитів	63
---	----

CONTENTS

Reviews and lectures

A.G. Lishnevskaya, M.D. Chemych

Galectin-9 in viral diseases: its regulatory role in chronic hepatitis C virus	6
---	---

Original researches

O.V. Riabokon, G.V. Yalovaya, L.Yu. Siyanova, Yu.Yu. Riabokon

Modern opportunities of antiviral therapy and own experience of using 3D regimen in treatment of patients with chronic hepatitis C with concomitant chronic renal failure (literature review, own observations)	22
--	----

T.A. Velieva

Assessment of TNF-α, IL-4 and IL-6 concentration in blood serum of patients with hepatic echinococcosis before and after treatment	31
---	----

Shostakovych-Koretskaya L. R., Nikolaychuk M. A., Budayeva I. V., Tkachenko V. D., Turchyna O.A., Turchyn N. A.

Analysis of frequency of consuming vitamin D-containing products in patients with chronic viral hepatitis C and in healthy individuals	42
---	----

To help practitioner

B. Bodrevych, M. Panasjuk, R.-I. Panasjuk, B. Vdovychenko

Gender and age aspects of cholelithiasis	52
---	----

O.B. Vorozhbyt, A.M. Zadorozhnyi, N.M. Prykuda

Clinical features of viral hepatitis	63
---	----

ГАЛЕКТИН-9 ПРИ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ: ЙОГО РЕГУЛЯТОРНА РОЛЬ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ С

А. Г. Лішневська, М. Д. Чемич

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Зв'язок з авторами: Чемич Микола Дмитрович, проф., д.мед.н., завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету; тел.:+380672510771; e-mail: chemych@gmail.com

У статті проаналізовані дані щодо патогенетичної ролі галектину-9 у хворих з вірусними інфекційними захворюваннями, зокрема, з хронічним вірусним гепатитом С. Галектин-9 – це білок, який складається з 355 амінокислот, локалізований у ядрі, цитоплазмі та секретується назовні клітини. Він приймає участь у регуляції імунних процесів, посилюючи міграцію імунних клітин, стимулюючи диференціацію натуральних кіллерів, пришвидшуючи апоптоз уражених вірусами клітин. Галектин-9 сповільнює диференціацію деяких класів Т-хелперів (Thp-1, Thp-17), що призводить до зниження продукції цитокінів та гальмування імунної відповіді, але він посилює диференціацію регуляторних Т-клітин (Т-супресорів), що також пригнічує імунореактивність. У свою чергу, ці ефекти призводять до зниження активності автоімунних реакцій, але є сприяючим фактором переходу хвороби у латентний перебіг.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, галектин-9, імунітет.

ГАЛЕКТИН-9 ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ: ЕГО РОЛЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

А. Г. Лишневская, Н. Д. Чемич

Сумский государственный университет, г. Сумы, Украина

В статье проанализированы данные о патогенетической роли галектина-9 у больных с вирусными инфекционными заболеваниями, в частности – с хроническим вирусным гепатитом С. Галектин-9 – это белок, который состоит из 355 аминокислот, локализованный в ядре, цитоплазме и секретируется наружу клетки. Он принимает участие в регуляции иммунных процессов, усиливая миграцию иммунных клеток, стимулируя дифференциацию натуральных киллеров, ускоряя апоптоз пораженных вирусами клеток. Галектин-9 замедляет дифференциацию некоторых классов Т-хелперов (Thp-1, Thp-17), что влечет за собой снижение продукции цитокинов и угнетение иммунного ответа, но он

усиливает дифференциацию регуляторных Т-клеток (Т-супрессоров), что также подавляет иммунореактивность. В свою очередь, эти эффекты приводят к снижению активности аутоиммунных реакций, и являются провоцирующими факторами перехода болезни в латентное течение.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, галектин-9, иммунитет.

GALECTIN-9 IN VIRAL DISEASES: ITS REGULATORY ROLE IN CHRONIC HEPATITIS C VIRUS

A.G. Lishnevskaya, M.D. Chemych

Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Data on the pathogenic role of galectin-9 in patients with viral infectious diseases, in particular, chronic viral hepatitis C have been analyzed in the article. Galectin-9 is a protein that consists of 355 amino acids localized in the nucleus, cytoplasm and is secreted outside the cell. It participates in the regulation of immune processes by increasing migration of immune cells, stimulating the differentiation of natural killer cells, accelerating apoptosis of virus-infected cells. Galectin-9 slows down the differentiation of certain classes of T-helpers (Thp-1, Thp-17), which leads to a decrease in cytokine production and suppression of the immune response. However, it increases the differentiation of regulatory T-cells (T-suppressors), which also suppresses immunoreactivity. In turn, these effects result in reduction of the activity of autoimmune reactions, and are contributing factors in the transition of the disease to a latent course.

Key words: chronic hepatitis C, galectin-9, immunity.

Вступ. У сучасній людській популяції віруси залишаються одним з найвагоміших тягарів серед різних інфекційних агентів. Розробка нових вакцин і противірусних препаратів заснована на розумінні взаємодій між організмом хазяїна та віруса, у тому числі взаємодії між інфікованою клітиною та віріоном, клітинними реакціями на інфекцію і реакціями вроджених і адаптивних імунних клітин [1]. В останні роки роль глікан-лектинових взаємодій у формуванні кооперації між хазяїном і мікроорганізмом

стає все більш цінною. Основна увага приділяється сімействам лектинів, галектинам і різноманітній ролі, яку ці глікан-зв'язуючі білки відіграють у ряді вірусних інфекцій, зокрема при вірусному гепатиті С.

Галектини синтезуються у цитоплазмі на вільних рибосомах і нагромаджуються у цитоплазмі клітин. Секреція галектинів у позаклітинне середовище відбувається за типом некласичної секреції. Це спричиняє накопичення галектинів на цитоплазматичній стороні плазматичної

мембрани і вивільнення у пухирцях, екзосомою або прямою транслокацією через плазматичну мембрану. Галектини накопичуються у цитоплазмі багатьох типів імунних і стромальних клітин, які зустрічаються у місцях проникнення патогенних мікроорганізмів, у тому числі у фібробластах, кератиноцитах, ендотеліальних клітинах і епітеліальних клітинах слизової оболонки [1]. Галектин-1, -3, -9 і -12 зазвичай виявляються у клітинах, що беруть участь в імунних реакціях [2]. Багато імунних клітин експресують галектини після диференціювання або активації, шляхом залучення рецепторів або стимуляції цитокінів, і ці білки можуть вивільнятися у відповідь на інфекцію пасивно відмираючими клітинами або активно через секрецію неklasичним шляхом [1, 3].

До теперішнього часу було відкрито 15 галектинів, які містять різні кількості доменів розпізнавання вуглеводнів та пов'язані з ними структури [4]. Попередні дослідження показали збільшення експресії галектину-9 у багатьох клітинах-мішенях у відповідь на різні подразники: такі як мітогени, агоністи toll-подібних рецепторів (клас клітинних рецепторів з одним трансмембранним фрагментом, які розпізнають консервативні структури мікроорганізмів і активують клітинну імунну відповідь) та прозапальні цитокіни, такі як інтерферон і інтерлейкін-1 β [5]. При дослідженні плазмових рівнів галектину-9 неодноразово було встановлено, що в інфікованому вірусом гепатиту С вони підвищуються [1,6,7].

Мета роботи – проаналізувати дані сучасної літератури щодо ролі галектину-9 у патогенезі вірусних інфекційних захворювань, а саме хронічного гепатиту С.

Результати дослідження. В останні роки у світі активно вивчається важлива роль галектину-9 в інфекційних та автоімунних захворюваннях, а також у розвитку онкопатології. Це ліганд для Т-клітинного імуноглобуліну і домена муцина 3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3, Tim-3), глікопротеїну типу I, який постійно експресується на дисфункціональних Т-клітинах під час хронічних вірусних інфекцій. Галектин-9 реалізує свою імуномодулюючу дію, спричиняючи апоптоз або пригнічуючи ефекторні функції за допомогою взаємодії зі своїм рецептором Tim-3. Нещодавні дослідження вказують на різнобічну роль галектину-9 у патогенезі вірусного ураження [1].

При проведенні досліджень на мишах було встановлено, що у тварин, яким не вводили екзогенний галектин-9 після пошкодження печінки, ступінь тяжкості був вищий, порівняно з мишами, які отримували екзогенний галектин-9. Цей білок зменшував локальну інфільтрацію запальними клітинами, такими як Т-клітини, нейтрофіли, макрофаги та зменшував експресію прозапальних цитокінів/хемокінів, потім він активно пригнічував апоптоз клітин печінки. Таким чином, ушкодження печінки було зменшене введенням галектину-9. Завдяки цьому дослідженню встановле-

но важливу роль галектину-9 у регуляції гомеостазу печінки [8].

Згідно з іншими дослідженнями, залежно від конкретної моделі, галектин-9 може посилювати або пригнічувати запалення [9, 10]. Експресія протеоліз-резистентної конструкції галектину-9 індукує апоптоз у гематологічних, дерматологічних і шлунково-кишкових злоякісних клітинах [11]. Миші з дефіцитом галектину-9 є більш сприйнятливими до розвитку індукованого колагеном артриту, що визначається збільшенням кількості Т-хелперів (CD4 + Tim-3 + Т-клітин) і зменшенням кількості Т-супресорів (Treg, Foxp3 + регуляторних Т-клітин) у цих мишей. Обробка *in vitro* наївних Т-клітин галектином-9 сприяє диференціації Treg і гальмує диференціацію Т-хелперів-17 (які продукують ІЛ-17) [12]. Зокрема, лікування рекомбінантним людським галектином-9 інгібує вивільнення цитокінів Th1/Th2/Th17 у спільних культурах автологічних моноцитів, дендритних клітин і лімфоцитів периферичної крові у здорових людей та пацієнтів з автоімунним ураженням щитоподібної залози [13]. Негативна кореляція між рівнями мРНК галектину-9 у мононуклеарних клітинах периферичної крові пацієнтів з ревматоїдним артритом і активністю хвороби надає додаткові докази, що галектин-9 має протизапальну дію [14]. Аналогічний висновок також був зроблений шляхом моделювання взаємодії ксенотрансплантата. Спільна культура клітин галектин-9-експресуючої нирки свині, епітеліальні клітини і

моноцити, диференційовані в макрофаги 1 типу, пригнічують продукцію прозапальних цитокінів і знижують цитотоксичні ефекти клітин [15]. Разом ці результати та деякі інші дослідження показують, що галектин-9-опосередковані сигнали можуть призвести до гальмування запальної відповіді [16,17].

Підвищення галектину-9 було часто встановлено при різноманітних ракових захворюваннях, у тому числі при гепатоцелюлярній карциномі [18]. Галектин-9 з'являється як критичний регулятор імунних реакцій на кількість вірусів, у тому числі ВГС [19 - 21], ВПГ [22, 23], ВГВ [18, 24], грипу А [25], вірусу денге [26] та ВІЛ [27].

Було встановлено, що рівні галектину-9 були збільшені у крові і в печінці пацієнтів з хронічною інфекцією НСВ [28]. Накопичення у високій концентрації локалізованого у клітинах Купфера галектину-9 є характерним для пацієнтів інфікованих ВГС. Галектин-9 індукує апоптоз антиген-специфічних Т-клітин, підвищуючи кількість інгібуючих Т-регуляторних клітин. Ці експерименти показують, що ВГС може стимулювати хронічну активність галектину-9/Tim-3, що призводить до імунного пригнічення і хронізації інфекції. Розуміння того, що рівні галектин-9 підвищені при ХВГС, можуть поліпшити наші знання про механізми, що ведуть до хронічної інфекції [29].

Гомеостаз імунної системи потребує як посилюючих, так і послаблюючих механізмів для керування різними фазами клітинної взаємодії або

зв'язком клітина-середовище. Зв'язок між галектинами і гліканами призводить до послідовних сигналів і відіграє важливу роль у толерантності імунітету і запаленні [30].

Експресія протеоліз-стійкої конструкції галектину-9 індукуює апоптоз клітин також у злоякісних клітинах. Галектин-9 викликає диференціацію наївних Т-клітин до Т-регуляторних клітин і інгібує диференціацію у відношенні до Т-хелперів-17. Обидва ефекти призводять до гальмування імунної відповіді та автоімунного артриту у тваринній моделі індукованого колагеном артриту. Під час лікування рекомбінантним людським галектином-9, він індукуює продукування ІФН в Тім-3 на декспресуючій лінії НК-клітин і в Тім-3 + первинних НК-клітинах, індукованих малими дозами ІЛ-12 і ІЛ-18. Блокування галектину-9 також показало, що це зменшує частку ІФН, який продукує НК-клітини, стимульовані ІЛ-12/ІЛ-15 у Тім-3-незалежний спосіб. Обробка галектином-9 широко регулює експресію генів молекул, які залучені у процеси латентного перебігу ВІЛ-інфекції. Галектин-9 може також регулювати міграцію дендритних клітин, на прикладі інфекції вірусу денге [31].

Відомо, що ураження печінки спричинюється натуральними кіллерами (НК), компонентами вродженої імунної системи, першою лінією захисту організму. НК мають змогу знищувати заражені клітини шляхом випускання гранул, що містять ферменти-гранзими (протеаза, серин) та порфірин, коли виявляють відсутність головно-

го комплексу гістосумісності 1 класу. Потім гранзими та порфірини зумовлюють утворення пор в мембрані клітин-мішеней і призводять до її загибелі. Активація клітин НК під впливом вірусу гепатиту С призводить до підвищення цитотоксичності та викликає пошкодження клітин печінки [32]. Є дані про важливу роль цих клітин у патогенезі хронічного вірусного гепатиту С. У деяких попередніх дослідженнях було показано, що рівень галектину-9 вищий у хворих з ХВГС [33], та відіграє важливу роль в активації НК-клітин у пацієнтів з ХВГС [34].

Основна роль галектину-9 при персистенції вірусу гепатиту С полягає у тому, що вірус гепатиту С (ВГС) інфікує гепатоцити та індукуює їх загибель шляхом апоптозу. Таким чином, клітина експресує молекули фосфатидилсерину на зовнішній поверхні мембрани. Коли клітина апоптична, вона презентує фосфатидилсерин на зовнішній мембрані клітини, який використовується як ліганд фагоцитарними клітинами (моноцитами/макрофагами) через, наприклад, інтегрин [35,36]. Ці молекули фосфатидилсерину потім розпізнаються за допомогою експресованих інтегринів, представлених клітинами Купфера, які є CD14 + макрофагами у печінці. Потім ці клітини вивільняють галектин-9, який активує наївні НК клітини через рецептор, що залишається невідомим. НК-клітини лізують, з одного боку, CD4 +Т-лейкоцити, а CD8 + залишаються, що сприяє збереженню вірусу. З іншого боку, НК-клітини лізують гепатоцити, тим самим посилюючи

апоптоз, активацію клітин Купфера та виробництво галектину-9 [32].

Загибель клітин печінки, за рахунок виникнення апоптозу, пояснює походження таких захворювань печінки як цироз і гепатоцелюлярна карцинома. Шляхом сумісної культивування клітин печінки (JFH / Huh-7) і моноклеарних клітин периферичної крові в присутності антитіла антиінтегрин $\alpha_v\beta_3$, дослідники скоротили синтез галектину-9, що демонструє, що цей синтез залежить від взаємодії між моноцитами і апоптичними гепатоцитами. Крім того, зростання рівня галектину-9 у сироватці відбувається опосередковано з підвищенням плазматичного рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), характерного для цитолізу печінки. Насправді, у людей інфікованих HCV, рівні галектину-9 набагато вищі серед тих, у кого є високий рівень АЛТ, припускаючи, що галектин-9 бере участь у пошкодженні печінки [32].

Різні механізми дозволяють вірусу проникати у гепатоцити, незважаючи на імунну активацію. Йдеться про пряму інгібуючу дію вродженої імунної системи гепатоцитів, яка розпізнає пов'язані з патогенами молекулярні структури та інгібування антигенспецифічної адаптивної імунної відповіді. Зміни в адаптивному імунітеті, описані при хронічній HCV-інфекції, у тому числі виснаження Т-клітин і посилення інгібування Т-регуляторних клітин, що призводить до неефективної імунної відповіді [37]. При гострій та хронічній інфекції HCV підвищені рівні глікозилізованого мембранного

білка Tim-3 виявляються на поверхні виснажених Т-клітин, які пов'язані з розвитком хронічної інфекції [19].

Tim-3 є коінгібіторним рецептором, який експресується на Т-клітинах, що продукують IFN- γ , регуляторних Т-клітинах (FoxP3+Treg) і вроджених імунних клітинах (макрофагах і дендритних клітинах), на яких було показано пригнічення їх відповіді при взаємодії з їх лігандом. Tim-3 набув популярності як потенційний кандидат для імунотерапії раку, де було показано, що *in vivo* блокада Tim-3 іншими інгібіторами посилює протиопухлинний імунітет і пригнічує ріст пухлини в декількох доклінічних моделях пухлини. Також розглядаються нещодавні висновки про роль Tim-3, яку він відіграє в регулюванні імунних відповідей у різних типах клітин, і обґрунтування для націлювання на Tim-3 для ефективної імунотерапії раку [38].

Tim-3 є найбільш відомим зв'язуючим рецептором для галектину-9, і його експресія активується на поверхні імунних ефektorних клітин, таких як CD4 + і CD8 + Т-клітини у пацієнтів з ВІЛ інфекцією [39]. На даний час встановлено факт про взаємне регулювання галектину-9 і Tim-3: зниження експресії гена галектину-9 знижує рівні Tim-3, а зниження Tim-3 інгібує секрецію галектину-9 в клітинах U-937 [40].

Ліганд Tim-3, галектин-9 є тандемним повторенням лектинів, які пов'язують b-D-галактозиди і мають імунорегуляторні властивості [30]. При зв'язуванні галектин-9 з Tim-3,

T-клітини менше проліферують, виробляють менше IFN-g, і піддаються апоптозу [41]. Зазвичай активність галектину-9/Tim-3 може бути гальмівним фактором адаптивної імунної відповіді, пригнічуючи автоімунітет [30, 42, 43]. Обробка галектином-9 збільшує кількість Treg, а зменшення активності галектину-9/Tim-3 пов'язані з автоімунними захворюваннями, включаючи автоімунний гепатит [20, 43, 44].

Встановлено, що хронічні захворювання печінки прогресують від хронічного запалення до фіброзу та до пухлинного процесу. Було встановлено, що галектин-9, β -галактозид-специфічний лектин, сприяє всім трьом стадіям прогресування. Серед японських пацієнтів з хронічним гепатитом, цирозом печінки, гепатоцелюлярною карциномою, неалкогольною жировою хворобою печінки або алкогольною хворобою печінки, було проведено дослідження. Встановлено, яка з трьох стадій була домінуючою щодо підвищених концентрацій галектину-9 у сироватці крові і для перевірки можливості використання галектину-9 у якості біомаркера в сироватці. Рівні галектину-9 у сироватці вимірювали з використанням методу сендвіч-ELISA. Аналіз множинних лінійних регресій показав, що індекс Fib-4 і APRI-тест, показники фіброзу печінки, були здатні прогнозувати рівні галектину-9 у сироватці зі статистичною значущістю. Аналіз множинної логістичної регресії, що визначає збільшення концентрації галектину-9 у концентрації 10 пг/мл, показав

співвідношення шансів 3,90 для прогресування фіброзу печінки. Таким чином, концентрація галектину-9 у сироватці є потенційним біомаркером фіброзу печінки у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, незалежно від хронічного запалення або наявності ускладнень гепатоцелюлярної карциноми. Крім того, більш високі рівні галектину-9 у сироватці є предиктором прогресування фіброзу печінки [45].

Результати деяких попередніх досліджень показали, що всі досліджені конструкції (структурні варіанти) галектину-9 диференційно регулюють активацію дендритних клітин і загибель T-клітин: C-кінцевий домен розпізнавання вуглеводів є більш потужним у індукції загибелі T-клітин, а домен розпізнавання N-кінцевого вуглеводу є більш ефективним в активуванні дендритних клітин для індукції продукування прозапальних цитокінів. За даними комп'ютерного аналізу, ці конструкції також зберігають різні закономірності й спорідненості при зв'язуванні з Tim-3 [46].

Відомо, що ВГВ також може прогресувати до розвитку ГЦК. Блокування сигнального шляху галектин-9/Tim-3 збільшує проліферацію і синтез цитокінів з пухлинно-інфільтративно-вмісними Tim-3 T-клітинами. Важливо вказати, що кількість Tim-3 + клітин, що інфільтрують пухлини, є негативно пов'язана з виживанням хворих на ВГС-асоційовану ГЦК. Дослідження проявляє цікаве спостереження, що експресія галектин-9/Tim-3 може слугувати корисним про-

гностичним маркером у пацієнтів з ВГС-асоційованою ГЦК [18].

Таким чином, галектин-9 відіграє важливу роль у пухлинній біології, яка може презентувати галектин-9 як прогностичний фактор гепатоцелюлярної карциноми. Внутрішньоклітинна експресія галектину-9 знижується у порівнянні з рівнями у сусідніх нормальних тканинах і тісно пов'язана з патологічною диференціацією. Також у пацієнтів з печінково-клітинною недостатністю (ПКН) були встановлені більш високі рівні галектину-9 у плазмі, ніж у контрольній групі, але рівні незначно відрізнялися між пацієнтами, які мали пошкодження печінки, спричинене лікарськими засобами, що уражають печінку. Причому, рівні галектину-9 вище 690 пг/мл були пов'язані зі статистично значущим збільшенням ризику смертності або трансплантації печінки, викликані ПКН. Одноразове визначення рівня галектину-9 у плазмі може показати приналежність пацієнта до групи з високим, середнім і низьким рівнем ризику ПКН. У практичній діяльності ці дані можуть бути використані для визначення прогнозів захворювання пацієнта і визначення пріоритетності пацієнтів для трансплантації печінки [47].

Результати дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин на експериментальний автоімунний холангіт через імуносупресію та цитопротективну дію, опосередковану галектином-9, підтверджують, що мезенхімальні стовбурові клітини пуповинної крові значно знижують CD-4 лімфоцити та пригнічують диферен-

ціювання Th-1 та Th-17, яке, найбільш вірогідно, залежить від галектину-9, оскільки цей білок високо експресується в мезенхімальних стовбурових клітинах. І, таким чином, галектин-9 вносить суттєвий вклад у терапевтичні ефекти мезенхімальних стовбурових клітин при автоімунному холангіті. При спробі вивчення експресії галектину-1, галектину-3 та галектину-9 було встановлено значне підвищення останнього після стимуляції ІФН-у. Крім того, встановлено міграцію цих мезенхімальних стовбурових клітин у тканину печінки [48].

Галектин-9 відіграє важливу роль у регуляції імунної відповіді. У попередніх дослідженнях було встановлено, що зменшення кількості CD-4 Т-хелперів і порушення вірус-специфічної CD-8 опосередкованої Т-клітинної відповіді є основними факторами, що відповідають за інфікованість хворих на ВГС [49]. Для виявлення факторів, які сприяють порушенню вірус-специфічної CD-8-опосередкованої Т-клітинної відповіді, деякі автори досліджували експресію двох регуляторних рецепторів, а саме Tim-3 та PD-1 на цитотоксичних Т-клітинах у хворих, інфікованих HCV. Результати показали, що кількість PD-1⁺Tim-3⁺HCV-специфічних цитотоксичних лімфоцитів значно перевищує популяцію PD-1⁺Tim-3⁺ цитотоксичних лімфоцитів у хворих з гострою інфекцією. Інгібування PD-1 або Tim-3 однаково призводить до збільшення проліферації HCV-специфічних цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ). Проте, тільки при-

гнічення Tim-3 збільшує цитотоксичність проти лінії клітин гепатоцитів, що експресують споріднені епітопи HCV [50]. Каред та ін. також продемонстрували, що під час гострої HCV інфекції прогресування до персистуючої інфекції пов'язане з підвищенням плазмових рівнів галектину-9 і розширенням експресії галектину-9 у Т-регуляторних клітинах [51].

Спільна культура очищених здорових CD4+ Т-клітин і HCV-інфікованих гепатоцитів, які експресують високі рівні галектину-9 і трансформуючого фактору росту, порівняно з контрольними клітинами, сприяє диференціюванню Tregs (CD25 + Foxp3 +) Tim-3-залежним чином. Однак, галектин-9 індукує апоптоз HCV-специфічних цитотоксичних лімфоцитів [33]. Крім того, інкубація з гепатоцитами, інфікованими HCV, також індукує апоптоз ефекторних CD4 + Т-клітин [52]. Зокрема, взаємодія між Tim-3 на поверхні вірусспецифічних CD8 + Т-клітин і галектину-9 на клітинах Купфера може викликати апоптоз інфільтрованої Т-клітинами печінки, інфікованої HCV [24]. Дані з цих досліджень свідчать про те, що галектин-9 негативно впливає на імунну відповідь, викликаючи таким чином пошкодження печінки під час інфекції HCV. Проте, за даними Менгшола та ін., лікування моноядерних клітин печінки та периферичної крові галектином-9 індукує продукування прозапальних цитокінів, у тому числі IL-1, TNF-а і IFN-; проте, галектин-9 також індукує протизапальні цитокіни, такі як IL-4, IL-10 і IL-13 у периферич-

них мононуклеарних клітинах [33]. До того ж, взаємодія між галектином-9/ Tim-3 і фолікулярними CD4 + Т-хелперними клітинами також опосередковує персистування хронічної HCV інфекції [53].

Додаткова перевага застосування галектину-9 для терапевтичної цілі досягається відносно чіткою фармакокінетикою галектину-9 при введенні підшкірним або внутрішньочеревним шляхом мишам [12]. У цілому, багато чого ще треба зрозуміти щодо шляху передачі сигналів галектин-9/ Tim-3 [31]. Попереднє дослідження показало, що взаємодія галектин-9/ Tim-3 призводить до фосфорилування залишків Y256 і Y263 у хвості Tim-3 і призводить до вивільнення Bat3 (транскрипт 3, асоційований з антигеном В лейкоцитів людини), тим самим ініціюючи Tim-3-опосередкований інгібуючий сигнал. Дослідження також продемонструвало, що Bat3 може сприяти продукуванню і функціонуванню клітин Т-хелперів-1, стійких до галектин-9-опосередкованої загибелі клітин. Крім того, Bat3 пригнічує виснаження Т-клітин, що спостерігається при хронічній вірусній інфекції, і сприяє диференціації ефекторних Т-клітин, які згодом проліферують і продукують IL-2 [54]. Оскільки галектин-9 є секретованою і резидентною внутрішньоклітинною молекулою, додаткові дослідження галектин-9-залежних внутрішньоклітинних сигнальних реакцій встановили, що може бути корисним розмежування різних наслідків галектин-9-опосередкованих ефектів.

Враховуючи складні процеси імунної відповіді після взаємодії галектин-9/Tim-3, відповідні стратегії, спрямовані на галектин-9, вимагають більш чітких знань про молекулярні механізми галектин-9/Tim-3-опосередкованої імунної відповіді [31].

Ефекти галектину-9 вивчалися й при інших вірусних інфекціях. При дослідженні ЦМВ-інфекції було виявлено, що порівняно з клітинами, у яких відбувається реактивація вірусу, спостерігається посилення транскрипції галектину-9 в мононуклеарних клітинах периферичної крові реципієнтів трансплантата з подальшою реактивацією ЦМВ-інфекції людини. Додатково у цьому дослідженні не було знайдено будь-яких значних змін в експресії галектину-9 у реципієнтів трансплантата без реактивації вірусної інфекції, але було виявлено, що, ймовірно, саме ІФН, відіграє важливу роль в опосередкуванні цього ефекту [55].

Підвищена експресія галектину-9 у мононуклеарних клітинах периферичної крові позитивно корелює з віремією і негативно корелює з кількістю CD4 + Т-клітин у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Однак, не зважаючи на те, що з часом у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з низьким рівнем CD4 + Т-клітин стає вираженою втрата натуральних кіллерів (Tim-3 +), нема різниці у рівнях галектину-9 у плазмі між групою хворих, що отримують високоактивну антиретровірусну терапію і групою нелікованих суб'єктів з прогресуючою або контрольованою ВІЛ-інфекцією [27]. На противагу цьому, Тандон та

ін. встановили, що підвищення галектину-9 плазми виявляється не тільки у гострій стадії ВІЛ-інфекції, але також визначається у хронічній фазі ВІЛ-інфікованих пацієнтів під час супресивної антиретровірусної терапії та у ряді контрольних пацієнтів [56]. Статистичний аналіз показав, що рівні галектину-9 у плазмі крові не тільки корелюють з навантаженнями вірусної РНК у CD4 +Т-клітинах у ВІЛ-інфікованих осіб, але також асоціюються з кількістю і авідністю циркулюючих антитіл до ВІЛ [57]. Крім того, плазмові рівні Tim-3 збільшуються у пацієнтів з ранньою та хронічною нелікованою ВІЛ-інфекцією [58]. Плазмові рівні Tim-3 і виявлена частота експресуючих Tim-3 плазмацитоїдних дендритних клітин у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією позитивно корелює з вірусним навантаженням і негативно корелює з показниками CD4 + Т-клітин [58,59]. Таким чином, Tim-3 може служити корисним біомаркером дисфункції дендритних клітин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Останні дослідження, в яких всебічно вивчали функцію галектину-9, встановили, що лікування рекомбінантним галектином-9 латентної ВІЛ-інфекції широко регулює експресію генів молекул, що беруть участь у ініціації транскрипції, ремодельованні хроматину, процесах промоторно-проксимальних пауз, які є критичними в процесах затримки ВІЛ [57].

Сироваткові рівні саме галектину-9, а не галектину-1 або галектину-3, збільшуються в пацієнтів з гарячкою денге. Однак немає значущої

кореляції між сироватковим рівнем галектину-9 і кількістю лейкоцитів або тромбоцитів [26]. Дослідження іншої групи дослідників показали, що рівень сироваткового галектину-9 набагато вищий у пацієнтів з геморагічною гарячкою денге, ніж у пацієнтів з класичною гарячкою денге. У цих дослідженнях проводили покровокий дискримінативний аналіз щодо рівнів у сироватці крові кількох цитокінів і хемокінів для визначення можливих відмінностей між ними у хворих на геморагічну гарячку денге та пацієнтів з класичною гарячкою денге. Результати показали, що об'єднаний аналіз декількох маркерів, в тому числі еотаксин, галектин-9, ІФН-2, хемоаттрактант моноцитів білок-1, може допомогти виявити 92% геморагічної лихоманки денге і 79,3% пацієнтів з класичною гарячкою денге. Важливо вказати, що сироваткові рівні галектину-9 суттєво корелюють з рівнями кількох прозапальних медіаторів, таких як ІЛ-1, ІЛ-8, ІФН-індукований білок-10, і судинний ендотеліальний фактор росту, під час критичної фази інфекції. Навіть під час фази відновлення існує істотний зв'язок між галектином-9 і кількома іншими індукованими вірусом денге інфекційними медіаторами, такими як епідермальний фактор росту, ІЛ-10, ІЛ-8 і фактор росту ендотелію судин [60]. До того ж нокдаун (методика, що дозволяє знизити експресію гена) галектину-9 у дендритних клітинах призводить до зниження продукції ІЛ-12p40 [61].

Також галектин-9 відіграє роль у регуляції міграції дендритних клітин.

Нещодавнє дослідження показало, що нокдаун гена галектину-9 погіршує індуковану вірусом денге міграцію дендритних клітин до хемоаттрактантів CCL19 і CCL21, при тому, що рецептор цих двох хемокінів CCR7 не зазнавав патологічного впливу. Це свідчить про те, що дефектна міграція галектин-9-дефіцитних клітин може бути викликана інгібуванням CCR7-опосередкованого низхідного передавання сигналу [61].

Використання підходу доставки генів, а саме введення мишам, що інфіковані респіраторно синцитіальним вірусом, інтраназально, рекомбінантної аденовірусної галектин-9-опосередкованої плазмиди, призводить до значного зниження вірусного навантаження, секреції слизу [62]

Враховуючи широкий спектр ефектів Тім-3 і галектину-9 у регулюванні імунних реакцій, зібрані дані вказують, що націлювання на Тім-3 або галектин-9 може мати потенційне терапевтичне застосування проти вірусної інфекції [63].

Таким чином, використання галектину-9 для індукування клітинного апоптозу є добре прийнятним підходом при лікуванні онкологічних захворювань [11]; однак можливість застосування цієї концепції для противірусної терапії є у процесі дослідження. Великою проблемою цієї ідеї є те, що на відміну від індукування апоптозу в ракових клітинах, викликається загибель інфікованих вірусом клітин, що може призвести до важкого пошкодження тканини і, таким чином, не є сприятливим [31]. Разом зі

зростаючими знаннями про цю молекулу, націлювання на галектин-9 може забезпечити напрямок застосування цих знань для лікування вірусних інфекцій, особливо тих, для яких розвиток терапевтичних засобів є складним [64].

Висновки.

1. Важливою роллю галектину-9 при вірусному гепатиті С є регуляція імунних реакцій. Галектин-9 зменшує ризик розвитку автоімунних порушень, шляхом зниження диференціації декількох типів Т-хелперів та активації інгібуючих Т-регуляторних клітин. Крім того, галектин-9 є предиктором прогресування фіброзу печінки.

2. Галектин-9 посідає значне місце в онкопатології: є прогностичним маркером у пацієнтів з асоційованою з ХВГС ГЦК; є критичним регулятором імунних реакцій на кількість вірусів, у тому числі ВГС, ВПГ, ВГВ, грипу А, вірусу денге та ВІЛ.

3. Відсутнє однозначне ставлення до функції галектину-9. За даними одних досліджень обробка клітин печінки галектином-9 індукує синтез прозапальних цитокінів (IL-1, TNF- α

і IFN), а також активує диференціацію дендритних клітин, які сприяють підвищенню активності клітинної міграції; за іншими – посилює синтез деяких протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10 і IL-13) у периферичних мононуклеарних клітинах, зумовлюючи зниження інфільтрації тканин запальними клітинами (Т-лімфоцитами, нейтрофілами, макрофагами). Крім того, галектин-9 посилює виділення інтерферону натуральними кіллерами за Tim-3-опосередкованим шляхом, але знижує його секрецію без участі Tim-3. Було встановлено різні дані й щодо апоптозу гепатоцитів: у ході одних експериментів – пригнічення галектином-9 апоптозу клітин печінки, що обумовлює його гепатопротекторну дію; у ході інших – активацію загибелі гепатоцитів, опосередковано через натуральні кіллери.

4. Залишаються невивченими питання зв'язку галектину-9 з клінічними та лабораторними особливостями перебігу ХВГС, у процесі дослідження перебувають питання, що пов'язані з використанням цього лектину з терапевтичною метою.

Література

1. Machala EA, McSharry BP, Rouse BT, Abendroth A, Slobedman B. Gal power: The diverse roles of galectins in regulating viral infections. *J Gen Virol* [Internet]. 2019;100(3):333-49.
2. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins: regulators of acute and chronic inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1183:158–182 [CrossRef][PubMed] [Google Scholar]
3. Blidner AG, Méndez-Huergo SP, Cagnoni AJ, Rabinovich GA. Re-wiring regulatory cell networks in immunity by galectin-glycan interactions. *FEBS Lett* 2015;589:3407–3418.
4. Nio-Kobayashi, J. Tissue- and cell-specific localization of galectins, β -galactose-binding animal lectins, and their potential functions in health and disease. *Anat. Sci. Int.* 2017, 92, 25–36.
5. Harwood, N.M.; Golden-Mason, L.; Cheng, L.; Rosen, H.R.; Mengshol, J.A. HCV-infected cells and differentiation increase monocyte immunoregulatory galectin-9 production. *J. Leukoc. Biol.* 2016, 99, 495–503.

6. Nan Y-M, Cy S-S, Ниу Х-М, Чжао S-X, Чжан Y-G и соавт. Tim-3 suppression combined with TLR3 activation enhances antiviral immune response in patients with chronic HCV infection. *J Int Med Res* 2016;44:806–816.
7. Harwood NM, Golden-Mason L, Cheng L, Rosen HR, Mengshol JA. HCV-infected cells and differentiation increase monocyte immunoregulatory galectin-9 production. *J Leukoc Biol* 2016;99:495–503.
8. Hirao, H., Uchida, Y., Kadono, K., Tanaka, H., Niki, T., Yamauchi, A., Hata, K., Watanabe, T., Terajima, H. & Uemoto, S. 2015, «The protective function of galectin-9 in liver ischemia and reperfusion injury in mice», *Liver Transplantation*, vol. 21, no. 7, pp. 969-981.
9. Anderson, A.C.; Anderson, D.E.; Bregoli, L.; Hastings, W.D.; Kassam, N.; Lei, C.; Chandwaskar, R.; Karman, J.; Su, E.W.; Hirashima, M.; et al. Promotion of tissue inflammation by the immune receptor Tim-3 expressed on innate immune cells. *Science* 2007, 318, 1141–1143.
10. Anderson, A.C.; Anderson, D.E. Tim-3 in autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2006, 18, 665–669.
11. Fujita, K.; Iwama, H.; Oura, K.; Tadokoro, T.; Samukawa, E.; Sakamoto, T.; Nomura, T.; Tani, J.; Yoneyama, H.; Morishita, A.; et al. Cancer therapy due to apoptosis: Galectin-9. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 74.
12. Seki, M.; Oomizu, S.; Sakata, K.M.; Sakata, A.; Arikawa, T.; Watanabe, K.; Ito, K.; Takeshita, K.; Niki, T.; Saita, N.; et al. Galectin-9 suppresses the generation of TH17, promotes the induction of regulatory T cells, and regulates experimental autoimmune arthritis. *Clin. Immunol.* 2008, 127, 78–88.
13. Leskela, S.; Serrano, A.; de la Fuente, H.; Rodriguez-Munoz, A.; Ramos-Levi, A.; Sampredo-Nunez, M.; Sanchez-Madrid, F.; Gonzalez-Amaro, R.; Marazuela, M. Graves' disease is associated with a defective expression of the immune regulatory molecule galectin-9 in antigen-presenting dendritic cells. *PLoS ONE* 2015, 10, e0123938.
14. Lee, J.; Oh, J.M.; Hwang, J.W.; Ahn, J.K.; Bae, E.K.; Won, J.; Koh, E.M.; Cha, H.S. Expression of human Tim-3 and its correlation with disease activity in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2011, 40, 334–340.
15. Jung, S.H.; Hwang, J.H.; Kim, S.E.; Kim, Y.K.; Park, H.C.; Lee, H.T. Human galectin-9 on the porcine cells affects the cytotoxic activity of M1-differentiated THP-1 cells through inducing a shift in M2-differentiated THP-1 cells. *Xenotransplantation* 2017.
16. Sanchez-Fueyo, A.; Tian, J.; Picarella, D.; Domenig, C.; Zheng, X.X.; Sabatos, C.A.; Manlongat, N.; Bender, O.; Kamradt, T.; Kuchroo, V.K.; et al. Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance. *Nat. Immunol.* 2003, 4, 1093–1101.
17. Johnson, J.L.; Jones, M.B.; Ryan, S.O.; Cobb, B.A. The regulatory power of glycans and their binding partners in immunity. *Trends Immunol.* 2013, 34, 290–298.
18. Li, H., Wu, K., Tao, K., Chen, L., Zheng, Q., Lu, X., Liu, J., Shi, L., Liu, C., Wang, G., Zou, W. (2012) Tim-3/galectin-9 signaling pathway mediates T cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 56,1342–1351.
19. McMahan, R. H., Golden-Mason, L., Nishimura, M. I., McMahan, B. J., Kemper, M., Allen, T. M., Gretch, D. R., Rosen, H. R. (2010) Tim-3 expression on PD-1+ HCV-specific human CTLs is associated with viral persistence, and its blockade restores hepatocyte-directed in vitro cytotoxicity. *J. Clin. Invest.* 120, 4546–4557.
20. Mengshol, J. A., Golden-Mason, L., Arikawa, T., Smith, M., Niki, T., McWilliams, R., Randall, J. A., McMahan, R., Zimmerman, M. A., Rangachari, M., Dobrinskikh, E., Busson, P., Polyak, S. J., Hirashima, M., Rosen, H. R. (2010) A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in hepatitis C infection. *PLoS One* 5, e9504.
21. Golden-Mason, L., McMahan, R. H., Strong, M., Reisdorph, R., Mahaffey, S., Palmer, B. E., Cheng, L., Kulesza, C., Hirashima, M., Niki, T., Rosen, H. R. (2013) Galectin-9 functionally impairs natural killer cells in humans and mice. *J. Virol.* 87, 4835–4845.
22. Schrawat, S., Reddy, P. B., Rajasagi, N., Suryawanshi, A., Hirashima, M., Rouse, B. T. (2010) Galectin-9/TIM-3 interaction regulates virus-specific primary and memory CD8 T cell response. *PLoS Pathog.* 6, e1000882.

23. Reddy, P. B., Sehrawat, S., Suryawanshi, A., Rajasagi, N. K., Mulik, S., Hirashima, M., Rouse, B. T. (2011) Influence of galectin-9/Tim-3 interaction on herpes simplex virus-1 latency. *J. Immunol.* 187, 5745–5755.
24. Nebbia, G., Peppia, D., Schurich, A., Khanna, P., Singh, H. D., Cheng, Y., Rosenberg, W., Dusheiko, G., Gilson, R., ChinAleong, J., Kennedy, P., Maini, M. K. (2012) Upregulation of the Tim-3/galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One* 7,e47648.
25. Sharma, S., Sundararajan, A., Suryawanshi, A., Kumar, N., Veiga-Parga, T., Kuchroo, V. K., Thomas, P. G., Sangster, M. Y., Rouse, B. T. (2011) T cell immunoglobulin and mucin protein-3 (Tim-3)/galectin-9 interaction regulates influenza A virus-specific humoral and CD8 T-cell responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 19001–19006.
26. Liu, K.T.; Liu, Y.H.; Chen, Y.H.; Lin, C.Y.; Huang, C.H.; Yen, M.C.; Kuo, P.L. Serum galectin-9 and galectin-3-binding protein in acute dengue virus infection. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 832.
27. Jost, S., Moreno-Nieves, U. Y., Garcia-Beltran, W. F., Rands, K., Reardon, J., Toth, I., Piechocka-Trocha, A., Altfeld, M., Addo, M. M. (2013) Dysregulated Tim-3 expression on natural killer cells is associated with increased galectin-9 levels in HIV-1 infection. *Retrovirology* 2013, 10, 74.
28. Elpek G. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol*, 20, 2014, № 23, 7260-7276.
29. Noah M. K. Harwood, Lucy Golden-Mason, Linling Cheng, Hugo R. Rosen, and John A. Mengshol (2017) HCV-infected cells and differentiation increase monocyte immunoregulatory galectin-9 production. *Journal of Leukocyte Biology*. Vol.99. No.3, pp:495-503.
30. Rabinovich, G. A., Toscano, M. A. (2009) Turning 'sweet' on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 338–352.
31. Lai, J. -H, S. -F Luo, M. -Y Wang, and L. -J Ho. 2017. «Translational Implication of Galectin-9 in the Pathogenesis and Treatment of Viral Infection.» *International Journal of Molecular Sciences* 18 (10). doi:10.3390/ijms18102108. www.scopus.com.
32. Zahaf A, Badia A, Morel J, Dellis O. Gal-9 promotes viral persistence of hepatitis virus in the liver. *Med Sci (Paris)* [Internet]. 2017;33(11):947-9.
33. Mengshol JA, Golden-Mason L, Arikawa T, et al. A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in hepatitis C infection. *LoS One*, 2010 ; 5 : e9504.
34. Nishio A, Tatsumi T, Nawa T, et al. CD14+ monocytederived galectin-9 induces natural killer cell cytotoxicity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2017 ; 65 : 18-31.
35. Kofahi HM, Taylor NG, Hirasawa K, et al. Hepatitis C virus infection of cultured human hepatoma cells causes apoptosis and pyroptosis in both infected and bystander cells. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 37433.
36. Lim EJ, El Khobar K, Chin R, et al. Hepatitis C virus induced hepatocyte cell death and protection by inhibition of apoptosis. *J Gen Virol* 2014 ; 95 : 2204-15.
37. Rosen, H. R. (2013) Emerging concepts in immunity to hepatitis C virus infection. *J. Clin. Invest.* 123, 4121–4130.
38. Das M, Zhu C, Kuchroo VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol Rev.* 2017 Mar;276(1):97-111. doi: 10.1111/imr.12520. PubMed PMID: 28258697; PubMed Central PMCID: PMC5512889.
39. Sada-Ovalle, I.; Ocana-Guzman, R.; Perez-Patrigeon, S.; Chavez-Galan, L.; Sierra-Madero, J.; Torre-Bouscoulet, L.; Addo, M.M. Tim-3 blocking rescue macrophage and T cell function against mycobacterium tuberculosis infection in HIV + patients. *J. Int. AIDS Soc.* 2015, 18, 20078.
40. Goncalves Silva, I.; Ruegg, L.; Gibbs, B.F.; Bardelli, M.; Fruehwirth, A.; Varani, L.; Berger, S.M.; Fasler-Kan, E.; Sumbayev, V.V. The immune receptor Tim-3 acts as a trafficker in a Tim-3/galectin-9 autocrine loop in human myeloid leukemia cells. *Oncoimmunology* 2016, 5, e1195535.
41. Haining, W. N. (2012) Thinking inside the box: how T cell inhibitory receptors signal. *Nat. Med.* 18, 1338–1339.

42. Johnson, J. L., Jones, M. B., Ryan, S. O., Cobb, B. A. (2013) The regulatory power of glycans and their binding partners in immunity. *Trends Immunol.* 34, 290–298.
43. Rabinovich, G. A., Croci, D. O. (2012) Regulatory circuits mediated by lectin-glycan interactions in autoimmunity and cancer. *Immunity* 36, 322–335.
44. Liberal, R., Grant, C. R., Holder, B. S., Ma, Y., Mieli-Vergani, G., Vergani, D., Longhi, M. S. (2012) The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway. *Hepatology* 56, 677–686.
45. Koji Fujita, Toshiro Niki, Takako Nomura, Kyoko Oura, Tomoko Tadokoro, Teppei Sakamoto, Joji Tani, Hirohito Yoneyama, Asahiro Morishita, Noriyuki Kuroda, Takeshi Arai, Naoki Nishimoto, Takashi Himoto, Mitsuomi Hirashim and Tsutomu Masaki. Correlation between serum galectin-9 levels and liver fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 33 (2018) 492–499.
46. Li, Y.; Feng, J.; Geng, S.; Geng, S.; Wei, H.; Chen, G.; Li, X.; Wang, L.; Wang, R.; Peng, H.; et al. The N- and C-terminal carbohydrate recognition domains of galectin-9 contribute differently to its multiple functions in innate immunity and adaptive immunity. *Mol. Immunol.* 2011, 48, 670–677.
47. Rosen, H.R., Biggins, S.W., Niki, T., Gralla, J., Hillman, H., Hirashima, M., Schilsky, M., Lee, W.M., Larson, A.M., Liou, I., Davern, T., Fix, O., McCashland, T., Hay, J.E., Murray, N., Shaikh, A.O., Blei, A., Ganger, D., Zaman, A., Han, S.H.B., Fontana, R., McGuire, B., Chung, R.T., Smith, A., Brown, R., Crippin, J., Harrison, E., Reuben, A., Munoz, S., Reddy, R., Stravitz, R.T., Rossaro, L., Satyanarayana, R., Hassanein, T. Association Between Plasma Level of Galectin-9 and Survival of Patients With Drug-Induced Acute Liver Failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Volume 14, Issue 4, 1 April 2016, Pages 606-612.
48. Fan J, Tang X, Wang Q, Zhang Z, Wu S, Li W, Liu S, Yao G, Chen H, Sun L. Mesenchymal stem cells alleviate experimental autoimmune cholangitis through immunosuppression and cytoprotective function mediated by galectin-9. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2018;9(1).
49. Bowen, D.G.; Walker, C.M. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature* 2005, 436, 946–952.
50. McMahan, R.H.; Golden-Mason, L.; Nishimura, M.I.; McMahan, B.J.; Kemper, M.; Allen, T.M.; Gretch, D.R.; Rosen, H.R. Tim-3 expression on PD-1+ HCV-specific human CTLs is associated with viral persistence, and its blockade restores hepatocyte-directed in vitro cytotoxicity. *J. Clin. Invest.* 2010, 120, 4546–4557.
51. Kared, H.; Fabre, T.; Bedard, N.; Bruneau, J.; Shoukry, N.H. Galectin-9 and IL-21 mediate cross-regulation between TH17 and Treg cells during acute hepatitis C. *PLoS Pathog.* 2013, 9, e1003422.
52. Ji, X.J.; Ma, C.J.; Wang, J.M.; Wu, X.Y.; Niki, T.; Hirashima, M.; Moorman, J.P.; Yao, Z.Q. HCV-infected hepatocytes drive CD4+ CD25+ foxp3+ regulatory T-cell development through the Tim-3/Gal-9 pathway. *Eur. J. Immunol.* 2013, 43, 458–467. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2108 12 of 12.
53. Zhuo, Y.; Zhang, Y.F.; Wu, H.J.; Qin, L.; Wang, Y.P.; Liu, A.M.; Wang, X.H. Interaction between galectin-9/Tim-3 pathway and follicular helper CD4+ T cells contributes to viral persistence in chronic hepatitis C. *Biomed. Pharmacother.* 2017, 94, 386–393.
54. Rangachari, M.; Zhu, C.; Sakuishi, K.; Xiao, S.; Karman, J.; Chen, A.; Angin, M.; Wakeham, A.; Greenfield, E.A.; Sobel, R.A.; et al. Bat3 promotes T cell responses and autoimmunity by repressing Tim-3-mediated cell death and exhaustion. *Nat. Med.* 2012, 18, 1394–1400.
55. McSharry, B.P.; Forbes, S.K.; Cao, J.Z.; Avdic, S.; Machala, E.A.; Gottlieb, D.J.; Abendroth, A.; Slobedman, B. Human cytomegalovirus upregulates expression of the lectin galectin 9 via induction of interferon. *J. Virol.* 2014, 88, 10990–10994.
56. Tandon, R.; Chew, G.M.; Byron, M.M.; Borrow, P.; Niki, T.; Hirashima, M.; Barbour, J.D.; Norris, P.J.; Lanteri, M.C.; Martin, J.N.; et al. Galectin-9 is rapidly released during acute HIV-1 infection and remains sustained at high levels despite viral suppression even in elite controllers. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2014, 30, 654–664.

57. Abdel-Mohsen, M.; Chavez, L.; Tandon, R.; Chew, G.M.; Deng, X.; Danesh, A.; Keating, S.; Lanteri, M.; Samuels, M.L.; Hoh, R.; et al. Human galectin-9 is a potent mediator of HIV transcription and reactivation. *PLoS Pathog.* 2016, 12, e1005677.
58. Clayton, K.L.; Douglas-Vail, M.B.; Nur-ur Rahman, A.K.; Medcalf, K.E.; Xie, I.Y.; Chew, G.M.; Tandon, R.; Lanteri, M.C.; Norris, P.J.; Deeks, S.G.; et al. Soluble T cell immunoglobulin mucin domain 3 is shed from CD8+ T cells by the sheddase adam10, is increased in plasma during untreated HIV infection, and correlates with HIV disease progression. *J. Virol.* 2015, 89, 3723–3736.
59. Schwartz, J.A.; Clayton, K.L.; Mujib, S.; Zhang, H.; Rahman, A.K.; Liu, J.; Yue, F.Y.; Benko, E.; Kovacs, C.; Ostrowski, M.A. Tim-3 is a marker of plasmacytoid dendritic cell dysfunction during HIV infection and is associated with the recruitment of IRF7 and p85 into lysosomes and with the submembrane displacement of TLR9. *J. Immunol.* 2017, 198, 3181–3194.
60. Chagan-Yasutan, H.; Ndhlovu, L.C.; Lacuesta, T.L.; Kubo, T.; Leano, P.S.; Niki, T.; Oguma, S.; Morita, K.; Chew, G.M.; Barbour, J.D.; et al. Galectin-9 plasma levels reflect adverse hematological and immunological features in acute dengue virus infection. *J. Clin. Virol.* 2013, 58, 635–640.
61. Hsu, Y.L.; Wang, M.Y.; Ho, L.J.; Huang, C.Y.; Lai, J.H. Up-regulation of galectin-9 induces cell migration in human dendritic cells infected with dengue virus. *J. Cell. Mol. Med.* 2015, 19, 1065–1076.
62. Lu, X.; McCoy, K.S.; Xu, J.; Hu, W.; Chen, H.; Jiang, K.; Han, F.; Chen, P.; Wang, Y. Galectin-9 ameliorates respiratory syncytial virus-induced pulmonary immunopathology through regulating the balance between TH17 and regulatory T cells. *Virus Res.* 2015, 195, 162–171.
63. Golden-Mason, L.; Rosen, H.R. Galectin-9: Diverse roles in hepatic immune homeostasis and inflammation. *Hepatology* 2017, 66, 271–279.
64. Lai, J.H.; Lin, Y.L.; Hsieh, S.L. Pharmacological intervention for dengue virus infection. *Biochem. Pharmacol.* 2017, 129, 14–25.

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ 3D-РЕЖИМУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З КОМОРБІДНОЮ ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

(огляд літератури, власні спостереження)

О.В. Рябоконт¹, Г.В. Ялова¹, Л.Ю. Сіянова,² Ю.Ю.Рябоконт¹

¹ Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

² КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької обласної ради», м. Запоріжжя, Україна

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

У роботі проаналізовані сучасні літературні дані щодо противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С із супутньою хронічною хворобою нирок IV-V стадій за схемою OBV/PTV/r+DSV±RBV та наведені власні спостереження. Дані літератури демонструють високу ефективність 3D-режиму терапії цих хворих, відсутність впливу вихідних даних пацієнтів на частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді (90-100 %). Частота та спектр небажаних явищ в різних дослідженнях відрізняються, проте найчастіше виявляються нудота, свербіж шкіри, діарея, гіпотензія. Власний досвід показав формування стійкої вірусологічної відповіді у 88,9 % (8 із 9) пацієнтів після терапії 3D-режимом хворих на хронічний гепатит С із хронічною хворобою нирок V стадії (гемодіаліз) та відсутність серйозних побічних ефектів лікування.

Ключові слова: хронічний гепатит С, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, противірусне лікування.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ 3D-РЕЖИМА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

(обзор литературы, собственные наблюдения)

Е.В. Рябоконт¹, Г.В. Ялова¹, Л.Ю. Сіянова², Ю.Ю. Рябоконт¹

¹ Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

² КУ «Областная инфекционная клиническая больница Запорожского областного совета», г. Запорожье, Украина

В статье проведен анализ современных литературных данных о противовирусной терапии OBV/PTV/r+DSV±RBV больных хроническим гепатитом С с сопутствующей хронической болезнью почек IV-V стадий и приведены собственные наблюдения. Данные литературы демонстрируют высокую эффективность 3D-режима терапии этих пациентов, отсутствие влияния исходных данных пациентов на частоту достижения стойкого вирусологического ответа (90-100 %). Частота и спектр побочных эффектов терапии в разных исследованиях отличаются, однако наиболее часто регистрируется тошнота, диарея, гипотензия. Собственный опыт показал формирование стойкого вирусологического ответа у 88,9 % (8 из 9) пациентов после терапии 3D-режимом больных хроническим гепатитом С с хронической болезнью почек V стадии (гемодиализ) и отсутствие серьезных побочных эффектов лечения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, хроническая болезнь почек, гемодиализ, противовирусное лечение.

**MODERN OPPORTUNITIES OF ANTIVIRAL THERAPY
AND OWN EXPERIENCE OF USING 3D REGIMEN
IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C
WITH CONCOMITANT CHRONIC RENAL FAILURE
(literature review, own observations)**

O.V. Riabokon ¹, G.V. Yalovaya ¹, L.Yu. Siyanova², Yu.Yu. Riabokon ¹

¹ Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

² MI "Regional Infectious Clinical Hospital of Zaporizhzhya Regional Council", Zaporizhzhya, Ukraine

The article analyzes current literature data on antiviral therapy for OBV/PTV/r+DSV±RBV in patients with chronic hepatitis C with concomitant chronic kidney disease of IV-V stages and our own observations are presented. The literature data demonstrate high efficiency of 3D treatment regimen for these patients, absence of influence of initial patients' data on the frequency of achieving a stable virological response (90-100 %). The frequency and spectrum of side effects of therapy in different studies vary, but nausea, diarrhea, hypotension are most often recorded. Our own experience showed formation of a stable virological response in 88.9% (8 out of 9) of patients after 3D treatment in patients with chronic hepatitis C and V stage of chronic kidney disease (hemodialysis) and the absence of serious side effects due to treatment.

Key words: chronic hepatitis C, chronic kidney disease, hemodialysis, antiviral treatment.

Вступ. В останні роки принципи противірусної терапії хронічного гепатиту С (ХГС) суттєво змінилися завдяки появі противірусних препаратів з прямим механізмом дії, що дозволило не лише підвищити ефективність лікування з 40-50% до більш ніж 90% [1, 2], але й при застосуванні безінтерферонових режимів лікувати хворих на ХГС з тяжкою коморбідною патологією, яким раніше противірусне лікування було протипоказане [3]. На особливу увагу заслуговує 3D-режим, який може бути застосований для лікування хворих на ХГС із супутньою хронічною хворобою нирок, зокрема при умові формування хронічної ниркової недостатності IV-V ступеня та проведення гемодіалізу [4]. 3D-режим являє собою багатокомпонентний безінтерфероновий режим терапії з комбінацією трьох препаратів прямої дії: фіксована доза інгібітору протеази NS3-4A парітапревіра, бустірованого ритонавіром, і інгібітору NS5A омбітасвіра в одній таблетці і нуклеозидний інгібітор полімерази NS5B дасабувір (OBV/PTV/r+DSV) в поєднанні з або без рибавірину (RBV) [5]. На сьогодні 3D-режим розглядається як один з найбільш перспективних, оскільки має невелику кількість незначних побічних небажаних явищ при його застосуванні [6, 7] та може бути призначений для лікування особливих категорій хворих на ХГС, зокрема при наявності онкопатології або за наявності хронічної ниркової недостатності, в тому числі й на гемодіалізі [8, 9].

В Україні завдяки наявності Державної цільової програми [10]

з'явилася можливість набуття власного досвіду застосування 3D-режиму в лікуванні хворих на ХГС з коморбідною хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі.

Ціль роботи – проаналізувати дані сучасної літератури щодо застосування в клінічній практиці 3D-режиму в лікуванні хворих на ХГС із супутньою хронічною нирковою недостатністю та привести власні спостереження.

Починаючи з 2015 року в літературі з'являються публікації, в яких наводяться результати лікування із застосуванням 3D-режиму хворих на ХГС з супутньою хронічною нирковою недостатністю. Одним з перших були опубліковані результати дослідження RUBY-I [11], в яке було включено 20 хворих на ХГС без цирозу печінки, які раніше не лікувалися противірусними засобами. Всі хворі мали супутню хронічну хворобу нирок (ХХН) IV-V ст., при цьому, 14 з них отримували гемодіаліз. На тлі лікування швидко вірусологічну відповідь було відзначено у 95% (19/20) хворих, а на момент завершення противірусного лікування HCV-RNA була негативною в крові всіх 100% (20/20) пацієнтів. Оцінити стійку вірусологічну відповідь (СВВ 12) вдалося у 19 хворих, оскільки один пацієнт помер на 14-й день після завершення лікування в результаті систолічної дисфункції лівого шлуночка, яка не була пов'язана з противірусною терапією. У крові цього пацієнта HCV-RNA не виявлялася. За даними дослідження RUBY-I серед хворих з доступними даними на момент спостереження після проведено-

го лікування СВВ 12 був зафіксований у 18 із 19 (95,0 %). Відповідно в 1 хворого 49 років, який був інфікований 1a генотипом HCV та мав фіброз печінки F3 ступеня, через 4 тижні після завершення протівірусного лікування виник рецидив [11]. В таблиці 1 наведені результати досліджень різних авторів [11-16], що стосуються застосування 3D-режиму протівірусного лікування хворих на ХГС з супутньою хронічною нирковою недостатністю.

Високу ефективність та безпеку лікування за 3D-режимом хворих на ХГС з ХХН IV-V стадій продемонстровано за результатами іспанського мульти центрального дослідження [12]. В це дослідження було включено 46 хворих, з яких більшість отримували

гемодіаліз (78,2 %), кожен третій мав цироз печінки (36,9 %). СВВ 12 був досягнутий в цій когорті у 95,7 % хворих, тобто ефективність 3D-терапії у хворих на ХГС з ХХН IV-V стадій виявилася подібною з ефективністю у хворих на ХГС з нормальною функцією нирок. При цьому автори [12] відзначили, що у всіх хворих протягом протівірусного лікування функція нирок залишалася стабільною, тяжких небажаних явищ не виникало. За період лікування анемія мала місце у 57 % хворих, які отримували рибавірин, проти 40 % пацієнтів які лікувалися без рибавірину (табл. 1).

За результатами дослідження Sperl J. et al., 2018 [13] 12-тижневе протівірусне лікування хворих на ХГС

Таблиця 1.

Результати протівірусного лікування із застосуванням 3D-режиму хворих на ХГС зі супутньою хронічною нирковою недостатністю за даними різних досліджень

Дослідження	Кількість хворих	Генотипи HCV	Цироз печінки	Гемодіаліз	СВВ 12	Небажані ефекти лікування
Pockros P.J. et al., 2015 [11]	20	GT1	0	70,0 %	95,0 %	анемія (5 %)
Muñoz-Gómez R. et al., 2017 [12]	46	GT1	36,9 %	78,2 %	95,7 %	з та без RBV: анемія (57 % та 40 %)
Sperl J. et al., 2018 [13]	23	GT1	26,1 %	82,6 %	100 %	з та без RBV: нудота (14,3 та 25 %) гіпотензія (14,3 та 6,2%) діарея (14,3 та 12,5 %)
Sanai F.M. et al., 2018 [14]	67	GT1, GT4	20,0 %	97,0 %	97,0 %	анемія (8,9 %)
Liu C.H. et al., 2019 [15]	46	GT1b	0	100 %	100 %	свербіж шкіри (19,6 %) астенізація (15,2 %)
Pockros P.J. et al., 2016 [16]	20	GT1a, GT1b	0	70,0 %	90,0 %	нудота (25 %) діарея (25 %) головний біль (15 %) з та без RBV: анемія (69 % та 0 %)

з ХХН IV-V стадій за схемою OBV/PTV/r+DSV±RBV продемонструвало відмінну ефективність в досягненні СВВ 12 – 100% (23 із 23) та добру переносимість. Слід зазначити, що когорта хворих, які увійшли в це дослідження, була найскладнішою. Серед 23 пацієнтів IV стадію ХХН мали лише 4 пацієнти, у 19 хворих була V стадія ХХН, всі ці хворі отримували гемодіаліз; 6 пацієнтів мали ознаки цирозу печінки, при цьому серед них у 3 пацієнтів в анамнезі була трансплантація нирки. При проведенні протівірусного лікування 3D-режимом в жодному випадку не було зафіксовано зниження гемоглобіну, зменшення кількості лейкоцитів або тромбоцитів. Суттєвою особливістю цього дослідження був ретельний аналіз небажаних явищ при проведенні протівірусного лікування. Дослідники відзначили, що найчастіше спостерігалася нудота (14,3 % та 25,0 %), гіпотензія (14,3 % та 6,25 %), діарея (14,3 % та 12,5 %) та гіпокаліємія (14,3 % та 6,25 %), частота розвитку яких не залежала ($p > 0,05$) від застосування або відсутності в схемі лікування RBV-відповідно. Серйозні побічні ефекти були зафіксовані у 4 хворих та не були пов'язані з протівірусним лікуванням (сальмонельоз, рак шлунка, інфекція ниркової кістки, початок гемодіалізу). Протягом періоду протівірусного лікування у 4-х пацієнтів виникла необхідність корекції гіпотензивної та імуносупресивної терапії [13] (табл. 1).

Ефективною виявилася протівірусна терапія хворих на ХГС з ХХН IV-V стадій, які інфіковані як HCV

GT1, так і HCV GT4 генотипами вірусу відповідно із застосуванням режимів лікування OBV/PTV/r+DSV±RBV та OBV/PTV/r±RBV. В зазначене дослідження Sanai F.M. et al., 2018 [14] було включено 67 хворих, 97 % з яких отримували гемодіаліз, із середнім віком 45,7 років, серед яких кожен п'ятий (20,0 %) мав ознаки цирозу печінки, а кожен третій (35,8 %) в анамнезі мав попередній досвід невдалого протівірусного лікування. Дослідники встановили високу ефективність протівірусного лікування OBV/PTV/r±DSV±RBV із досягненням СВВ 12 у 97,1 % (65 із 67) пацієнтів. У двох хворих оцінити СВВ було неможливо з причини летального результату сепсису та інфаркту міокарду, розвиток яких не був пов'язаний з протівірусною терапією та стався після її завершення. Дослідники відзначили формування небажаних явищ протівірусного лікування за вищезазначеною схемою у 8,9 % хворих, що проявилось прогресуючим зниженням гемоглобіну з розвитком анемії III-IV ступеня [14] (табл. 1).

В дослідження Liu C.H. et al., 2019 [15] було включено 46 хворих на ХГС без цирозу печінки, інфікованих HCV GT1b, проте у всіх пацієнтів була ХХН V стадії та відповідно всі отримували гемодіаліз. Протівірусне лікування за схемою OBV/PTV/r+DSV протягом 12-ти тижнів виявилось високоефективним для всіх пацієнтів із досягненням СВВ 12 у 100 % (46 із 46) хворих. Автори відзначили, що вихідні дані хворих та темпи зниження вірусного навантаження не мали впливу на

досягнення СВВ 12. Лікування хворі перенесли добре, при цьому з небажаних явищ найчастіше відзначався свербіж шкіри (19,6 %), астенизація (15,2 %) та інфекції верхніх дихальних шляхів (6,5 %). Серйозні побічні ефекти виникли у 2-х пацієнтів, проте не були пов'язані з противірусним лікуванням [15] (табл. 1).

В дослідження [16] також ввійшли хворі на ХГС без цирозу печінки (20 пацієнтів) з коморбідною ХХН IV-V стадій (70 % отримували гемодіаліз), проте більшість цих пацієнтів були інфіковані HCV GT1a (13 – 64 %), інші – HCVGT1b (7 – 35 %). Лікування за схемою OBV/PTV/r+DSV±RBV супроводжувалося негативацією HCV-RNA в крові на 4-му тижні лікування у 19 (95 %) пацієнтів та у 20 (100 %) хворих на момент завершення лікування. Проте СВВ 12 вдалося досягти у 90 % (18 із 20) пацієнтів. В одного пацієнта розвинувся рецидив, а один 60-ти річний пацієнт помер внаслідок серцево-судинного захворювання, що не пов'язано з противірусним лікуванням. Серед небажаних явищ противірусної терапії дослідники відзначили найчастішу появу диспепсичних розладів, а саме: нудоти (25 %), діареї (25 %), рідше появу головного болю (15 %). Зниження показника гемоглобіну при проведенні лікування зафіксовано лише серед пацієнтів, які отримували RBV, що склало 69 % (9 із 13 лікованих RBV) [16] (табл. 1).

Під нашим спостереженням в гепатологічному центрі КУ “Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької обласної ради” протягом 2017-2019

рр. було 9 хворих на ХГС без цирозу печінки, інфікованих 1b генотипом HCV, які мали ХХП V стадії та отримували гемодіаліз. Вік хворих коливався від 31 до 72 років, в середньому складаючи 49,2 роки. Чоловіків було 5, жінок – 4. На гемодіалізі пацієнти перебували від 1 до 14 років, в середньому 7,2 роки. У двох пацієнтів раніше була проведена алотрансплантація нирки. У більшості пацієнтів (7 – 77,8 %) було зафіксоване низьке вірусне навантаження $<4 \times 10^5$ МО/мл, у 2 (22,2 %) хворих відповідно високе вірусне навантаження. Ступінь фіброзу печінки всім хворим було визначено методом еластометрії, за результатами якого виявилось наступне: переважали хворі з фіброзом печінки F1 (6 – 67,7 %) та F2 (3 – 33,3 %).

Всі хворі отримували ПБТ в рамках виконання Державної цільової програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів, та були обстежені в динаміці лікування згідно Уніфікованому протоколу [10]. Всі хворі отримали противірусне лікування за схемою OBV/PTV/r+DSV протягом 12-ти тижнів. Раніше жоден пацієнт не отримував противірусного лікування.

Проведення противірусного лікування у всіх хворих супроводжувалося швидкою вірусологічною відповіддю з негативацією HCV-RNA на 4-му тижні терапії, при цьому відсутність HCV-RNA було відзначено й на момент завершення терапії. Однак, спостереження за пацієнтами після завершення противірусного лікування виявило в однієї пацієнтки (58 років) через 8 тиж-

нів виявило появу HCV-RNA в крові при нормальній активності АлАТ в сироватці крові, що свідчило про розвиток рецидиву. Основні дані хворих на ХГС з коморбідною ХХН V стадії (гемодіаліз), які лікувалися 3D-режимом, наведені в таблиці 2.

Проведення противірусного лікування за схемою OBV/PTV/r+DSV в жодному випадку не призвело до розвитку серйозних побічних ефектів. У окремих хворих були відзначені певні небажані явища при проведенні противірусного лікування, а саме: в одного пацієнта (47 років) мав місце помірний свербіж шкіри, а в однієї паці-

єнтки (70 років) зафіксовано помірну нудоту та діарею. Змін показників гемограма, порівняно з вихідними даними, не спостерігалось.

Висновки.

1. Дані літератури демонструють високу (90-100 %) ефективність противірусного лікування хворих на ХГС із ХХН IV-V стадій за схемою OBV/PTV/r+DSV±RBV, відсутність впливу вихідних даних хворих та темпів зниження вірусного навантаження на частоту досягнення СВВ 12. Добра переносимість 3D-режиму підтверджується відсутністю серйозних побічних ефектів, які були б пов'язані з цим лікуванням.

Таблиця 2.

Характеристика хворих на ХГС з ХХН V стадії (гемодіаліз), які отримали противірусне лікування за схемою OBV/PTV/r+DSV

Пацієнт, вік	Фіброз печінки	Тривалість гемодіалізу	HCV-RNA на момент завершення ПБТ	СВВ 12	Небажані явища ПБТ
Хвора Б., 70 років	F 1	1 рік	Не виявлено	сформувався	нудота, діарея
Хворий Б., 72 роки	F 1	8 років	Не виявлено	сформувався	-
Хвора Г., 31 рік	F 1	11 років	Не виявлено	сформувався	-
Хворий Ф., 41 рік	F 1	3 роки	Не виявлено	сформувався	-
Хвора Ч., 58 років	F 1	9 років	Не виявлено	HCV-RNA позитивна через 8 тижнів	-
Хворий Р., 47 років	F 1	3 роки алотрансплантація нирки в 1997 р.	Не виявлено	сформувався	свербіж шкіри
Хворий К., 32 роки	F 2	14 років алотрансплантація нирки в 2009 р.	Не виявлено	сформувався	-
Хворий М., 38 років	F 2	7 років	Не виявлено	сформувався	-
Хвора П., 54 роки	F 2	9 років	Не виявлено	сформувався	-

Частота та спектр небажаних явищ в різних дослідженнях відрізняються, проте: найчастіше виявляються нудота, свербіж шкіри, діарея, гіпотензія, астенизація, гіпокаліємія.

2. Власний досвід показав ефективність противірусного лікування хворих на ХГС із ХХН V стадії,

які отримують гемодіаліз, за схемою OBV/PTV/r+DSV. Формування СВВ 12 відбулося у 88,9 % (8 із 9) пацієнтів, при цьому проведенні противірусної терапії не відзначено серйозних побічних ефектів. В поодиноких випадках зафіксовані такі небажані явища як нудота, діарея, свербіж шкіри.

Література

1. Leventer-Roberts M., Hammerman A., Brufman I. et al. Effectiveness of dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus in clinical practice: A population-based observational study // PLOS ONE. – 2017. – Vol.12(7). – P. e0176858. doi: 10.1371/journal.pone.0176858.
2. Riabokon Yu.Yu., Kalashnik K.V., Riabokon O.V. Influence of interleukin-6 gene polymorphism on the efficacy of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C // Запорожський медичинський журнал. – 2019. – Том 21, № 1 (112). – С. 84-89. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155826.
3. Голубовская О.А. Применение комбинаций лекарственных средств для лечения пациентов с хроническим гепатитом С: обзор клинических исследований и особенности национальных стандартов терапии // Клиническая инфектология и паразитология. – 2016. – №3. – С. 46-54.
4. Örmeci N., Sezgin O., Karaali R. et al. Effectiveness of fixed-dose combination of paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir in patients with chronic hepatitis C virus infection and chronic kidney diseases: real-life experiences // Eur J Gastroenterol.Hepatol. –2019. – Vol. 31(4). – P. 534-539. doi: 10.1097/MEG.0000000000001334.
5. Kumada, H., Chayama, K., Rodrigues, L. et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis // Hepatology. – 2015. – Vol.62(4). – P. 1037-1046. doi: 10.1002/hep.27972.
6. Chen, J., Zeng, Z., Zhang, X. et al. Efficacy and safety of combined directly acting antivirals for treatment of Chinese chronic hepatitis C patients in a real-world setting // World Journal of Gastroenterology. – 2017. – Vol. 23(22). – P. 4072. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.4072.
7. Preda, C., Popescu, C., Baicus, C. et al. Real-world efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/r+dasabuvir+ribavirin in genotype 1b patients with hepatitis C virus cirrhosis // Liver International. – 2017. – Vol. 38(4). – P. 602-610. doi: 10.1111/liv.13550.
8. Сулима Д.А., Лиознов Д.А., Ларионов В.А. и соавт. Первый в России опыт применения 3D-терапии OBV/PTV/r+DSV у пациента с HCV генотипа 1b, циррозом печени класса А по Чайлду-Пью и множественной миеломой G каппа (клинический случай) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Том 7, № 2. – С. 133-139. doi: 10.24411/2305-3496-2018-12017.
9. Torun D., Soydas B., Tekkarismaz N. et al. Experience with antiviral agents for treatment of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients on the kidney wait list // HemodialInt. –2019. –Vol. 23(3). – E78-E82. doi: 10.1111/hdi.12719.
10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18.07.2016 № 729 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит С у дорослих.
11. Pockros P.J., Reddy K.R., Mantry P.S. Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection with patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: The RUBY-I study // J. Hepatol. – 2015. – Vol. 62. – S. 257. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(15\)30147-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(15)30147-1).

12. Muñoz-Gómez R., Rincón D., Ahumada A. et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: A multicentre experience // *J. Viral. Hepat.* – 2017. – Vol. 24(6). – P. 464-471. doi: 10.1111/jvh.12664.

13. Sperl J., Kreidlova M., Merta D. et al. Paritaprevir/Ritonavir/OmbitasvirPlusDasabuvirRegimen in the Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection in Patients with Severe Renal Impairment and End-Stage Renal Disease: a Real-Life Cohort // *Kidney Blood Press Res.* – 2018. – Vol. 43. – P. 594–605. <https://doi.org/10.1159/000488965>.

14. Sanai F.M., Alghamdi A.S., Afghani A.A. et al. High Efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir in hepatitis C genotypes 4 and 1-infected patients with severe chronic kidney disease // *Liver Int.* – 2018. – Vol. 38(8). – P. 1395-1401. doi: 10.1111/liv.13674.

15. Liu C.H., Shih Y.L., Yang S.S. et al. Paritaprevir/ritonavir, ombitasvir plus dasabuvir for East Asian non-cirrhotic hepatitis C virus genotype 1b patients receiving hemodialysis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – 01 Apr. / <https://doi.org/10.1111/jgh.14672>.

16. Pockros P.J., Reddy K.R., Mantry P.S. et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150(7). – P. 1590-1598. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.078.

ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ TNF-А, ИЛ-4 И ИЛ-6 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭХИНОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Т.А. Велиева

Харьковская медицинская академия последипломного образования
МЗ Украины, г. Харьков, Украина

Связь с автором: Велиева Тунзала Али кизи - доцент кафедры медицинской паразитологии и тропических болезней ХМАПО; тел.: +38098-851-65-45; e-mail: doc.velieva@gmail.com.

В работе представлены результаты клинико-лабораторных и инструментальных особенностей течения эхинококкоза печени. Клиническое исследование больных проводили по общепринятой методике, которая включала данные тщательно собранного анамнеза, субъективных и объективных данных, лабораторного (анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови, иммунологический статус, иммуноферментный анализ на эхинококкоз, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-4, интерлейкин-6), и инструментального исследования (ультразвуковое исследование внутренних органов). Определение концентрации TNF- α , ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови больных эхинококкозом печени в клинической практике является дополнительным критерием для оценки активности патологического процесса в печени и прогноза результатов лечения.

Ключевые слова: эхинококкоз, фагоцитарная активность нейтрофилов, абсолютное количество моноцитов, альфа-фактор некроза опухолей (TNF- α), ИЛ-4 и ИЛ-6.

ОЦІНКА КОНЦЕНТРАЦІЇ TNF- α , ІЛ-4 ТА ІЛ-6 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ЕХІНОКОКОЗ ПЕЧІНКИ ДО І ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ

Т.А. Велиєва

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

В роботі представлені результати клініко-лабораторних та інструментальних особливостей перебігу ехінококозу печінки. Клінічне дослідження хворих проводили за загальноприйнятою методикою, яка включала дані ретельно зібраного анамнезу, суб'єктивних і об'єктивних даних, даних лабораторного (аналіз крові, аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, імунологічний статус, імуноферментний аналіз на ехінококоз, фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін-4, інтерлейкін-6) та інструментального дослідження (ультразвукове дослідження внутріш-

ніх органів). Визначення концентрації TNF- α , ІЛ-4 та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на ехінококкоз печінки в клінічній практиці є додатковим критерієм для оцінки активності патологічного процесу в печінці і прогнозу результатів лікування.

Ключові слова: ехінококкоз, фагоцитарна активність нейтрофілів, абсолютна кількість моноцитів, альфа-фактор некрозу пухлин (TNF- α), ІЛ-4 та ІЛ-6.

ASSESSMENT OF TNF-A, IL-4 AND IL-6 CONCENTRATION IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH HEPATIC ECHINOCOCCOSIS BEFORE AND AFTER TREATMENT

T.A.Velieva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The paper presents the results of clinical, laboratory and instrumental peculiarities of liver echinococcosis course. The clinical study of patients was performed according to the generally accepted technique, which included data of a thoroughly compiled medical history, subjective and objective data, laboratory data (blood test, urinalysis, biochemical blood test, immunological status, immunoassay for echinococcosis, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), instrumental examination (ultrasound examination of internal organs). Estimation of TNF- α , IL-4 and IL-6 concentration in the blood serum of patients with echinococcosis in clinical practice is an additional criterion for assessing the activity of the liver pathological process and prognosis of treatment results.

Key words: echinococcosis, phagocytic activity of neutrophils, absolute number of monocytes, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), IL-4 and IL-6.

Всемирная организация здравоохранения называет эхинококкоз забытой болезнью пастухов, но начиная с 2006 года в отчетах по зоонозным болезням статистика по эхинококкозу растет. Произошел трехкратный рост заболеваемости эхинококкозами, причем 14,4% среди больных составляют дети [1, 2, 3].

Эхинококкоз человека – зоонозное паразитарное заболева-

ние, вызываемое ленточным червем *Echinococcus granulosus*, представляющее собой серьезную медицинскую проблему ввиду тяжелого течения. Летальность эхинококкоза может варьировать в пределах 2-23%, в зависимости от локализации поражения [1, 4, 5]. В мировом масштабе наиболее высокие уровни заболеваемости отмечаются в Китае, России, Западной, Южной и Юго-Западной Европе,

на Ближнем Востоке, в странах северной Африки, в Центральной и Южной Америке [6, 7].

По данным различных источников интенсивность эпидемического процесса эхинококкоза зависит от таких факторов, как наличие и количество собак в хозяйствах населения, контакт с собаками [8], употребление потенциально контаминированной воды [9], скармливание собакам внутренностей убитых животных и бесконтрольный выгул собак [9]. Отмечается низкая осведомленность населения эпидемически неблагополучных территорий о путях передачи эхинококковой инвазии: Watson-Jones D.L. и соавт. (1997) показали, что среди пастухов лишь 5% обследованных могли распознать эхинококковые пузыри во внутренних органах животных. Данные, касающиеся осведомленности населения в Украине об эхинококкозе и путях его передачи, отсутствуют.

Как показывают данные современной литературы, в том числе и наши, иммуноферментный анализ в диагностике эхинококкоза не обладает высокой специфичностью. Лабораторные методы исследования при эхинококкозе не являются специфичными и позволяют получить лишь вспомогательную информацию для уточнения диагноза. Реакция Casoni потеряла актуальность в связи с малой информативностью и побочными, порой достаточно тяжелыми, анафилактическими реакциями. Частое отсутствие антител объясняется особенностями жиз-

недеятельности паразита: эхинококк включает в свой жизненный цикл белки хозяина, маскируя свое пребывание в организме. Защите от иммунной атаки способствует утрата клетками гидатиды части рецепторов и выработка паразитом веществ, обладающих иммуносупрессивной активностью.

Новый этап развития диагностики эхинококкоза связан с разработкой более информативных средств диагностики ультразвукового исследования [10], компьютерной томографии, спиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Главным достоинством этих методов является то, что они позволяют диагностировать эхинококкоз в доклинической стадии, когда паразитарные кисты имеют небольшие размеры [9, 11].

Круг перечисленных нерешенных вопросов определяет актуальность и необходимость проведения исследования.

Цель исследования: Оценить клиничко-лабораторные особенности течения эхинококкоза печени, которые развиваются в ответ на инвазию.

Материалы и методы исследования.

Для выполнения поставленной цели обследовано 253 больных эхинококкозом в возрасте от 20 до 70 лет (115 мужчин и 138 женщин), которые находились на амбулаторном обследовании и лечении на кафедре медицинской паразитологии и тропических болезней Харьковской медицинской академии последипломного образования в 2013–2018 гг.

С целью оценки состояния цитокиновой системы у больных эхинококкозом обследовано 53 человека в возрасте от 20 до 70 лет, были исследованы цитокины фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-4, интерлейкин-6. Для сравнения и контроля обследовано 30 практически здоровых лиц соответствующего пола и возраста.

Диагноз «эхинококкоз» у всех больных основной группы и его отсутствие в контрольной группе подтверждено в соответствии с критериями диагностики на основании совокупности клинической картины, клинико-лабораторных показателей и результатов инструментального исследования. Критерии включения: в группу исследования вошли пациенты после информированного согласия с достоверно установленным диагнозом эхинококкоза.

Клиническое обследование больных проводили по общепринятой методике, которая включала данные тщательно собранного анамнеза, субъективных и объективных данных, результаты лабораторного обследования (анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови, иммунологический статус, иммуноферментный анализ на эхинококкоз, TNF- α , интерлейкин-4, интерлейкин-6) [12-15], инструментального обследования (ультразвуковое исследование внутренних органов).

Концентрация TNF- α , ИЛ-4 и ИЛ-6 не зависела от возраста и пола пациентов. За нормальный уровень концентрации TNF- α , ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови приняты показатели, полученные в контрольной группе,

в среднем: TNF- α = $47,61 \pm 0,72$ пкг/мл, ИЛ-4 = $46,6 \pm 1,17$ пкг/мл, ИЛ-6 = $41,52 \pm 0,70$ пкг/мл.

Клинико-лабораторные исследования проведены на базе областной клинической инфекционной больницы Харькова (свидетельство Аттестация № 100-129/2011), а также медицинской лабораторией «Аналитика» (лицензия № 554074 от 20.05.2010 г., свидетельство аттестации № 100-4203/2011 от 14.10.2011 г.). Инструментальные методы исследования выполнялись с целью диагностики эхинококкоза печени и определения динамики ликвидации остаточной полости кисты.

Среди инструментальных методов исследования применялись рентгенография, УЗИ и КТ. Обзорная рентгенография грудной клетки проводилась с целью исключения эхинококкового поражения легких. Одновременно с этим оценивали высоту стояния купола диафрагмы, наличие участков обызвествления в проекции печени, выявляя косвенные признаки объемного образования в печени [16].

Серологические исследования проводились по стандартным методикам.

Специфическое лечение больных эхинококкозом проводили препаратом альбендазол в дозе 400 мг 2 раза в сутки после еды курсами по 28 дней с 14-дневными перерывами [17, 18]. Вместе со специфической терапией проводили патогенетическую и симптоматическую терапию.

Для оценки полученных результатов проводилась статистическая обработка материала общепринятыми методами вариационной статистики.

Для характеристики вариационного ряда были использованы статистические показатели: средняя арифметическая, стандартное отклонение, ошибка средней арифметической, коэффициент корреляции.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows» 10.0, с определением достоверности различий с помощью критерия Стьюдента-Фишера.

Результаты исследования.

Анализ распределения больных по полу и возрасту показал, что женщин было больше, чем мужчин, соотношение между мужчинами (45,3%) и женщинами (54,7%) составило 1: 1,2 (табл.1).

Всем больным проводили комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований. При сборе клинической информации уделяли внимание характеру проявлений заболевания, их динамике в процессе развития болезни, выявляли признаки возможных осложнений (болевого синдром, температурная реакция, кожные высыпания, желтуха и др.), а также признаки сочетанных поражений и сопутствующих заболеваний.

При осмотре акцентировали внимание на выраженность общих и местных симптомов, таких как внешние контуры, размеры печени и печеночной тупости, характер ее краев.

Клинический симптомокомплекс при эхинококкозе, как и при других очаговых образованиях печени, состоит из болевых, общих и местных симптомов. Наиболее характерным клиническим проявлением эхинококкоза оказался болевой синдром, выявленный у 217 (85,8%) пациентов.

У 22 из них боль имела приступообразный характер, у 197 – боль была тупой, у 85 – имела ноющий характер. При этом специфической иррадиации боли нами не были отмечены. Далее, по частоте проявлений шла тяжесть в правом подреберье, наблюдавшаяся у 41,5% пациентов, а также признаки компрессии эхинококковой кистой соседних органов у 19,9%. Учитывая то, что в большинстве случаев происходило поражение правой доли печени, обычно возникало сдавление выходного отдела желудка и двенадцатиперстной кишки. Это проявлялось чувством тяжести в эпигастральной области после обильного приема пищи, пе-

Таблица 1.

Распределение больных эхинококкозом по полу и возрасту

Пол	Возраст больных (лет)											
	21-30		31-40		41-50		51-60		61-70		Всего	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
Муж.	7	29,2	11	45,8	3	12,5	3	12,5	–	–	24	100
Жен.	9	31,0	4	13,8	8	27,6	4	13,8	4	13,8	29	100
Всего	16	30,2	15	28,3	11	20,8	7	13,2	4	7,5	53	100

риодической тошнотой и рвотой, что приносило облегчение. Частота этих симптомов зависела от диетического стереотипа больного. Аллергическая реакция в виде кожных высыпаний, которые трудно поддавались медикаментозной терапии, отмечалась у 3 больных.

Из общих клинических признаков наличие желтухи было отмечено у 19 (5,2%) больных. Из них в 13 (3,6%) случаях желтуха сопровождалась кожным зудом со следами расчесов. Местный симптомокомплекс при эхинококкозе зависел от локализации и размеров кисты.

У 74,7% больных были солитарные кисты, и в 25,3% – множественные кисты, причем чаще (43,4%) имел место первично-солитарный характер поражения.

Анализируя данные о локализации эхинококковых кист, мы, как и многие другие исследователи, отметили более частое поражение правой

доли печени (табл. 2). Эхинококкоз центральной локализации, под которым мы имели ввиду локализацию кист в области ворот печени (4-5,8 сегменты) наблюдался в 6,6% пациентов (табл. 2).

Следует акцентировать внимание на том, что у 64 (25,3%) больных были множественные эхинококковые кисты. Среди больных с множественным поражением у 32 было по 2 кисты, у 20 – по 3 и у 12 пациентов – по 4 кисты в печени и более (табл. 3).

Большинство больных (178) обратилось за медицинской помощью в течение первых двух лет после появления клинических симптомов заболевания. У 12 (4,7%) больных эхинококкоз был обнаружен случайно в бессимптомной стадии при проведении УЗИ.

Сопутствующие заболевания выявлены у 67 (26,5%) из 253 больных. Сопутствующие заболевания обременяли общее состояние больных.

Таблица 2.

Распределение больных в зависимости от локализации эхинококковых кист

Больные эхинококкозом	Солитарные эхинококковые кисты			Множественные эхинококковые кисты
	Правая доля	Левая доля	Центральная локализация	
253 (100%)	134 (53,0%)	38(15,0%)	17 (6,7%)	64 (25,3%)

Таблица 3.

Распределение больных с множественными эхинококковыми кистами

Больные эхинококкозом		Множественные эхинококковые кисты (2 кисты в печени)		Множественные эхинококковые кисты (3 кисты в печени)		Множественные эхинококковые кисты (4 кисты в печени и больше)	
чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
64	100	32	50,0	20	31,2	12	18,8

Таблица 4.

Сопутствующие заболевания у больных эхинококкозом

Сопутствующие заболевания	Больные эхинококкозом	
	лиц	%
гипертоническая болезнь	13	19,4
ишемическая болезнь сердца	9	13,4
сахарный диабет	3	4,6
пиелонефрит	7	10,4
хронический бронхит	8	11,9
язвенная болезнь	2	3,0
желчнокаменная болезнь	6	8,9
хронический гастрит	18	26,9
киста яичника	1	1,5
вместе	67	100

Таблица 5.

Абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови при эхинококкозе печени до и после лечения

Показатель		Норма ($\times 10^9/\text{л}$)	Контроль (n=30)	До лечения (n=53)	Через 3 месяца (n=53)
Нейтрофилы	абс.	2,02-5,5	3,19 \pm 0,87	12,65 \pm 0,33	3,11 \pm 0,67
	%	45-70 %	55 \pm 3,5	76,18 \pm 2,61	52,12 \pm 0,87

Достоверность различий между группами: $P > 0,05$.

Особого внимания заслуживали пациенты с сахарным диабетом, гипертонической и ишемической болезнью сердца (табл. 4). Сопутствующая патология была показанием к консервативной терапии.

Для окончательной верификации диагноза после инструментальных методов иногда приходилось прибегать к проведению серологических реакций на эхинококкоз. Несмотря на применение всего арсенала имеющихся диагностических методов, в 2 наблюдениях оставались сомнения в этиологии кистозного образования печени.

Для оценки общего иммунитета была изучена неспецифическая ре-

активность иммунной системы у 53 больных эхинококкозом печени. Как видно из представленных данных в группе контроля среднее количество нейтрофилов в периферической крови составляло $3,19 \pm 0,87 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 5).

У больных эхинококкозом печени до лечения среднее количество нейтрофилов было выше ($12,65 \pm 0,33 \times 10^9/\text{л}$), чем в группе контроля ($3,19 \pm 0,87 \times 10^9/\text{л}$), постепенно снижалось после проведения специфической терапии ($10,32 \pm 4,19 \times 10^9/\text{л}$) и через 3 месяца достигало уровня контроля.

С целью определения функциональной активности нейтрофилов

Таблица 6.

Фагоцитарная активность нейтрофилов крови при эхинококкозе печени до и после лечения

Показатель	Норма	Контроль (n=30)	До лечения (n=53)	Через 3 месяца (n=53)
Фагоцитарная активность (%)	47,5-79,1	78,90±1,14	59,65±2,61	71,01±2,17

Достоверность различий между группами: $P > 0,05$.

Таблица 7.

Абсолютное количество моноцитов в периферической крови при эхинококкозе печени до и после лечения

Показатель		Норма (x10 ⁹ /л)	Контроль (n=30)	До лечения (n=53)	Через 3 месяца (n=53)
Моноциты	абс.	0,09-0,6	0,13±0,04	0,18±0,05	0,13±0,04
	%	2-9 %	2,5±0,25	3,11±0,34	3,33±0,15

Достоверность различий между группами: $P > 0,05$.

оценивалась их фагоцитарная активность (табл. 6).

У больных эхинококкозом до лечения, а также через 3 месяца после лечения среднее значение фагоцитарной активности нейтрофилов было 59,65±2,61% и 71,01±2,17% соответственно, что несколько ниже по сравнению с контролем – 78,90±1,14%.

Таким образом, у больных эхинококкозом печени в периферической крови обнаружены достоверные изменения фагоцитарной активности нейтрофилов до лечения в виде снижения показателей. После лечения количественные и функциональные характеристики нейтрофилов претерпевают существенные изменения: нейтрофилы крови продолжают находиться в состоянии гиперреактивности, а фагоцитарное звено иммунитета характеризуется сниженными показателями антибактериальной функции.

Абсолютное количество моноцитов в периферической крови у больных эхинококкозом до лечения не отличалась от нормы (0,18±0,05x10⁹/л) (табл. 7).

У больных после лечения на третьи сутки количество моноцитов достоверно возрастало (0,36±0,06; $P < 0,05$) по сравнению с нормой и показателями до лечения. При диспансерном наблюдении через 3 месяца после лечения установлена нормализация абсолютного количества моноцитов (0,13±0,04x10⁹/л).

С целью изучения функциональной активности фагоцитов периферической крови у больных эхинококкозом печени до и после лечения определялась продукция TNF-α как цитокина, который отражает неспецифическую цитотоксичность макрофагов (табл. 8).

Как видно из таблицы, в норме продукция TNF-α мононуклеарными

Таблица 8.

Продукция TNF- α мононуклеарными клетками периферической крови при эхинококкозе печени до и после лечения

Показатель (пкг/мл)	Норма	Контроль (n=30)	До лечения (n=53)	Через 3 месяца (n=53)
TNF- α	0-50	47,61 \pm 0,72	1203,6 \pm 248,17	430,13 \pm 133,3

Достоверность различий между группами: P>0,05.

Таблица 9.

Продукция ИЛ-4 мононуклеарными клетками периферической крови при эхинококкозе печени до и после лечения

Показатель (пкг/мл)	Контроль (n=30)	До лечения (n=53)	Посля лечения с альбендазолом (n=27)	Посля лечения с 2-в интерфероном (n=26)
ИЛ-4	46,6 \pm 1,17	0,87 \pm 0,33	44,55 \pm 7,27	49,06 \pm 11,13

клетками периферической крови составляла 47,61 \pm 0,72 пкг/мл.

У больных эхинококкозом печени до лечения наблюдалось достоверное увеличение продукции TNF- α в несколько раз (1203,6 \pm 248,17 пкг/мл), что указывает на увеличение прямой цитотоксичности макрофагов. При диспансерном наблюдении продукция TNF- α через 3 месяца после лечения продолжала оставаться высокой, по-сравнению с контролем – 430,13 \pm 133,3 пкг/мл (P > 0,05).

Таким образом, у больных эхинококкозом печени выявлено достоверное увеличение цитотоксической активности моноцитов, на что указывает повышенная продукция TNF- α . При диспансерном наблюдении установлено, что через 3 месяца после лечения, количество и функциональная активность моноцитов периферической крови больных эхинококкозом печени оставалась выше нормы.

Лечение больных эхинококкозом проводили путем применения комплексной терапии альбендазола [19, 20] с гепатопротекторами (1 группа) и с добавлением интерферонов (2 группа).

Через 3 месяца после комплексной терапии с добавлением интерферонов было установлено, что положительная динамика общего состояния больных и клинико-лабораторных показателей чаще наблюдалась у больных, получавших дополнительно 2-в интерферон. При контрольном клинико-лабораторном обследовании больных после комплексной противогельминтной терапии с добавлением интерферонов было установлено, что состояние больных значительно улучшалось, скорее исчезали симптомы астенизации и интоксикации, нормализовались или заметно улучшались объективные клинико-лабораторные и инструментальные характеристики.

Уровень продукции ИЛ-4 у больных эхинококкозом печени до ле-

Продукция ИЛ-6 мононуклеарными клетками периферической крови при эхинококкозе печени до и после лечения

Показатель (пкг/мл)	Контроль (n=30)	До лечения (n=53)	После лечения с альбендазолом (n=27)	После лечения с 2-b интерфероном (n=26)
ИЛ-6	41,52±0,70	90,07±0,01	325,24±70,71	89,12±7,07

чения в 4,5 раза был ниже нормы и в среднем составил $0,87 \pm 0,33$ пкг/мл, $P > 0,05$. После специфического лечения через 3 месяца продукция ИЛ-4 достоверно повышалась до $49,06 \pm 11,13$ пкг/мл ($P < 0,05$) у пациентов, которые получали лечение с 2-b интерфероном, но оставалась стабильно ниже нормы у больных, которые получали только альбендазол ($44,55 \pm 7,27$ пкг/мл; $P < 0,05$) (табл. 9).

С целью выявления активности В-лимфоцитов оценивалась продукция ИЛ-6. В норме продукция ИЛ-6 мононуклеарными клетками периферической крови составляет $41,52 \pm 0,70$ пкг/мл.

Уровень продукции ИЛ-6 эхинококкозом печени до лечения достоверно был выше по сравнению с нормой – $90,17 \pm 0,01$ пкг/мл ($P < 0,05$). После лечения продукция ИЛ-6 в группе больных, получавших только альбендазол, значительно повышалась по сравнению с нормой ($325,24 \pm 70,71$

пкг/мл) (табл. 10).

Продукция ИЛ-6 после лечения в группе больных, которые получали комплексное лечение с 2-b интерфероном, незначительно превышала норму ($89,12 \pm 7,07$ пкг/мл). Продукция ИЛ-6 возрастает, что, наряду с нормальным уровнем продукции ИЛ-4, является компенсаторным механизмом, направленным на снижение продукции TNF- α , антагонистом которого является ИЛ-6.

Выводы:

1. Определение концентрации TNF- α , ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови больных эхинококкозом печени в клинической практике является дополнительным критерием для оценки активности патологического процесса в печени и прогноза результатов лечения.

2. Достоверность оценки результатов лечения эхинококкоза печени при диспансерном наблюдении значительно возрастает при исследовании иммунного статуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П.С., Мусаев Г.Х., Бруслик С.В. Эхинококкоз: современное состояние проблемы. Украинский журнал хирургии. 2013. Т. 22. № 3. С. 196-201.
2. Шангареева Р.Х. Эхинококкоз печени у детей. Роль консервативной терапии. Практическая медицина. 2014. Т. 77. № 1. С. 78-83.
3. Classification, differentiated and topic diagnosis, and treatment of hepatic cystic lesions. M.Y. Nychytailo, O.M. Lytvynenko, H.Y. Moshkiv's'kyi, M.S. Zahriichuk, I.I. Bulyk, A.V. Homan, A.V. Stokolos, V.V.Prysiachniuk. Klinichna khirurgiia. 2014. Vol. 9. P. 5-9.

4. Черникова Е.А., Ермакова Л.А., Козлов С.С. Эхинококкозы: подходы к лечению. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2014. № 1. С. 52-56.
5. Шевченко Ю.Л., Мусаев Г.Х., Борисов И.А. Эхинококкоз сердца. *Хирургия*. 2006. № 1. С. 11-16.
6. Ахмедов Р.М., Исроилов Р.И., Муаззамов Б.Б. Роль комплексной диагностики в эффективности лечения эхинококкоза печени. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011. Т. 33. № 1. С. 24-25.
7. Hepatic cystic echinococcosis. J.B. Lloyd, L.J. Koep, E. Yu, L.A. Jensen. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2014. Vol. 114. № 6. P. 505.
8. Galindo F., Sanches A. Hidatidosis hepatica. *Cirurgia Digestiva*. 2009. Vol. 422. № 4. P.1-16.
9. Аничкин В.В., Мартынюк В.В. Применение жидкой лекарственной формы альбендазола при сочетанном лечении эхинококкоза печени. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2013. Т. 10. № 2. С. 96-101.
10. Ультразвуковая семиотика и классификация эхинококкоза печени. С.С. Харнас, Г.Х. Мусаев, А.Н. Лотов, А.В. Пахомова, П.С. Харнас. *Медицинская визуализация*. 2006. № 4. С. 46-51.
11. Сравнительная оценка выжидательной и активной тактики лечения эхинококкоза печени при малых размерах кист. И.Г. Ахмедов, А.М. Абдуллаев, А.И. Курбанова, К.С. Патахова. *Медицинский Вестник Северного Кавказа*. 2009. Т. 14. № 2. С. 66-70.
12. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 1998. Т. 9. № 5. С. 13-17.
13. Нестерова И.В., Колесникова Н.В. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов. *Гематол. и трансфузиол.* 1999. Т. 44. № 2. С. 43-47.
14. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении. *Иммунология*. 1995. № 4. С. 34-40.
15. Щепеткин И.А., Чердынцева Н.В., Васильев Н.В. Регуляция функциональной активности нейтрофилов цитокинами. *Иммунология*. 1994. № 1. С. 4-6.
16. Radiologic features of hydatid disease: the importance of sonography. H.A. Pendse, A.J. Nawale, S.S. Deshpande, S.A. Merchant. *Journal of ultrasound in medicine*. 2015. Vol. 34. № 5. P. 895-905.
17. Лотов А.Н., Чжао А.В., Черная Н.Р. Эхинококкоз: диагностика и современные методы лечения. *Трансплантология*. 2010. № 2. С. 18-27.
18. Магомедов А.З., Гайбатов С.П., Махатиллов М.М. Изолированный эхинококкоз правой доли печени. *Хирургия*. 1995. № 4. С. 49-50.
19. Миносян Б.А., Ивашев М.Н., Сергиенко А.В. Фармакодинамика альбендазола. *Современные наукоемкие технологии*. 2014. № 10. С. 77-78.
20. Horton R.J. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta tropica*. 1997. Vol. 64. № 2. P.79-93.

АНАЛІЗ ЧАСТОТИ ВЖИВАННЯ ПРОДУКТІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ ВІТАМІН D СЕРЕД ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ТА В ГРУПІ ЗДОРОВИХ ОСІБ

Л.Р. Шостакович-Корецька¹, М.А. Ніколайчук¹, І.В. Будаєва¹,
В.Д. Ткаченко², О.А. Турчина², М.О. Турчин²

¹Дніпропетровська медична академія МОЗ України, м. Дніпропетровськ,
Україна

²Міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є. Г. Попкової, м. Дніпропетровськ,
Україна

Зв'язок з авторами: Ніколайчук Мирослава Анатоліївна – асистент каф. інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». тел.: +38095-320-29-09; e-mail: nk.miroslava@gmail.com

Представлено аналіз частоти вживання продуктів, які містять вітамін D, серед хворих на хронічний вірусний гепатит С та в групі здорових осіб. Було проведено анкетування 100 пацієнтів, хворих на ХГС, які знаходилися у реєстрі хворих на хронічні гепатити у Дніпропетровському регіоні та не отримували противірусної терапії раніше. Анкета включала реєстрацію частоти вживання продуктів, які містять найбільшу кількість вітаміну D і являються основними продуктами-донаторами вітаміну D.

Результати проведеного дослідження встановили, що хворі на хронічний вірусний гепатит С і здорові люди достатньо часто вживають продукти з великим вмістом вітаміну D. Проте має місце різниця вибору продуктів в раціонах цих груп: серед хворих на ХГС достатньо часто використовуються м'ясні, молочні продукти і яйця, обмежено вживання жирних продуктів з найбільш високим рівнем вітаміну D – продуктів рибного походження (печінка тріски, жирні сорти риби); у здорових осіб у відносно рівній мірі вживаються всі види продуктів, тобто раціон цих людей більш різноманітний. Опосередковано можна вважати, що раціон хворих на ХГС може впливати на метаболізм вітаміну D, тому що має місце в обмеженні дієти та зменшення вживання продуктів з високим вмістом вітаміну D. Все це вимагає необхідної додаткової корекції в плані включення препаратів з вітаміном D в терапевтичний алгоритм при ХГС.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, вітамін D, продукти з вітаміном D.

**АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПРОДУКТОВ,
СОДЕРЖАЩИХ ВИТАМИН D СРЕДИ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С И В ГРУППЕ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

Л.Р. Шостакович-Корецкая¹, М.А. Николайчук¹, И.В. Будаева¹,
В.Д. Ткаченко², А.А. Турчина², Н.А. Турчин²

¹Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, г. Днепропетровск, Украина

²Городская клиническая больница № 21 им. Проф. Е.Г. Попковой, г. Днепропетровск, Украина

Представлен анализ частоты употребления продуктов, которые содержат витамин D, среди больных хроническим вирусным гепатитом С и в группе здоровых лиц. Было проведено анкетирование 100 пациентов с ХГС, которые находились в реестре больных хроническими гепатитами в Днепропетровском регионе и не получали противовирусной терапии раньше. Анкета включала регистрацию частоты употребления продуктов, содержащих большое количество витамина D и являются основными продуктами-донаторами витамина D. Результаты проведенного исследования установили, что больные хроническим вирусным гепатитом С и здоровые люди достаточно часто употребляют продукты с большим содержанием витамина D. Однако имеет место разница выбора продуктов в рационах этих групп: среди больных ХГС достаточно часто используются мясные, молочные продукты и яйца, ограничено употребление жирных продуктов с наиболее высоким уровнем витамина D - продуктов рыбного происхождения (печень трески, жирные сорта рыбы); у здоровых лиц в относительно равной степени принимаются все виды продуктов, то есть рацион этих людей более широкий. Косвенно можно считать, что рацион больных ХГС может влиять на метаболизм витамина D, так как имеет место в ограничении диеты и уменьшения употребления продуктов с высоким содержанием витамина D. Все это требует необходимость дополнительной коррекции в плане включения препаратов витамина D в терапевтический алгоритм при ХГС.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, витамин D, продукты с витамином D.

ANALYSIS OF FREQUENCY OF CONSUMING VITAMIN D CONTAINING PRODUCTS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C AND IN HEALTHY INDIVIDUALS

Shostakovych-Koretskaya L. R¹, Nikolaychuk M. A¹, Budayeva I. V¹,
Tkachenko V. D.², Turchyna O.A.², Turchyn N. A²

¹Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipro, Ukraine

² Dnipropetrovsk City Clinical Hospital № 21, Dnipro, Ukraine

Analysis of the frequency of consuming vitamin D-containing products among patients with chronic viral hepatitis C and in a group of healthy individuals has been presented in the article. Questionnaire of 100 patients with HCV has been conducted. They were in the register of patients with chronic hepatitis in Dnipropetrovsk region and had not received antiviral therapy before. The questionnaire included a record of the frequency of consuming products with the highest amount of vitamin D, which are the main products-donators of vitamin D.

The results of the conducted research established that patients with chronic viral hepatitis C and healthy individuals rather frequently consume products rich in vitamin D. However, there is the difference in choice of products in the groups: meat and dairy products, eggs are often consumed by patients with HCV, but consumption of fatty food with the highest amount of vitamin D – fish products (cod liver, fatty fish) – is limited. Healthy people eat all these products in approximately equal amounts; thus, nutrition of these individuals is more variable. It can be assumed that nutrition of patients with HCV can affect vitamin D metabolism, which occurs when the diet is limited and consumption of products rich in vitamin D is reduced. It requires additional correction towards inclusion of vitamin D medicines in therapeutic algorithm in HCV.

Key words: chronic viral hepatitis C, vitamin D, foods with vitamin D.

Вступ. Насьогодні відомо, що недостатня забезпеченість організму вітаміном D, навіть незначна, може бути причиною розвитку багатьох захворювань. У даний час ідентифіковано низку метаболітів вітаміну D, які мають гормоноподібну дію та беруть участь практично в усіх видах обміну речовин людини. Саме тому D-вітамінна недостатність та вітамін D-дефіцитність впливають на функціонування всіх органів і систем організму.

Головною причиною нестачі вітаміну D серед широких верств населення вважається недостатня поінформованість людей [1]. Широко відомі дані про можливий негативний вплив УФ-опромінювання, який може призвести до зниження захисних властивостей шкіри та розвитку злоякісних пухлин. Саме через це люди не проводять багато часу на відкритому повітрі [2]. Через це своєчасна діагностика забезпеченості організму вітаміном D і корекція

його дефіциту має велике значення для підтримки здоров'я людини.

Існує два шляхи надходження вітаміну D: з їжею або внаслідок ендogenous синтезу під дією ультрафіолетових променів. Незалежно від шляху надходження – з їжею або внаслідок ендogenous синтезу під дією ультрафіолетових променів – вітамін D стає біологічно активним після того, як пройде два етапи ферментативних перетворень у вигляді гідроксилування. У купферових клітинах печінки, під впливом ферментів цитохрому P-450 (Cyp2r1, Cyp2c9 і Cyp2d6), холекальциферол шляхом гідроксилування перетворюється на перший проміжний метаболіт – 25-гідрокси-вітамін D (25(OH) D) або кальцидіол [3]. 25(OH)D₃ є основною формою ві-

таміну D, що циркулює у крові. Утворення 25(OH)D₃ у печінці регулюється за механізмом зворотного зв'язку і підтримується на відносно сталому рівні. У проксимальних каналцях нирок здійснюється другий етап трансформації вітаміну D: з гідроксихолекальциферолу під дією гідроксилаз (CYP27b1, CYP24a1, CYP93e1) відбувається утворення гормонально активної форми вітаміну D – кальцитріола (1,25-дігідроксिवітамін D) або альтернативного метаболіта 24,25(OH)₂D [4].

Таким чином, роль метаболітів вітаміну D не обмежується лише регуляцією рівня кальцію. В умовах цілісного організму вплив метаболітів вітаміну D багатогранно і обумовлено складною взаємодією великої групи факторів, бі-

Таблиця 1.

Вміст вітаміну D в продуктах харчування

Продукти	Вміст вітаміну D
Печінка тріски	400–1000 МО/ст. ложка
Вугор	1200 МО/100 г
Лосось свіжий дикий	600–1000 МО/100 г
Оселедець в олії	800 МО/100 г
Маринований оселедець	480 МО/100 г
Лосось свіжий фермерський	100–250 МО/100 г
Лосось консервований	300–600 МО/100 г
Сардини консервовані	300 МО/100 г
Скумбрія консервована	250 МО/100 г
Оселедець	294-1676
Тунець консервований	230 МО/г
Гриби шиїтаке свіжі	100 МО/г
Печінка яловича	45 МО/г
Печінка свиняча	44 МО/г
Печінка домашньої птиці	55 МО/г
Ячний жовток	20–50 МО
Сир	7–28 МО/100 г
Коров'яче молоко	0,4–1,2 МО/100 мл

ологічні функції вітаміну D в організмі різноманітні, а геномні і негеномний ефекти вітаміну багаточисленні.

У 1949 р. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендувала в якості міжнародного стандарту вітамін D₃. Рівень метаболіту (25(OH) D) в крові є критерієм забезпечення організму вітаміном D₃ [5]. За 1 міжнародну одиницю була прийнята активність 0,025 мкг вітаміну, таким чином 1 мкг відповідає 40 МО [6].

Насьогодні відомо, що вітамін D₃ міститься в продуктах тваринного походження, вітамін D₂ – в продуктах рослинного походження та поступає в організм з таких продуктів: як олія, капуста та буряк [7]. За літературними даними Elaine Datait. (2001 р.), найбільший вміст вітаміну D₃ спостерігається у морській рибі, такій як лосось, оселедець, сардина, риб'ячий жир. Друге місце займають такі продукти як: теляча печінка, гриби, вершкове масло, жовток яйця, коров'яче молоко, сир [8, 9, 10], (табл. 1).

Відомо, що дефіцит вітаміну D може впливати на перебіг інфекційних захворювань, в тому числі у хворих на хронічний гепатит С, можливо на відповідь на лікування. Хворі на хронічний вірусний гепатит С часто недостатньо обґрунтовано використовують обмежувальні дієтичні режими, що може призвести до дефіциту вітаміну D. Ці питання ще недостатньо висвітлені, в тому числі питання впливу дієтичного режиму на вміст вітаміну D.

Метою роботи було проведення аналізу частоти вживання продуктів,

які містять вітамін D, серед хворих на хронічний вірусний гепатит С та в групі здорових осіб за допомогою анкетування.

Матеріали і методи. Для вивчення частоти вживання продуктів, що містять вітамін D, серед хворих на хронічний вірусний гепатит С та в групі здорових осіб, було проанкетовано 100 пацієнтів, хворих на ХГС, які знаходилися у реєстрі хворих на хронічні гепатити у Дніпропетровському регіоні і не отримували противірусної терапії раніше. Діагностика хронічного вірусного гепатиту С проводилась згідно інструкції про діагностику, клінічну класифікацію та лікування цих захворювань, згідно наказу № 729 від 18.07.2016 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С». Етіологічна верифікація діагнозу була підтверджена шляхом виявлення у сироватці крові хворих серологічних маркерів ВГС, а також РНК HCV за допомогою ПЛР, використовуючи тест-системи «CFX96» (BioRad, США); «Вектор-Бест-Україна» з детекцією продуктів ампліфікації у режимі «реального часу» на автоматичній станції для виділення РНК/ДНК «NucliSENSeasyMAG» та системи «AmplicorHCVtest, v2.0» (Roche Molecular Systems, California).

Контрольна група включала 30 здорових осіб з відсутністю ураження печінки будь-якої етіології (гепатит, гепатоз) та з негативними маркерами до вірусних гепатитів. Відбір пацієнтів у цю групу проводився цілеспрямовано, основною умовою якого бу-

ла відсутність будь-яких хронічних, або гострих захворювань, які могли б спричинити порушення метаболізму вітаміну D. Статистична обробка даних проводилася з використанням пакетів програм Microsoft Office® та R® [11]. Порівняння якісних показників проводили за допомогою тесту Хі-квадрат Пірсона. Критичний рівень був прийнятий $<0,05$. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри «Імуногенетичні предиктори розвитку хвороб асоційованих з латентними інфекціями у дорослих та дітей» (державний реєстраційний номер 0115U001214) та «Епігенетичні фактори виникнення хвороб, що асоціюються з персистуючими інфекціями у дітей та дорослих» (державний реєстраційний номер 0117U004785). Для оцінки надходження вітаміну D з екзогенних джерел було проведено анкетування усіх хворих з ХВГС та здорових осіб. Нами було розроблено анкету, яка передбачала реєстрацію частоти вживання продуктів, які містять найбільшу кількість вітаміну D і являються основними продуктами-донаторами

вітаміну D (таблиця 1). До складу анкети входили 5 блоків запитань з переліком продуктів з максимальним вмістом вітаміну D: 1 блок – печінка тріски, 2 блок – риба жирних сортів, 3 блок – м'ясні продукти (телятина, яловичина, птиця, свинина), 4 блок – молочні продукти, 5 блок – яйця. Аналіз анкетування проводився з оцінкою частоти вживання продуктів з використанням категорій: регулярно, рідко, повна відмова.

Результати та обговорення досліджень. Провівши аналіз частоти споживання печінки тріски у групах хворих на ХГС та в групі здорових людей, дані анкет показали, що найменш популярним продуктом з найбільшим вмістом вітаміну D серед населення є печінка тріски, вона присутня в раціоні досліджених досить рідко, регулярно вживають цей продукт тільки 20 % здорових людей та 8 % хворих на ХГС.

Як видно з таблиці 2, вживання печінки тріски в групі здорових людей майже в 2,5 рази частіше, ніж у групі хворих на ХГС. Проте серед хворих з ХГС в два рази частіше спостерігається

Таблиця 2.

Частота споживання печінки тріски у групах хворих на ХГС та в групі здорових людей

Вживання печінки тріски	Хворі на хронічний вірусний гепатит С (n = 100)	Здорові (контроль) (n = 30)	p
Кожного дня	0 (0%)	0 (0%)	<0,001
1 раз на тиждень	1 (1%)	1(3,3%)	
1 раз на місяць	14(14%)	5(16,7%)	
2-3 рази на місяць	8(8%)	6(20,0%)	
1 раз на квартал	21(21%)	12(40,0%)	
Не вживають	56(56%)	6(20,0%)	

ся відмова від цього продукту (56% хворих на ХГС, проти 20% здорових людей).

Проведене анкетування стосовно частоти споживання морської риби жирних сортів (табл.3) у групах хворих на ХГС та у здорових людей з'ясувало, що повна відмова від цієї категорії продуктів спостерігається у 20% хворих і у 13 % здорових осіб (співвідношення – 1,5:1).

Як свідчать дані таблиці 3, присутність у раціоні харчування риби жирних сортів та регулярність вживання цього продукту відмічається тільки

у 35 % хворих на ХГС і 50% здорових людей. Співвідношення цих показників – 1:1,42, вказує на те, що в раціоні здорових людей цей продукт реєструється частіше.

Проведений аналіз вивчення частоти споживання печінки яловичої, домашньої птиці, свинячої у групах хворих на ХГС та у здорових осіб демонструє табл. 4.

Проведений аналіз (табл. 3) показав, що споживання м'ясних продуктів (печінки яловичої, домашньої птиці, свинячої) найбільш часто входить до раціону хворих на ХГС: ре-

Таблиця 3.

Частота споживання морської риби жирних сортів у групах хворих на ХГС та у здорових людей

Вживання морської риби жирних сортів	Хворі на хронічний вірусний гепатит С (n =100)	Здорові (контроль) (n = 30)	Р
Кожного дня	1 (1%)	3 (10,0%)	0,046
1 раз на тиждень	18 (18,0%)	6 (20,0%)	
2-3 рази на тиждень	3 (3,0%)	0 (0,0%)	
2-3 рази на місяць	14 (14%)	9 (30,0%)	
1 раз на місяць	29 (29%)	6 (20,0%)	
1 раз на квартал	15 (15%)	2 (6,7%)	
Не вживають	20 (20,0%)	4 (13,3%)	

Таблиця 4.

Частота споживання печінки яловичої, домашньої птиці, свинячої у групах хворих на ХГС та у здорових осіб.

Вживання печінки яловичої, домашньої птиці, свинячої	Хворі на хронічний вірусний гепатит С (n = 100)	Здорові (контроль) (n = 30)	Р
Кожного дня	1 (1%)	0 (0%)	0,017
1 раз на тиждень	5 (5,0%)	0 (0%)	
2-3 рази на тиждень	15 (15,0%)	0 (0%)	
2-3 рази на місяць	21 (21,0%)	7 (23,3%)	
1 раз на місяць	31 (31,0%)	5 (16,7%)	
1 раз на квартал	17 (17,0%)	12 (40,0%)	
Не вживають	10 (10,0%)	6 (20,0%)	

гулярне вживання спостерігається у 41% хворих, проти 23,3% в групі здорових осіб (співвідношення 1,7:1). Повна відмова від м'ясних продуктів відзначена у невеликій кількості обстежених (10% – хворих на ХГС та 20% – здорових осіб).

Досліджено частоту споживання молочних продуктів у групах хворих на ХГС та здорових осіб. Дані наведено у табл. 5.

Як видно з табл. 5, регулярне вживання молочних продуктів серед хворих на ХВГС спостерігається в 1.2 рази частіше, ніж у здорових осіб: 88%, проти 59,9%. Повна відмова від молочних продуктів зареєстрована лише у 2 %

хворих на ХГС та 13,3 % здорових людей. Здорові люди значно частіше відмовляються від молочних продуктів, ніж хворі – співвідношення – 1:6,65.

Провели анкетування частоти споживання яєчного жовтка у групах хворих на ХС та здорових осіб. Дані подано у табл. 6.

Проаналізувавши табл. 6, виявлено, що яєчний жовток користується найбільшою популярністю в обох групах: і у хворих на ХГС, і у здорових осіб. Регулярне вживання цього продукту спостерігається у більшості обстежених в обох групах: 72% хворих на ХГС та у 93,4 % здорових осіб, співвідношення – 1:1.2. Повністю відмов-

Таблиця 5.

Частота споживання молочних продуктів у групах хворих на ХГС та здорових осіб

Вживання молочних продуктів	Хворі на хронічний вірусний гепатит С (n = 100)	Здорові (контроль) (n = 30)	Р
Кожного дня	3 (3,0%)	5 (16,8%)	<0,001
1 раз на тиждень	24 (24,0%)	13 (43,3%)	
2-3 рази на тиждень	55 (55,0%)	1 (3,3%)	
2-3 рази на місяць	9 (9,0%)	4 (13,3%)	
1 раз на місяць	7 (7,0%)	3 (10,0%)	
1 раз на квартал	0 (0%)	0 (0%)	
Не вживали	2 (2,0%)	4 (13,3%)	

Таблиця 6.

Частота споживання яєчного жовтка у групах хворих на ХС та здорових осіб

Вживання яєчного жовтка	Хворі на хронічний вірусний гепатит С (n = 100)	Здорові (контроль) (n = 30)	Р
Кожного дня	13 (13,0%)	0 (0%)	<0,001
1 раз на тиждень	22 (22,0%)	20 (66,7%)	
2-3 рази на тиждень	50 (50,0%)	8 (26,7%)	
1 раз на місяць	12 (12,0%)	2 (6,6%)	
Не вживають	3 (3,0%)	0 (0%)	

ляються від яєць тільки хворі на ХГС у невеликому відсотку – 3%.

Підсумовуючий аналіз анкетування вживання харчових продуктів, які містять вітамін D серед хворих на ХГС та в групі здорових осіб, свідчить, що і хворі на ХГС і здорові люди достатньо часто вживають продукти з великим вмістом вітаміну D. Проте, має місце різниця вибору продуктів в раціонах цих груп: серед хворих достатньо часто використовуються м'ясні, молочні продукти та яйця, обмежено вживання продуктів з найбільш високим рівнем вітаміну D – жирних продуктів рибного походження (печінка тріски, жирні сорти риби), у здорових осіб у відносно рівній мірі вживаються всі види продуктів, тобто раціон цих людей більш різноманітний. Такий розподіл у виборі раціону обумовлено зниженням толерантності до жирів (жирних продуктів) і обмеженням дієти, яку призначають при хронічних хворобах печінки.

Ми можемо опосередковано вважати, що раціон хворих на ХГС може впливати на метаболізм вітаміну D, тому що має місце в обмеженні дієти і в зменшенні вживання продуктів з високим вмістом вітаміну D. Недостатність та дефіцит вітаміну D у хворих на ХГС у порівнянні зі здоровими

людьми обумовлює необхідність додаткової корекції в плані включення препаратів вітаміну D в терапевтичний алгоритм при ХГС.

Висновки. Хворі на ХГС і здорові люди достатньо часто вживають продукти з великим вмістом вітаміну D. Проте має місце різниця вибору продуктів в раціонах цих груп: серед хворих на ХГС достатньо часто використовуються м'ясні, молочні продукти і яйця, обмежено вживання жирних продуктів з найбільш високим рівнем вітаміну D – продуктів рибного походження (печінка тріски, жирні сорти риби), у здорових осіб у відносно рівній мірі вживаються всі види продуктів, тобто раціон цих людей більш різноманітний.

Опосередковано можна вважати, що раціон хворих на ХГС може частково впливати на метаболізм вітаміну D, тому що має місце в обмеженні дієти і в обмеженні вживання продуктів з високим вмістом вітаміну D.

Вивчення даних про недостатність вітаміну D у хворих на ХГС і характеру раціону у цій категорії потребує необхідність додаткової корекції в плані включення препаратів вітаміну D в терапевтичний алгоритм при ХГС.

Література

1. Rizzoli K. Risk factors for vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: an international epidemiological study / K. Rizzoli, J.A. Eisman, J. Norquist [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 60 (8). – P. 1013–1019. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01066.x
2. Marks R. An overview of skin cancer-incidence and causation / R. Marks // *Cancer.* – 1955. – Vol. 75 (2). – P. 607–612.

3. Prosser, D. E. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D / D. E. Prosser, G. Jones // *Trends Biochem. Sci.* – 2004. – Vol. 29, № 12. – P. 664-673. doi: 10.1016/j.tibs.2004.10.005
4. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sixth Edition. Chapter 17. American Society for Bone and Mineral Research; Washington, DC: 2006. pp. 129–137.
5. Norman A. W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health / A. W. Norman // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 88 (2). – P. 491–499. doi: 10.1093/ajcn/88.2.491S
6. Бауман В. К. Биохимия и физиология витамина Д / В. К. Бауман. – Рига: Знатне, 1989. – 480 с.
7. Maiyar A. C. Vitamin D. / A. C. Maiyar, A. W. Norman // *Encyclopedia of Human Biology*. – 1991. – Vol. 7. – P. 859–871
8. Шварц Г. Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты / Г. Я. Шварц // *Український ревматологічний журнал*. – 2009. – № 3 (37). – С. 63–69.
9. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2011. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. Nutrient Data Laboratory Home Page; <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>
10. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press, 2010
11. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

= НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ =

ГЕНДЕРНІ ТА ВІКОВІ АСПЕКТИ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

Б.Б. Бодревич, М.Т. Панасюк, Р.-І. В. Панасюк, В.І. Вдовиченко

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

Зв'язок з авторами: Бодревич Богдан Богданович, доцент кафедри терапії №1 та медичної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; тел.: 0672543311; e-mail: bonus98@gmail.com.

У статті наводяться сучасні літературні відомості про залежність поширеності, факторів ризику і клінічного перебігу жовчнокам'яної хвороби від статі і віку хворих. Знання згаданих особливостей може полегшити діагностику і налагодити ефективну профілактику захворювання.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба і вік, жовчнокам'яна хвороба і стать, літогенез, холецистолітіаз, урсодезоксихолева кислота.

ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Б.Б. Бодревич, М.Т. Панасюк, Р.-И.В. Панасюк, В.И. Вдовиченко

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

В статье приводятся современные литературные данные о зависимости распространенности, факторов риска и клинического течения желчнокаменной болезни от пола и возраста больных. Знание упомянутых особенностей может облегчить диагностику и наладить эффективную профилактику заболевания.

Ключевые слова желчнокаменная болезнь и возраст, желчнокаменная болезнь и пол, литогенез, холецистолитиаз, урсодезоксихолевая кислота.

GENDER AND AGE ASPECTS OF CHOLELITHIASIS

B.Bodrevych, M.Panasjuk, R.-I.Panasjuk, B.Vdovychenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The article provides up-to-date literature data related to the dependence of the prevalence, risk factors, and clinical course of cholelithiasis on patients' gender and

age. Knowledge of the mentioned features can facilitate the diagnosis and establish effective prevention of the disease.

Key words: cholelithiasis and age, cholelithiasis and gender, lithogenesis, cholecystolithiasis, ursodeoxycholic acid.

Актуальність. Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) займає третє місце серед найбільш поширених хворіб (після серцево-судинних захворювань і цукрового діабету), а у гастроентерологічній практиці трапляється частіше ніж пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки. Від цього захворювання страждає більш ніж 20 млн. працездатного населення у Північній Америці та в Європі. Встановлено, що захворюваність на ЖКХ подвоюється кожне наступне десятиліття. Поширеність ЖКХ в Україні становить більше 12%, у Західній Європі – від 5,9% до 21,9% (найвищі показники в Норвегії, Швеції, Німеччині, найнижчі - в Італії) [1]. У світі щорічно виконують більше 2,5 млн. операцій з приводу ЖКХ. У США, за результатами статистики, частота холецистектомій зросла з 600 тис. до 1,5 млн. за рік.

За інформацією центру медичної статистики МОЗ України, захворюваність на ЖКХ в країні стрімко зростає: приріст за останні 10 років у дорослих склав 97,5%, а у дітей частота ЖКХ зросла в 10 разів. В Україні щороку виконується близько 100 тис. холецистектомій, що в цілому займає друге місце серед усіх проведених операцій, і поступається лише апендектоміям. Проте, холецистектомії не вирішують проблеми ЖКХ [3].

За останній час значною соціальною проблемою став приріст кількості пацієнтів молодого віку, у яких діагностують ЖКХ. До 60-х років ХХ ст. ЖКХ у пацієнтів у віці до 30 років виявляли вкрай рідко, а вже у 80-ті роки зафіксовано збільшення захворюваності на 16,4 – 20% [2].

Вікові та гендерні особливості чинників ризику ЖКХ. Однозначної відповіді на питання що є причиною ЖКХ на сьогодні немає. Одні дослідники вважають приналежність до жіночої статі провідним чинником ризику холелітіазу. Доказом цього є те, що у всьому світі ЖКХ частіше трапляється у жінок, ніж у чоловіків. Інші вчені вважають, що провідним чинником ризику жовчного каменутворення є вік, оскільки в осіб, старших 70 років, захворюваність на ЖКХ збільшується на 40-50%. При цьому механізми літогенезу залежно від статі та віку залишаються ще недостатньо з'ясованими [4].

Відомо, що захворюваність ЖКХ збільшується з віком та залежить від статі. Співвідношення частоти захворюваності чоловіків та жінок в Західній Європі та Америці становить 1:2,6, натомість в Україні жінки хворіють у 3-5 разів частіше чоловіків. Питання гендерного розподілу пацієнтів у разі патології біліарної системи дискутується в літературі й на сучасному етапі

пі. За останні роки трапляється чимало публікацій, в яких звертається увага на зростання захворюваності на ЖКХ серед чоловіків молодого віку. Згідно з результатами дослідження MICOL (Італія), поширеність ЖКХ збільшується на 0,47% за 1 рік у чоловіків та на 0,67% — у жінок. Після 50 років частота захворюваності ЖКХ жінок та чоловіків стає практично однаковою [5].

Слід зазначити, що за віковим розподілом вік захворюваності ЖКХ припадає на 51-60 років і був відносно незмінним упродовж 2005-2012 років. Так, у 2005 році пацієнти віком 51-60 років склали 26,1% хворих, у 2010 – 30,51%, а у 2012 році частка осіб такого віку становила 30,15% усіх випадків ЖКХ.

За результатами сучасних досліджень, незалежним генетичним маркером ішемічної хвороби серця (ІХС) та ЖКХ є гіперліпідемія, що може свідчити про можливу спільність деяких аспектів патогенезу ЖКХ та ІХС. Підтвердженням цього може бути той факт, що серед жінок з ІХС та ЖКХ спостерігається у 17,7% випадків (у загальній популяції ця цифра становить лише 10,5%) та, навпаки, 22% жінок із ЖКХ страждають від ІХС, тоді як при відсутності ЖКХ поширеність ІХС становить 11,9%, а у жіночій популяції віком 25–64 років — 13% [5].

Враховуючи переважання осіб жіночої статі серед пацієнтів, а також зв'язок ЖКХ з вагітністю, ожирінням, гінекологічними захворюваннями, що супроводжуються підвищенням рівня холестерину і кальцію в крові, можливим є припущення, що у патогенезі ЖКХ велике значення має діяльність

залоз внутрішньої секреції, зокрема щитоподібної залози (ЩЗ) [3,7].

Соціальний аспект біліарних недуг підкреслюють також результати статистики про значне загальне “омолодження”, зростання цієї патології у дітей. Порушення моторно-евакуаторної функції жовчного міхура (ЖМ) діагностують у 70–90% дітей із захворюваннями органів травлення. У більш дорослому віці ці діти звертаються до спеціалістів вже з органічними його порушеннями. Отже, функціональні захворювання травної системи, що виникли в дитячому віці, призводять до виникнення органічної патології у дорослих. Саме тому, ця проблема має велике медико-соціальне значення для осіб молодого віку і потребує цілеспрямованого розвитку наукових досліджень, присвячених профілактиці, ранньому виявленню та лікуванню захворювання на стадії функціональних порушень [1].

Констатуючи зростання кількості хворих із патологією ЖМ, слід наголосити на чинниках ризику ЖКХ та дискінезій жовчовивідних шляхів, таких як: спадковість, перенесений вірусний гепатит, інфекційний мононуклеоз, сепсис, кишкові інфекції із затяжним перебігом, лямбліоз кишечника (важливим чинником є те, що лямблії потрапляють у ЖМ тільки у випадку запального процесу); синдроми мальдигестії та мальабсорбції, ожиріння (збільшення маси тіла на 1 кг призводить до приросту екскреції холестерину печінкою на 20 мг за добу й, відповідно, до перенасичення жовчі холестерином); малорухливий спосіб життя,

поєднаний із нераціональним харчуванням (зловживання жирною їжею, консервованими продуктами промислового виробництва, мала кількість клітковини у харчовому раціоні); гемолітичні анемії; стійкий, нез'ясованого генезу субфебрилітет.

Серед причин омолодження ЖКХ багато авторів виділяють підвищення діагностичних можливостей, зміну способу життя і харчування серед молоді, а також широке використання лікарських засобів, що підвищують ризик виникнення ЖКХ (антибіотики, стероїдні гормони, тощо).

Порушення колоїдних властивостей жовчі з підвищеним виробленням слизу із вмістом кристалів холестерину важливий, але не основний фактор виникнення ЖКХ. Відомо, що у 30% випадків, наприклад, після пологів, дрібні конкременти розчиняються, а біліарний сладж, у тому числі у вигляді замазкоподібної жовчі, самостійно зникає у 70% хворих. Для формування біліарного сладжу необхідною умовою є зниження евакуаторної функції ЖМ. При її відновленні, сладж і конкременти видаляються із міхура по жовчних протоках. Деякі автори розглядають порушення скоротливої функції ЖМ як першопричину каменеутворення. Вони вважають, що зменшення об'єму виділеної жовчі призводить до змін в ентерогепатичній циркуляції жовчних кислот і зниження їх надходження до печінки (Pomeroy E.W., 1973; Lee S.P., 1981). Серед хворих на ЖКХ гіпокінетична дискінезія ЖМ виявлена у 61,1% пацієнтів, нормальна моторно-евакуаторна функція – у 11,1%, гіперкі-

нетична – у 27,8%. У 81,6% випадків літогенності жовчі сприяє не лише зміна структури ЖМ, а також порушення регуляції жовчновивідних шляхів на нейрогормональному рівні [4, 6].

Вікові та гендерні особливості патогенезу ЖКХ. Поширеність холелітазу, залежно від хімічного складу жовчних конкрементів, неоднорідна. Холестеринові камені, за описами літератури, становлять 80-90% усіх конкрементів. Важливо підкреслити, що у жінок частіше, ніж у чоловіків, трапляються саме холестеринові камені. Це явище пояснюється, насамперед, наявністю в стінці ЖМ естрогенових та прогестеронових рецепторів. Утворення холестеринових каменів пов'язують із комплексом наступних чинників: перенасичення жовчі холестерином, осадження моногідрату холестерину у вигляді кристалів, порушення евакуаторної функції ЖМ. Перенасичення жовчі холестерином відбувається або у результаті підсилення активності гідрокси-метил-глутарил-коензим А-редуктази, що призводить до збільшення синтезу холестерину, або зниження активності холестерин-7-альфа-гідроксилази, що призводить до зменшення синтезу жовчних кислот. Порушення роботи цих ферментів призводить до надлишку холестерину (ХС) і недостатності жовчних кислот. ХС є нерозчинним у воді, у нормі знаходиться у жовчі в розчиненому стані у вигляді змішаних водорозчинних міцел, котрі складаються із жовчних кислот і фосфоліпідів. Змішані міцели здатні утримувати ХС у стабільному стані. Такий

стан характеризується низьким індексом насичення холестерином, котрий розраховується із співвідношення ХС, жовчних кислот і фосфоліпідів. У разі високого індексу насичення ХС, котрий може бути при перенасиченні жовчі ХС, або при зниженні концентрації жовчних кислот, увесь ХС не може транспортуватися у вигляді змішаних міцел. Його надлишок переноситься у фосфоліпідних бульбашках, котрі є нестабільними, і така жовч є літогенною. При цьому виникають великі багатошарові бульбашки, котрі утворюють основу для формування біліарного сладжу. При постійних умовах, котрі підтримують процеси літогенезу, з часом, формуються жовчні камені.

Сладж – жовчна «замазка», яка складається із суміші муцину, кристалів ХС і білірубінату кальцію, розглядалась в якості безпечного утворення, пов'язаного з порушенням спороження ЖМ. Тривалий час сладж розглядався як початкова стадія ЖКХ. Проте, при детальному вивченні з'ясувалось, що ця думка є помилковою. Лише у 30% обстежених пацієнтів із сладжу надалі утворювались жовчні камені. У 60% жінок після пологів виявляли сладж, при цьому у 20% з них сладж зберігається і лише у 20% цих жінок утворюються камені. У решти пацієнток сладж зникав, без подальшого утворення конкрементів ЖМ. Для виникнення сладжу і подальшого його існування і/або утворення каменів ЖМ необхідним є вплив й інших, постійно діючих патологічних чинників. Важливим етапом утворення

каменів у перенасиченій холестерином жовчі є нуклеація – конденсаційний й агрегаційний процес, при якому утворюються кристали моногідрату холестерину. У такій жовчі підвищена концентрація білків. До білків, що прискорюють осадження (пронуклеаторам) належать: муцин ЖМ, кислий $\alpha 1$ – глікопротеїн, імуноглобулін і фосфоліпаза С. Муцин-глікопротеїновий гель, щільно прилягаючи до слизової оболонки ЖМ, захоплює мікрокристали холестерину і везикули, що склеїлись, пренасичені холестерином, котрі являють собою суспензію рідких кристалів. До факторів, що гальмують осадження (інгібітори) належать аполіпопротеїди А1 і А2 і глікопротеїди із молекулярною масою 120 кДа. Своєрідну цементуючу роль у цьому відіграють солі кальцію. Карбонат кальцію і фосфат кальцію можуть також слугувати початковими ядрами для кристалізації холестерину [3,7,8].

Вікові структурно-функціональні зміни ЖМ. У різні періоди життя людини структура м'язової оболонки ЖМ змінюється з часом і найбільше виражені у віці понад 60 років. У цей час серед гладком'язових волокон з'являються осередки сполучної тканини, кількість яких поступово збільшується. Внаслідок цього м'язові волокна атрофуються, а з часом зовсім зникають. Таким чином, у людей віком понад 80 років у стінці ЖМ залишаються лише поодинокі гладком'язові волокна, а майже вся м'язова оболонка заміщується грубоволокнистою сполучною тканиною. У похилому віці спостерігається значне потовщен-

ня стінок дрібних артерій та артеріол. При забарвленні мікропрепаратів за Гарттом виявляється гіпертрофія еластичного каркасу стінок судин та деформація інтими судинної стінки. Всі ці ознаки свідчать про склероз судин стінки ЖМ. Якщо врахувати, що склероз судин викликає гіпоксію, то стає цілком зрозумілою структурна перебудова інших елементів стінки ЖМ та міхурової протоки, які зумовлені активацією фібробластів та гіперпродукцією колагенових волокон.

Як показали результати досліджень, у старечому віці в адвентиційній оболонці з'являється та поширюється жирова тканина. Характерно, що об'єм жирової тканини у стінці ЖМ в жінок переважає такий у чоловіків. У похилому та старечому віці, на відміну від молодих людей, у стінці ЖМ практично постійно виявляються клітинні інфільтрати, здебільшого, моноклональні, як прояв місцевої імунної реакції в стінці ЖМ.

Вагоме значення має наростання ознак склерозу слизової оболонки ЖМ, що викликає редуцію дренажних систем слизових складок, та їх атрофію. Ці та інші морфологічні перебудови призводять до порушення, в першу чергу, всмоктувально-концентраційної функції ЖМ. Можливо, ці структурно-функціональні зміни сприяють, певною мірою, активації процесів каменеутворення.

Показові дослідження хімічного складу жовчі у пацієнтів з ЖКХ різного віку. Встановлено, що у 100% випадків спостерігалось порушення біохімічного складу жовчі. Зниження

кількості жовчних кислот, які є стабілізатором колоїдного складу жовчі, призводить до того, що холестерин випадає в осад, жовч стає перенасиченою, літогенною, про що свідчить значне зниження холато-холестеринового коефіцієнта. Очевидно, що збільшується літогенність жовчі, а значить і зростає ризик жовчного каменеутворення у жінок старшої вікової групи. Дослідження вказують, що у пацієнтів до 40 років літогенність жовчі забезпечується, в першу чергу, за рахунок підвищення рівня холестерину в жовчі внаслідок зниження метаболізму екзогенного холестерину, тоді як після 50 років –, зниження пулу жовчних кислот; у віці від 40 до 50 років – ці процеси урівноважені.

Найбільш вагомими чинниками ризику ЖКХ мають гендерні особливості: у жінок – численні вагітності та пологи (більше 3), надлишкова маса тіла (ІМТ більше 25), недотримання принципів раціонального харчування (порушення режиму харчування, переїдання та голодування, зловживання тваринними жирами); у чоловіків – гіподинамія, підвищення індексу атерогенності, обтяжена спадковість [4,7,8].

Клінічні прояви. Відмінності клінічного перебігу хвороби у пацієнтів жіночої та чоловічої статі визначаються як статевий диморфізм. Наявність клінічних особливостей, притаманних певній віковій групі хворих, дозволяє виділяти вікові аспекти захворювання. Знання вікових та статевих особливостей перебігу хвороби, необхідне для лікаря будь-якої спеціальності.

Больовий синдром. Спостерігається у переважної більшості пацієнтів. Біль у випадку ХХ найчастіше локалізується у правому підребер'ї, рідше – в епігастрії. Характер болю залежить від варіанта супутньої дискінезії жовчовивідних шляхів (ДЖВШ). При ДЖВШ за гіпотонічно-гіпокінетичним типом біль має тупий, стискаючий, практично постійний характер. Дискінезія за гіпертонічно-гіперкінетичним типом характеризується переймоподібним, колючим, різучим, свердлячим болем, який має характер періодичних приступів. Для ХХ типова правобічна іррадіація болю – у праву половину грудної клітки, праве плече, праву щелепу, вухо, надключичну ділянку.

Вісцеральний біль обумовлений спазмом гладком'язових волокон ЖМ та протокової системи, особливо сфінктерного апарата, що призводить до підвищення внутрішньоміхурового та внутрішньопротокового тиску з подразненням сенсорних рецепторів та ішемією стінок цих органів. Вісцеральний біль характеризується відносною невизначеністю локалізації та типовою іррадіацією.

Соматичний біль викликається ушкодженням (іритацією) рецепторів очеревини, зв'язкового апарата, підшкірної клітковини, поперечно-смугастих м'язів тулуба та шкіри. Найбільш інтенсивний біль соматичного типу спостерігається у випадку перихолециститу, злукових процесів.

Провокує біль вживання продуктів із холекінетичною дією: жирних, смажених, гострих страв, яєць, холодних та газованих напоїв, алкоголю. Напад

болю може бути спровокований значним фізичним навантаженням, особливо підйомом вантажів, що супроводжується підвищенням внутрішньочеревного тиску. Негативну роль може відіграти психоемоційний стрес, який викликає спазм сфінктерного апарата жовчовивідних шляхів.

Жовчна колька виникає за частковою обтурації шийки ЖМ каменем або запальним інфільтратом у хворих із шийковим або калькульозним ХХ. Симптомокомплекс характеризується нападом гострого інтенсивного переймоподібного болю, який супроводжується повторним блюванням із домішками жовчі, що не приносить полегшення. Можливі прояви вегетативного пароксизму – різка загальна слабкість, профузне потовиділення. Після нападу жовчної кольки спостерігається озноб, короткочасне підвищення температури тіла, мінуча субіктеричність слизової оболонки м'якого піднебіння, склер, деяких ділянок шкіри. Повна обтурація каменем загальної жовчної протоки або великого дуоденального сосочка призводить до виникнення механічної жовтяниці.

Диспепсичні прояви за ЖКХ дуже різноманітні, здебільшого обумовлені дискінетичними, рефлюксними ознаками з боку дуоденогастроезофагальної ділянки: присмак гіркоти у роті (40% випадків), відрижка повітрям чи гіркотою (30%), печія (20%). Внаслідок вираженої ваготонії у 65% пацієнтів спостерігається помірно виражена періодична нудота. Порушення нормального ритму виділення жовчі у кишечник, зміна її складу призводить до

виникнення повторних дисфункцій кишечника - у пацієнтів спостерігається здуття живота, бурчання у животі, схильність до закрєпів або проносів.

Переважа синдромів, обумовлених вегетативною дисфункцією, над класичним абдомінально-больовим і диспепсичним синдромами, призводить до атипових клінічних проявів калькульозного холециститу, що ускладнює діагностику захворювання. Виділяють кілька клінічних «масок» хронічного калькульозного холециститу: 1. Шлунково-кишкова – переважають диспепсичні ознаки за відсутності типового больового синдрому. 2. Кардіальна – домінує рефлекторна стенокардія. 3. Невротична – переважає важкий невротично-неврозоподібний синдром, соматогенно обумовлений. 4. Ревматична – часті кардіалгії, порушення ритму, минуца атріовентрикулярна блокада I ступеня, метаболічні порушення міокарда, субфебрилітет, артралгії та міалгії. 5. Тиреотоксична – виражена емоційна лабільність, тремор рук, субфебрилітет, тахікардія, екстрасистолія, кардіалгія.

Фізичне обстеження. Під час огляду виявляють субіктеричність склер та слизової оболонки м'якого піднебіння. У випадку калькульозного холециститу, ускладненого механічною жовтяницею, з'являється виражене іктеричне забарвлення шкіри, нерідко розчісування на шкірі. Найбільше діагностичне значення мають іритативні симптоми, викликані безпосереднім чи опосередкованим подразненням запаленого ЖМ, позитивні як під час загострення, так і в ремісії захворювання.

СИМПТОМ ЗАХАР'ІНА – біль при постукуванні або натисканні на ділянку проєкції ЖМ.

СИМПТОМ ГРЕКОВА-ОРТНЕНА – біль у момент удару ребром долоні по краю правої реберної дуги внаслідок струсу запаленого ЖМ.

СИМПТОМ КЕРА – біль при глибокій пальпації у правому підребер'ї у ділянці локалізації ЖМ.

СИМПТОМ МЕРФІ – переривання глибокого вдиху при натисканні великим пальцем на ділянку проєкції ЖМ внаслідок вираженої болючості.

СИМПТОМ ОБРАЗЦОВА – різкий біль при введенні кисті руки у праве підребер'я на вдиху.

СИМПТОМ АЙЗЕНБЕРГА-2 – у положенні стоячи пацієнт підіймається на пальці, а після цього швидко опускається на п'яти: при цьому з'являється біль у правому підребер'ї внаслідок струсу запаленого ЖМ.

Інструментальне обстеження. *Ультразвукове дослідження.* Товщина стінки жовчного міхура – 3,5 мм і більше є критерієм його запального ураження. При хронічному перебігу ЖКХ з виникненням склерозу стінка ущільнюється, потовщується; при гострому процесі запалення з елементами набряку – стінка менш щільна, має навколо себе ореол з рідкого ексудату, часто візуалізується її тришарова структура. Нашарування фібрину, запального детриту на слизову оболонку виглядає як пристінкова дрібнозерниста неомогенність порожнини ЖМ. Непрямими ознаками ХХ є ущільнення навколміхурової клітковини та тканини печінки навколо ЖМ. Калькульоз ЖМ діаг-

ностується методом ехолакації у 95% хворих. Якщо розмір конкрементів перевищує 5 мм, вони візуалізуються як структури з підвищеною ехогенністю з акустичною тінню, «доріжкою» позаду себе. Іноді конкременти ЖМ, якщо вони розташовані біля стінки, не утворюють акустичної тіні. Дрібні конкременти не викликають утворення ізольованої тіні – спостерігається неомогенність порожнини міхура («sludge», жовний осад), чітко візуалізується рівень осаду.

Комп'ютерна томографія (КТ) – метод вибору у випадку супутнього ожиріння IV ступеня, непереносимості йодовмісних препаратів, високій гіпербілірубінемії.

Ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія (ЕРПХГ) дозволяє візуалізувати та оцінити стан біліарного дерева, наявність конкрементів у холедосі, ознаки гіпертензії біліарного тракту, наявність перешкод відтоку жовчі (пухлини, метастази). Метод полягає у ендоскопічному дослідженні дванадцятипалої кишки та великого дуоденального сосочка, у ході якого виконується введення канюлі в устя фатерова сосочка з ретроградним введенням у нього рентгенконтрасту, з наступним рентгенологічним обстеженням. Недоліком методу є його інвазивність та високий відсоток ускладнень (гострий панкреатит), тому це дослідження виконується в останні роки досить рідко.

Оглядова рентгеноскопія та рентгенографія органів черевної порожнини деколи дозволяє виявити камені ЖМ і жовчних проток, якщо вони

достатньо крупні й рентгеноконтрастні, з високим вмістом солей кальцію.

До новітніх методів обстеження належать *магнітно-резонансна панкреатохолангіографія* та *ендоскопічна ультрасонографія*. Допоміжне значення у діагностиці ХХ мають черезшкірна черезпечінкова антеградна холецистографія, інтра- та постопераційна холеграфія, релаксаційна дуоденографія. Мікроскопічне та біохімічне дослідження жовчі (багатофракційне дуоденальне зондування) у сучасній клінічній практиці застосовується рідко.

КЛАСИФІКАЦІЯ ХРОНІЧНОГО КАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ

За ступенем важкості:

- легкий;
- середньої важкості;
- важкий.

За стадіями захворювання:

- загострення;
- згасаюче загострення;
- ремісія (стійка та нестійка).

За наявністю ускладнень:

- неускладнений;
- ускладнений.

За характером перебігу:

- первинно хронічний, монотонний;
- хронічний рецидивний;
- резидуальний (стан після перенесеного нападу гострого холециститу).

УСКЛАДНЕННЯ ХРОНІЧНОГО КАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ 1. Флегмона, абсцес ЖМ. 2. Емпієма ЖМ, фістула ЖМ. 3. Перихолецистит. 4. Холангіт. 5. Хронічний реактивний гепатит, холестатичний гепатит. 6. Вторинний біліарний ци-

роз печінки. 7. Рак ЖМ. 8. Хронічний та гострий панкреатит. 9. Хронічний ентероколіт, дизбіоз кишечника. 10. Механічна жовтяниця.

ЛІКУВАННЯ ЖКХ. КОНСЕРВАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ. Тактика ведення пацієнтів повинна бути диференційована залежно від стадії захворювання.

Лікування на *стадії біліарного сладжу*. 1) Хворим з вперше виявленим біліарним сладжем у формі розсіяних гіперехогенних частинок при відсутності клінічної симптоматики необхідне раціональне харчування (дрібне харчування з обмеженням швидких вуглеводів і холестериновмісних продуктів) і динамічне спостереження з повторним проведенням УЗД через 3 міс. При збереженні біліарного сладжу необхідно призначити медикаментозне лікування.

2) Пацієнтам з біліарним сладжем у вигляді ехонеоднорідної жовчі з наявністю згустків і замазкоподібної жовчі необхідно проводити консервативне лікування.

3) Базовим препаратом при усіх формах біліарного сладжу є урсодезоксихолева кислота в дозі 10-15 мг/кг одноразово наніч впродовж 1-3 міс. До лікування рекомендується додавати мебеверину гідрохлорид (Дуспаталін®) по 200 мг 2 р./добу впродовж 30 днів.

На *стадії холецистолітіазу* проводиться пероральна ліолітична терапія. Із загальної популяції ЖКХ у 20-30% можна застосовувати цей метод лікування. Покази: а) *клінічні*: відсутність жовчних кольок або нечасті на-

пади, відсутність обструкції позапечінкових жовчних проток, у випадку незгоди пацієнта на холецистектомію; б) *ультразвукові*: розміри одинокого конкремента не більше 1 см, гомогенна, низькоехогенна структура каменя, округла або овальна форма, слабка акустична тінь позаду конкремента, діаметр акустичної тіні менший за розмір конкремента, множинні дрібні конкременти з сумарним об'ємом менше 1/4 об'єму ЖМ. Ефективність лікування контролюють за допомогою УЗД що 3 міс. Відсутність позитивної динаміки через 6 міс. є підставою для припинення лікування, вирішення питання про оперативне лікування.

Хірургічне лікування займає провідне місце у лікуванні пацієнтів із ЖКХ. Виділяють наступні види оперативних втручань: відкрита холецистектомія, відеолапароскопічна і відкрита лапароскопічна холецистектомія з мінідоступів. Покази до хірургічного лікування: холецистолітіаз з наявністю великих і/або дрібних конкрементів, які займають більше 1/3 об'єму ЖМ, якщо ЖКХ перебігає з частими, незалежно від розмірів, нападами жовчних кольок; відключений ЖМ, холедохолітіаз; знижена фракція викиду ЖМ <30%; ускладнення – холецистит, холангіт, синдром Міріцці, водянка, емпієма ЖМ, пенетрація, перфорація, нориця.

Реабілітація: дотримання режиму харчування, обмеження жирних, гострих і смажених страв, застосування лужних мінеральних вод з невисокою мінералізацією.

Література

1. Палій І.Г., Заїка С.В., Парік Сундер Лал, Артеменко А.О. Жовчнокам'яна хвороба – особливості розповсюдження та шляхи профілактики / Практикуючий лікар, 2012.- №4.- С. 35-39.
2. Демешкіна Л.В.. Епідеміологічний аналіз поширеності й захворюваності на жовчнокам'яну хворобу серед підлітків в Україні за 1997—2006 рр./ Медицина транспорту України.- 2010. - № 2. - С.103-107.
3. Щербиніна М.Б., Гладун В.М., Буренко А.М.. Розподіл біліарної патології в поєднанні з іншими захворюваннями органів травлення за статтю і віком / Сімейна медицина.- 2010.-№2.- С. 102-106.
4. Вовк Е. И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового?// Лечащий врач. Гастроэнтерология. – 2011. – №2. – С. 58–65.
5. Гойда С. М. Тенденції поширеності жовчнокам'яної хвороби серед населення України // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 4.– С. 112–113.
6. Sun H., Tang H., Jiang S. Zeng, L. et al. Gender and metabolic differences of gallstone diseases/. // World JGastroenterol. – 2009. – 15 (15). – P. 1886–1891.
7. Krawczyk M., Wang D. Q., Portincasa P., Lammert F. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation // Semin Liver Dis. –2011. – 31. – P. 157–172.
8. Reshetnyak V. I. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis// World J Hepatol. – 2012. – 4 (2). – P.18–34.

КЛІНІЧНІ МАСКИ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

О.Б. Ворожбит, А.М. Задорожний, Н.М. Прикуда

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

Зв'язок з автором: Ворожбит Ольга Богданівна, к.мед.н., доцент кафедри інфекційних хвороб ЛНМУ імені Данила Галицького; тел.: +380685001134; e-mail: vorozhbyt.o@gmail.com

У статті наведено опис клінічного випадку лімфопроліферативного процесу із ураженням лівої частки печінки, воріт печінки, правої нирки, лімфаденопатії заочеревинного простору у 18-річного хлопця, який госпіталізований у Львівську обласну інфекційну клінічну лікарню (ЛОІКЛ) з діагнозом “Гострий вірусний гепатит”. На підставі даного випадку автори прагнули підвищити настороженість лікарів первинної ланки стосовно диференціальної діагностики вірусних гепатитів в осіб молодого віку.

Ключові слова: жовтяниця, гострий вірусний гепатит, лімфопроліферативний процес, диференціальна діагностика.

КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

О.Б. Ворожбыт, А.М. Задорожний, Н.М. Прикуда

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

В статье приведено описание клинического случая лимфопролиферативного процесса с поражением левой доли печени, ворот печени, правой почки, лимфаденопатии забрюшинного пространства у 18-летнего парня, который госпитализирован в Львовскую областную инфекционную клиническую больницу (ЛОИКЛ) с диагнозом “Острый вирусный гепатит”. На основании данного случая авторы стремились повысить настороженность врачей первичного звена относительно дифференциальной диагностики вирусных гепатитов у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: желтуха, острый вирусный гепатит, лимфопролиферативный процесс, дифференциальная диагностика.

CLINICAL FEATURES OF VIRAL HEPATITIS

O.B. Vorozhbyt, A.M. Zadorozhnyi, N.M. Prykuda

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The article presents description of a clinical case of lymphoproliferative process with involvement of the left liver lobe, hepatic hilum, right kidney, retroperitoneal lymphadenopathy in an 18-year-old boy, who was admitted to Infectious Diseases Communal Clinical Hospital with the diagnosis of acute viral hepatitis. Based on this case, the authors attempted to increase alertness of primary care doctors regarding differential diagnosis of viral hepatitis in young individuals.

Key words: jaundice, acute viral hepatitis, lymphoproliferative process, differential diagnosis.

Проблема диференціальної діагностики вірусних гепатитів залишається надзвичайно актуальною у щоденній клінічній практиці не тільки лікарів інфекціоністів, але й лікарів суміжних спеціальностей. І це пов'язано не лише з поліморфізмом клінічних проявів вірусних гепатитів, різноманітними варіантами дожовтяничного періоду, але також зростанням захворюваності на онкологічну патологію та з частим ураженням печінки у пацієнтів, які страждають лімфопроліферативним захворюванням, зокрема, серед осіб молодого віку. Все це призводить до пізньої діагностики та лікування онкологічних захворювань [1-4].

Наводимо опис клінічного випадку лімфопроліферативного процесу із ураженням лівої частки печінки, воріт печінки, правої нирки, лімфаденопатії заочеревинного простору у 18-річного хлопця, скерованого до лікарні з діагнозом "Гострий вірусний гепатит".

Пацієнт О., 18 років, студент, поступив на стаціонарне лікування до

Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні (ЛОІКЛ) 05.03.2019 р. на другий тиждень хвороби. Хвороба розпочалася гостро 26.02.2019 р., коли з'явилися скарги на біль в ділянці епігастрії, зниження апетиту, підвищення температури тіла до 37,5°C, загальну слабкість. Упродовж наступних 3-х днів ці скарги утримувалися. Через 3 дні (02.03.2019 р.) помітив потемніння сечі; 04.03.2019 р. з'явилася жовтяниця склер і шкірних покривів.

На момент поступлення стан хворого розцінено як середньотяжкий, температура – 36,8°C. Шкірні покриви та склери жовті, без висипань. Язик сухий, вкритий білим нальотом. В легенях аускультативно везикулярне дихання. Частота дихання – 18 дихальних рухів на хвилину. Тони серця гучні, ритмічні, пульс – 64', АТ 110/70 мм рт.ст. Живіт м'який, при пальпації болючий в епігастральній ділянці. Печінка виступає з-під краю реберної дуги +1,0 см, край гострий. Сеча темна. Випороження, зі слів хворого, за-

барвлені, схильність до закрепів.

При поступленні пацієнта, у ге-мограмі від 06.03.19 р. отримано на-ступні показники: Hb – 14,6 g/dL, еритроцити – $5,42 \times 10^6$ /uL, лейкоци-ти – $7,6 \times 10^3$ /ul, нейтрофіли – 80,5%, лімфоцити – 15,6%, моноцити – 3,9%, тромбоцити – 241×10^3 /ul; ШОЕ – 16 мм/год; у біохімічному аналізі кро-ві: загальний білірубін – 132,4 $\mu\text{mol/l}$, АлАТ – 232,2 U/L; АсАТ – 85,3 U/L, креатинін – 81,4 $\mu\text{mol/l}$, сечови-на – 4,4 mmol/l , амілаза – 35,0 U/L, лужна фосфатаза – 586,9 mkat/l , γ -глутаматтранспептидаза – 421,5 од/л, В-ліпопротеїди – 48 ОД; показники коагулограми: протромбі-новий час – 88%, протромбіновий ін-декс – 17 сек., фібриноген – 5,4 г/л, ге-матокрит – 0,47; показники йоно-грами: K^+ – 4,49 ммоль/л, Na^+ – 138,0 ммоль/л, Ca^{++} – 0,99 ммоль/л; показни-ки протеїнограми: загальний білок – 70,7 г/л, альбуміни – 49,3%, глобуліни – 50,7%, $\alpha 1$ – 3,3%, $\alpha 2$ – 11,8%, β – 12,8%, γ – 22,8%.

Маркeroграма: anti-HAV IgM (-), HBsAg (-), anti-HBcor IgM (-), anti-HBcor IgG (-), anti-HCVзаг.(-).

Хворому проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожни-ни (06.03.2019 р.): печінка дещо збіль-шена, внутрішньопечінкові протоки розширені більше в лівій частці, в про-екції переважно лівої частки множинні гіпоехогенні ділянки неправильної фор-ми. В воротах зреаговані лімфовузли. Жовчний міхур скорочений. Селезінка збільшена 19,0×6,0 см. Підшлункова залоза непотовищена, контур чіткий. Нирки нормальних розмірів, в проекції

правої нирки ехогенний неоднорідний утвір діаметром $\approx 7,0$ см, ліва нирка – паренхіма потовищена до 2,3 см, аку-стично ущільнена, блоку немає.

Виявлені при ультразвуковому до-слідженні зміни в черевній порожни-ні слугували підставою для проведен-ня хворому спіральної комп'ютерної томографії. Дані обстеження від 07.03.2019 р.: печінка неоднорідної структури за рахунок наявності на рівні лівої частки серповидної зв'язки та із розширенням у воротах печінки вузлового конгломерату патологічної тканини розміром 63×48 мм (іма 15), 49×37 мм (іма 19 мм), 143×121 мм (іма 28), 88×64 мм (іма 45), з охопленням та стисненням нижньої порожнистої вени, ворітної вени, печінкових арте-ріальних гілок, загального печінкового протоку та холедоха з блокуванням їх просвіту та наявністю дилатації вну-трішньопечінкових жовчних шляхів та гепатодуоденальної зв'язки, дана патологічна тканина поширюється на стінку 12-палої кишки, печінка не-чітко контурована, поперечні розміри печінки – 214×109 мм, краніокаудаль-ний розмір печінки – 229 мм; жовчний міхур розтягнутий, стінка його не по-товищена, контури нечіткі за рахунок набряку його ложа, в просвіті рентген-позитивних конкрементів не виявле-но; в середньоверхньому сегменті пра-вої нирки візуалізується патологічна тканина дифузного типу з інфільтра-тивним поширенням, блокуванням ЧМС та помірним локальним їх роз-ширенням на рівні середньоверхніх від-ділів; максимальні поперечні розміри даної тканини 71×57 мм (іма 89), вер-

тикально до 79 мм; на рівні воріт печінки, парааортально та білатерально візуалізується група патологічних лімфовузлів розміром 15-23 мм. Висновок: КТ ознаки лімфопроліферативного процесу із ураженням лівої частки печінки, воріт печінки, правої нирки, лімфаденопатія заочеревинного простору, гепатомегалія (рис. 1).

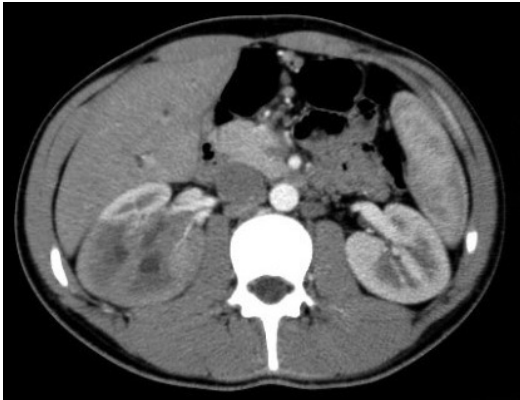


Рисунок 1. Спіральна комп'ютерна томографія (07.03.2019 р.)

Пацієнт проконсультований лікарем онкологом. Для дообстеження і визначення подальшої тактики лікування 11.03.2019 р. переведений у спеціалізований стаціонар.

Висновки. Наведений клінічний випадок є практичним підтверджен-

ням актуальності проблеми диференціальної діагностики вірусних гепатитів у рутинній клінічній практиці лікарів усіх спеціальностей і, зокрема, первинної ланки. Доцільно підвищити настороженість лікарів первинної ланки відносно діагностики онкологічних захворювань в осіб молодого віку шляхом більш детального вивчення даної проблеми на курсах тематичного удосконалення «Вірусні гепатити», що, в свою чергу, забезпечить ранню діагностику та лікування онкологічних захворювань і покращить прогноз для даних пацієнтів.

Література

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей//Пер. с англ.-М. Геотар, Медицина, 1999.- 859 с.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis. Available at <https://www.cdc.gov/hepatitis/abc/index.htm>. Updated: May 26, 2016; Accessed: June 13, 2017.
3. Baumhoer D1, Tzankov A, Dirnhofer S, Tornillo L, Terracciano LM. Patterns of liver infiltration in lymphoproliferative disease. *Histopathology*. 2008 Jul;53(1):81-90. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03069.x. Epub 2008 Jun 6.
4. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer. *Hepatology – A clinical textbook*, Ninth Edition, 2018. P 746.