

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені Данила Галицького
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Благодійний фонд "Антигепатитний Фонд імені С.П. Боткіна"

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ
ЖУРНАЛ

ГЕПАТОЛОГІЯ

№1, 2008 рік

Львів, 2008

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)

Ж.І. Возіанова (Київ)

О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар)

Р.Ю. Грицко (Львів)

Б.С. Зіменковський (Львів)

О.М. Зінчук (Львів)

В.Ф. Марієвський (Київ)

Г.А. Мартинюк (Рівне)

Л.В. Мороз (Вінниця)

А.І. Мостюк (Львів)

Є.В. Нікітін (Одеса)

Є.Я. Склярів (Львів)

С.М. Федоренко (Львів)

А.В. Чорновіл (зав. редакцією)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

М.А. Андрейчин (Тернопіль)

І.А. Боброва (Київ)

Н.Б. Губергріц (Донецьк)

А.Л. Гураль (Київ)

Б.М. Дикий (Івано-Франківськ)

Г.М. Дубинська (Полтава)

А.А. Ключарьова (Мінськ, Білорусь)

І.Л. Кляритська (Сімферополь)

В.М. Козько (Харків)

Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)

Ю.І. Мазур (Львів)

В.П. Малий (Харків)

М.І. Михайлов (Москва, Росія)

В.П. Мірошніченко (Запоріжжя)

С.В. Федорченко (Київ)

К.Л. Сервецький (Одеса)

В.М. Фролов (Луганськ)

Н.В. Харченко (Київ)

В.В. Чоп'як (Львів)

В.Д. Чорномиз (Київ)

Й. В. Шахгільдян (Москва, Росія)

Л.Ю. Шевченко (Львів)

Заснований у 2008 р.

Виходить щоквартально.

Підписний індекс 37421

Свідоцтво про державну реєстрацію

Серія KB № 13915-2888P

Засновники і видавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Благодійний фонд "Антигепатитний Центр імені С.П. Боткіна".

Адреса редакції:

Кафедра інфекційних хвороб,
вул. Пекарська, 54.

м. Львів, 79010

тел./факс: (032) 276-92-20

e-mail: hepatology@org.lviv.ua

Друк:

Друкарня Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

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

ЗМІСТ

Актуальна проблема:

О.Б. Герасун

Мутанти вірусу гепатиту В: прикладні аспекти

7

Огляди та лекції:

О.Б. Ворожбит

Депресія як ускладнення інтерферонотерапії хворих на хронічні вірусні гепатити

17

А.В. Чорновіл, Р.Ю. Грицко, О.В. Кузьменко-Чорновіл

Диференціальна діагностика жовтяниць, зумовлених патологічною вагітністю

28

Оригінальні дослідження:

Б.А. Герасун, В.М. Бесєдін, Г.А. Мартинюк, І.В. Камінська

Антенатальна передача гепатита В

44

М.І. Михайлов, Н.А. Замятіна, В.Ф. Полещук

Вірусний гепатит Е: проблеми вивчення

53

І.В. Шахгильдян, А.А. Ясинский, М.И. Михайлов, О.Н. Ершова, П.А. Хухлович, В.А. Хасанова, И.Н. Лыткина, Н.И. Шулакова, В.В. Романенко, В.В. Патлусова, Т.В. Коленова, Н.Д. Ооржак, Г.С. Коршунова, С.М. Клименко.

Хронические вирусные гепатиты в Российской Федерации

58

М.А. Тимкович, В.П. Малий

Генетична варіабельність HBV та імунне реагування організму при HBV-інфекції

66

В.П. Малый, Т.И. Лядова, В.П. Чуланов

Влияние генотипов HBV на динамику регуляторных цитокинов у больных острым вирусным гепатитом В

73

Л.В. Мороз, О.О. Попович

Особливості морфологічних змін печінкової тканини у хворих на хронічний гепатит С залежно від носійства окремих генетичних маркерів крові

82

Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан, В.А. Гудзь

Порушення в тромбоцитарній ланці гемостазу у хворих на гострий гепатит В

88

Б.А. Герасун, О.Б. Ворожбит, В.В. Чоп'як

Лікування автоімунних уражень при хронічних гепатитах за допомогою імунізації автолейкоцитами

97

Г.М. Дубинська, Т.М. Котелевська, О.М. Ізюмська, В.А. Боднар, О.М. Минак

Клінічна характеристика гострого гепатиту В у хворих з рецидивуючим простим герпесом. (Повідомлення перше)

106

Г.М. Дубинська, Т.М. Котелевська, О.М. Ізюмська, В.А. Боднар, О.М. Минак

Віддалені наслідки гострого гепатиту В у хворих з рецидивуючим простим герпесом. (Повідомлення друге)

114

Конференції

Міжнародна школа гепатологів в Криму

119

ВІД ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеги! Ось і про- йшло очікуване літо, у більшості за- кінчилась відпустка, з новими силами ви повертаєтесь до роботи, і тут вас чекає сюрприз – перший номер ново- го для України журналу «Гепатологія». Метою цього видання, як і будь-якого науково-практичного журналу, є ін- формація: інформування лікарів про нові методи діагностики, лікування та профілактики, досягнення науки та практики, обмін досвідом, впро- вадження нових ефективних методів боротьби з хворобами гепатобіліар- ної зони тощо.

Гепатологія як наука, що вивчає хвороби печінки та жовчних шля- хів, є об'єктом дослідження багатьох наукових дисциплін, в першу чергу, гастроентерології та інфектології. Поширеність гострих та хронічних вірусних гепатитів, що створюють найпотужніший епідемічний про- цес і призводять до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, робить гепатологію також об'єктом зацікавленості епідеміологів, вірусологів, імунологів, онкологів та бага- тьох інших спеціалістів. Об'єднання їх зусиль є надзвичайно важливим завданням, вимагає постійного озна- йомлення з успіхами та досягненнями з різних аспектів гепатології. Проте, в Україні рівень цієї роботи не відпові- дає сучасним вимогам як з точки зору інтенсивності захворюваності, так і досягнень медичної науки. Достат- ньо згадати хоча би, що в багатьох країнах світу постало питання про значне зменшення рівня захворюва-

ності і навіть ліквідацію гепатиту В, проводяться широкомасштабні до- слідження генетичної гетерогенності збудника, масово використовуються ефективні методи протівірусної те- рапії гепатиту С, набула поширення ортотопічна трансплантація печінки тощо. Попри те, що хронічні гепатити створюють одну з найактуальніших проблем сучасної медицини, в Укра- їні хронічні гепатити В та С навіть не підлягають реєстрації, так само невідомою залишається пов'язана з ними захворюваність на цирози печінки та гепатоцелюлярну карциному.

Хоч актуальність та надзвичайна важливість згаданих проблем ніколи не викликала найменших сумнівів, в Україні досі не було спеціалізова- ного журналу з проблем гепатології. Ми сподіваємося, шановні колеги, що створення такого журналу буде спри- яти прогресу у боротьбі з хворобами гепатобіліарної зони.

У цьому номері журналу читач зможе ознайомитись з новою акту- альною проблемою гепатології, що стосується різних аспектів генетичної модифікації вірусу гепатиту В. Му- тантні віруси гепатиту В з предмету суто академічної зацікавленості пе- ретворилися на нову проблему з важ- ливими наслідками, що мають відно- шення до діагностики, лікування та профілактики хронічного гепатиту.

У присвяченній цій проблемі статті розглядаються прикладні ас- пекти проблеми: в першу чергу вплив мутацій на особливості діагностики та лікування. На підставі власних до-

сліджень автор (О.Б. Герасун) доводить, що мутанти вірусу гепатиту В, зокрема ті, з якими пов'язаний розвиток НВеAg-негативного хронічного гепатиту В, поширені в Україні.

Кожний лікар, який займається лікуванням хронічного гепатиту С, стикається з проблемою депресії, що виникає в ході інтерферонотерапії. Це медикаментозне ускладнення є однією з найважливіших клінічних проблем противірусної терапії, бо впливає на відданість лікуванню та його ефективність, часто змушує лікаря припинити терапію. Проте, у вітчизняній літературі проблема ця майже не розглядається. Саме тому стаття О.Б. Ворожбит, що присвячена особливостям депресії у хворих на хронічний гепатит, поза сумнівом, буде сприйнята із зацікавленістю. Особливе значення цієї роботи полягає в тому, що в ній наведені реальні можливості втручання в ланцюг подій, що призводять до розвитку депресії, а також розглянута терапія депресії, у разі її розвитку на тлі противірусного лікування.

Важливе практичне значення має стаття А.В. Чорновола і співавторів, що присвячена жовтяницям, зумовленим патологічною вагітністю. У статті наведені диференціально-діагностичні таблиці, які безумовно корисні для акушер-гінекологів та інфекціоністів, що стикаються з проблемами диференціальної діагностики жовтяниць у вагітних жінок. Серед інших у статті розглядаються особливості жирового гепатозу (синдром Шихана) та HELLP-синдрому.

В Україні тільки-но розпочалось

вивчення генетичної гетерогенності вірусу гепатиту В, але вже перші дослідження свідчать про необхідність врахування генотипу вірусу у практичній роботі лікаря. Результати цих, пріоритетних для нашої країни, досліджень наведені у статтях М.А. Тимкович, В.П. Малого (розглядається генотипова варіабельність НВV у Закарпатській області) та у роботі В.П. Малого, Т.І. Лядової, В.П. Чуланова (розглядається генотипова структура вірусу гепатиту В на Харківщині).

У цих роботах йдеться про різні аспекти патогенезу гострого та хронічного гепатиту В, що пов'язані з генотипом вірусу. Треба наголосити на тому, що такі дослідження, поки що належать лише харківській школі гепатологів.

Генетичним аспектам проблеми гепатиту В присвячена також робота Л.В. Мороз і О.О. Попович.

Надзвичайно складним аспектам розвитку тромбоцитопенії у хворих на гострий гепатит В присвячене дослідження Є.В. Нікітіна і співавторів. Проблема порушень у тромбоцитарній ланці гемостазу має важливе практичне і теоретичне значення.

Важливе значення для практичних лікарів мають також особливості та наслідки гострого гепатиту В у хворих з рецидивуючим простим герпесом (статті Г.М. Дубинської та співавт.). Поширення цих захворювань робить такий збіг досить частим, а проблему мікст-гепатиту – актуальною.

Сподіваємось, що зацікавлення читачів викличуть і роботи наших

російських колег – відомих вчених М.І. Михайлова та Й.В. Шахгільдяна. У статті М.І. Михайлова розглядаються актуальні аспекти вивчення гепатиту Е. Треба сказати, що саме в Інституті поліомієліту та вірусних енцефалітів ім. Чумакова Російської АМН, яким сьогодні керує М.І. Михайлов, було відкрито М.С. Балаяном вірус гепатиту Е. У статті наведені цікаві дані про належність гепатиту Е до зоонозів.

У Російській Федерації відносно нещодавно розпочата реєстрація хронічних гепатитів В та С (в Україні, сподіваємось, це також «не за го-рами»). Тому ознайомлення із надзвичайно детальним та глибоким науковим аналізом епідеміологічної ситуації у наших сусідів є для нас корисним.

У журналі також є статті, присвя-

чені новому безмедикаментозному методу лікування автоімунних порушень у хворих на хронічні гепатити та проблемі антенатальної передачі гепатиту В; міститься інформація про роботу міжнародної школи гепатологів, організованої для українських лікарів медичною фірмою «Шерінг-Плау». Із цих повідомлень читач отримає інформацію про сучасні методи лікування вірусних гепатитів та ін.

В подальшому формуванні журналу будуть враховані побажання наших читачів – вчених та лікарів-практиків. Ми сподіваємось на плідну співпрацю і чекаємо на Ваші листи. Будемо вдячні як за оригінальні дослідження, так і практичні спостереження, що можуть бути корисними для гепатологів.

Б. Герасун

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

УДК 615.37:616.9

МУТАНТИ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ В: ПРИКЛАДНІ АСПЕКТИ

О.Б. Герасун

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: HBV, HBsAg, HBeAg, мутації, S-ген, Core-ген, P-ген, X-ген.

Мутанты вируса гепатита В: прикладные аспекты

А.Б. Герасун

В статье приведены данные о влиянии мутаций HBV на клинику, диагностику и лечение гепатита В, представлены результаты изучения HBeAg-негативного ХГВ в Западной Украине.

Ключевые слова: HBV, HBsAg, HBeAg, мутации, S-ген, Core-ген, P-ген, X-ген.

Mutant of virus hepatitis B aplied aspects

О.В. Herasun

Effects about virus hepatitis B mutation influence on clinic, diagnostic and treatment of hepatitis B have been mentioned in the article. Results of research HBeAg-negative Chronic hepatitis B in Western region were represented.

Keywords: HBV, HBsAg, HBeAg, mutation, S-gene, Core-gene, P-gene, X- gene.

Загальні відомості. Мутації HBV – це відносно постійна зміна генетичного матеріалу, яка відбувається спонтанно або під впливом зовнішніх мутагенів. Внаслідок мутацій виникають варіанти вірусу гепатиту В, що відрізняються від прототипних штамів HBV за нуклеотидними послідовностями DNA. Особливості реплікації HBV – зворотна транскрипція з утворенням прегеному (використання DNA-вірусом РНК для реплікації) і відсутність механізмів контролю за зчитуванням у 4-х відкритих рамках,

що перекриваються, в умовах інтенсивної реплікації створюють можливості для різноманітних генетичних модифікацій [1]. Середня частота ймовірних мутацій у геномі HBV становить $1-3 \times 10^5$ [2].

Безпосередні причини мутацій найчастіше пов'язані з помилковим об'єднанням пар між матрицею та прогенним DNA-ланцюгом, впливом клітинних топоізомерів і сплайсінг гена, використанням донорних та акцепторних сайтів. Цим процесам сприяє також відсутність у вірусу

власної трансвертази (використання клітинних ферментів).

Мутаціям піддаються всі гени HBV, їх можна згрупувати так: мутанти pre-S/S гена, pre-core/core гена, мутанти гена зворотної транскриптази (Р) та мутанти Х-гена [3].

Поширеним є співіснування ди-кого та мутантного штамів, тобто інфекція за змішаним типом, для якої характерні доповнення матриць DNA за рахунок рекомбінацій. За даними Brunetto і співавт., найчастішою є мутація із заміною пуринів на піримідини та навпаки. Таку мутацію у pre-core/core виявлено в 34 із 55 мутантних ізолятів (61,8%); переважно це трансдикція; мутації pre-S/S виявлені лише в 9 штаммах (16,7%), а зміни гена полімерази – у 12 вірусних ізолятах (21,8%) [4]. Частими є і мутації Х-гена.

Хоч мутації HBV (вставки, заміни, делеції, перебудова нуклеотидів) можуть не спричиняти істотних наслідків, все ж вони часто призводять до появи нових епітопів, а це впливає на чутливість організму до HBV і, відповідно, на імунологічне реагування.

Головними причинами мутацій вважається імунний пресинг та вплив протівірусної терапії, хоча визнається можливість «спонтанного» розвитку з інших, невстановлених причин.

Вірусний мутагенез, що передбачає розвиток і подальший відбір штамів, більшою мірою резистентних до захисних сил організму, розглядається як еволюційне пристосування, що надає збуднику переваг, порівняно з диким HBV. Після кожної чергової імунної атаки відбувається селекція найбільш пристосованих, здатних до

подальшої модифікації штамів. Тому зі значною тривалістю хвороби генетичні зміни стають все складнішими, лікування, відповідно, менш ефективним. У цьому відношенні деякі мутації змінюються як функція в часі [5, 6].

Мутації, наслідком яких є резистентність до імунної відповіді, одержали в літературі назву мутантів імунної втечі; зміни, якими супроводжується резистентність до терапії, – мутантів терапевтичної втечі. Дані про найчастіші мутації, їх можливі наслідки наведені у табл. 1.

Мутації S-гена. Питання про мутації HBV взагалі і S-гена зокрема вперше постало у зв'язку з недостатньою ефективністю вакцинації проти гепатиту В. Захворювання вакцинованих, у крові яких виявлено достатній вміст протективних антитіл, вказували на невідповідність антитіл антигенів. У 1988 р. Zanetti зі співавт. описали 44 такі спостереження. Надалі в одного з пацієнтів було встановлено заміну нуклеотиду А на G в "а"-ділянці S-гена HBV. Наслідком цього стала заміна амінокислоти аргініну на гліцин у структурі групоспецифічної а-детермінанти HBsAg [7, 8].

Хоча відомо близько 30 видів мутацій S-гена, саме така модифікація вважається основною причиною захворювань вакцинованих дітей, що народилися від HBV-інфікованих матерів [9–11].

Захворювання вакцинованих дітей найчастіше пояснюють мутаціями, які виникають під впливом поствакцинальних антитіл або внаслідок імуноглобулінопрофілактики гепатиту В. Підтвердження цьому вбачають

Таблиця 1.

Мутації HBV та їх можливі наслідки.

Мутант	Найчастіші ділянки мутації	Наслідки мутації	Вплив на імунне реагування	Вплив на перебіг хвороби	Особливості діагностики, лікування та профілактики
Pre-s/s	Різноманітні, в тому числі заміна гліцину аргініном у положенні 145 амінокислоти гена G145R	Точкова мутація в а-детермінанті HBsAg, утворення поліпептидів, що сприяє канцерогенезу	Атипові маркерограми, втрата нейтралізуючої активності anti-HBs, зменшення кліренсу HBV	Спрощення механізмів хронізації та розвитку гепатокарциноми	Ускладнюється специфічна діагностика, ідентифікація субтипів HBV. Зменшується ефективність специфічної профілактики. Розроблені вакцини та діагностичні тест-системи з врахуванням змін у а-детермінанті HBsAg
Pre-core/core	Заміна гуанідину на аденін у 1896 нуклеотиді – утворення стопкодону	Припинення синтезу HBsAg, зміна імунодомінантних епітопів. Домінантним стає квазівид	1. Із зникненням з крові HBsAg відмінюється толерантність до експресованого HBsAg – імуноцитоліз гепатоцитів – перший етап 2. Зменшення специфічної реактивності імуноцитів з припиненням імунного руйнування гепатоцитів – другий етап	1. Загострення з підвищенням активності АлАТ. 2. Сприяє хронізації, розвитку цирозу, гепатокарциноми. Припускається зв'язок квазівиду з фульмінантним гепатитом	Типовим є відсутність в крові HBeAg, при наявності анти-HBe та HBV DNA. Зменшується ефективність інтерферонотерапії, частішають рецидиви після закінчення лікування.
гена полімерази (P)	1. Заміна метіоніну на валін або метіоніну на ізолейцин у 195-196 нуклеотиді (M52M; M52I). 2. L528V і V5221L (рідше)	1. Руйнування YMDD - зменшення рівня реплікації порівняно з диким штамом – резистентність до ламівудину 2. Резистентність до фамцикловіру	Незначний	Недостатньо вивчений	Виникає резистентність до ламівудину або фамцикловіру. Може зберігатися чутливість до інших аналогів нуклеозидів (лобукавір, адефовір)
X-гена	Численні деменції: нуклеотиду на 3` кінці гена; в ділянці промотора (1770-1777), ділянці 20 нуклеотиду (1752-1772) та інші	Вивчені недостатньо, але відомо, що мутації призводять до зменшення трансактивуючої активності X-гена	Відсутність серологічних маркерів ГВ, або їх неповний спектр	Сприяє персистенції HBV, підтримує хронізацію, розвиток гепатокарциноми	Діагностика можлива шляхом виявлення HBV DNA (PCR)

у тому, що мутації вірусу часто виникали у вагітних жінок, яким з метою попередження інтранатальної передачі HBV вводили імуноглобулін з високим вмістом anti-HBs. Аналогічна ситуація помічена й у хворих, які до і після трансплантації печінки тривало отримували препарат специфічного імуноглобуліну: в них “de novo” утворювалися мутантні штами HBV [12, 13].

Пізніше було встановлено, що введення специфічного імуноглобуліну призвело до зростання частоти мутацій, зумовлених заміною гліцину на аргінін у 145 амінокислотній позиції, однак описані і випадки делеції у зоні накладання Core-гена та X-гена.

Із впровадженням масової імунізації населення ймовірно пов'язане зростання кількості штамів з мутаціями а-детермінанти. Гетерогенність амінокислотної послідовності ускладнює діагностику гепатиту В, оскільки різні тест-системи відрізняються за здатністю реагувати з генетично модифікованим HBsAg. Саме тому актуальною є проблема створення тест-систем з моноклональних антитіл, які б одночасно реагували з диким та мутантним штамом [14].

З появою штамів HBV із мутаціями у генах оболонки антитіла перестають реагувати зі зміненим HBsAg, а імунокомпетентні клітини можуть втрачати здатність виявляти цей антиген. Поширення мутацій у HBsAg-кодуючій ділянці пояснює розвиток HBsAg-негативного гепатиту В.

З розробкою вакцин, що містять HBsAg з кодовою pre-S та pre-S-2 зонами DNA, повинна зменшитися кіль-

кість мутації, пов'язаних з вакцинацією [15].

З розробленням полімеразної ланцюгової реакції з'явилися численні повідомлення про так званий німий гепатит, коли у хворих з реплікацією HBV не вдається виявити HBsAg [16–18]. Але було б помилковим пояснювати всі випадки HBsAg-негативного гепатиту мутаціями S-гена.

«Відсутність» HBsAg у хворих на ХГВ зумовлена багатьма причинами, зокрема, утворенням імунних комплексів або інтеркурентцією вірусів. Та найчастіше низький рівень продукції або відсутність HBsAg пояснюють мутаціями S-гена.

У клінічній практиці висновки про мутації S-гена роблять на підставі «відсутності» HBsAg у хворих з реплікацією HBV DNA. На можливість такої мутації вказує також одночасна наявність у крові хворого HBsAg та HBsAb. Так, у 89% пацієнтів, що мали одночасно HBsAg та антитіла до нього, виявлено варіанти по “a”-епітопу або змішану форму інфекції (дикий тип вірусу та мутант) [19].

Вивчення основних типів pre-S делеційних мутантів (140 взірців сироватки крові і 18 тканин печінки хворих на ХГВ) встановило, що делеційна послідовність ділянки печінкового мутанту HBV відповідає HLA епітопам Т- і В-клітин. Це створює певну перевагу, через можливість вибіркової проліферації гепатоцитів з pre-S2 мутантом. Такі мутанти частіше виявлялись у хворих із низьким вмістом або відсутністю HBV DNA [16].

За даними літератури, у різних регіонах escape-мутанти виявляють у

5–22% інфікованих HBV [20, 21], серед HBsAg-негативних хворих на ХГВ – у 50% обстежених [22].

Хворі з “німим” варіантом HBV-інфекції стають джерелом інфекції при гемотрансфузіях і трансплантації печінки [23, 24]. Саме тому, в останні роки більше уваги стали приділяти іншим маркерам, зокрема HBcAb. Так, у Венесуелі при дослідженні 258 взірців крові, позитивних на anti-HBc (при відсутності HBsAg), у 11 виявлено HBV DNA (4,3%). Переважно це спостерігалось у взірцях крові з високими титрами HBcAb. Філогенетичний аналіз послідовностей ділянок геному HBV показав, що частина HBsAg-негативних взірців крові з DNA HBV мала змішану інфекцію (одночасно диким та мутантним штамами) або був присутній рекомбінантний варіант вірусу [25]. Через наявність HBsAg-негативного гепатиту пропонується обстежувати донорів крові на інші маркери інфекції – anti-HBc та anti-HBs, особливо підозрілим вважається наявність ізольованих anti-HBc.

У наших дослідженнях у хворих, що мали anti-HBc (за відсутності HBsAg), реплікація була виявлена у 6,92% обстежених [26]. За даними літератури, цей показник може сягати 10% і навіть більше.

Комерційні тест-системи можуть відрізнитися за здатністю виявляти HBsAg з точковими мутаціями “а”-детермінанти, тому використання панелі діагностичних тест-систем підвищує ефективність дослідження [27].

Суперечливі результати при дослідженні одного взірця кількома тест-системами часто зумовлено мо-

дифікацією антигена. Через це деякі дослідники, вивчаючи мутації S-гена, попередньо підшукують досліджувальні взірці, що реагують лише з деякими діагностичними сироватками з панелі.

Мутації Core-гена. Питання про мутаційні зміни у pre-core та core регіоні гена HBV вперше постало у зв'язку з відсутністю HBeAg у хворих із реплікацією HBV DNA. Сьогодні встановлено, що відбувається поступове заміщення «дикого» штаму вірусу гепатиту В штамом, що позначається як мутантний за «Pre-Core HBV DNA».

Питання, що стосуються pre-core/core мутацій, крім теоретичного, набуло й прикладного значення: розглядається вплив мутацій на клінічні особливості гострого та хронічного гепатиту В, вивчаються деталі імунопатогенезу, HBeAg-негативність враховується при виборі алгоритму лікування ХГВ [28].

До припинення синтезу HBeAg можуть призводити зміни на етапі транскрипції (мутації в core-промоторі) та на стадії трансляції.

Найчастішою мутацією є заміна гуанінової (G) основи на аденін (A) у положенні 1896. Із заміною G на A утворюється трансляційний стоп-кодон (TAG) – припиняється експресія pre-C/C протеїну, що є попередником синтезу HBeAg. У цьому випадку припинення синтезу HBeAg відбувається на рівні трансляції. Важливо, що ця мутація не впливає на будову капсиду і не порушує реплікацію [29]. Більше того, через втрату найімуногеннішого e-антигену починає формуватися толерантність до HBV, зменшується

імунний апоптоз і, відповідно, сповільнюється кліренс HBV. За таких умов мутант отримує перевагу над диким штамом, відбувається його відбір та закріплення модифікації [30].

Мутанти pre-core/C-гена зустрічаються повсюдно, хоча і з різною частотою. У клінічних дослідженнях уявлення про поширеність таких мутацій, зазвичай, роблять на підставі вивчення частоти HBeAg-негативних форм ХГВ. В огляді літератури з цього питання (проаналізовано 50 літературних джерел) показано, що поширеність е-негативного ХГВ у середземноморському регіоні становить 33%, на Далекому Сході – 15% та 14% – у Північній Європі та США [30]. Хоча не всі випадки HBeAg-негативності зумовлені саме pre-core мутацією, все ж варіант з pre-core модифікацією виявлений в середньому у 60% таких хворих. У регіонах, де домінує генотип D, цей показник наближається до 100%: в абсолютній більшості хворих із сероконверсією на HBeAb виявляють мутації pre-core та core-ділянки.

У генотипів ні-А залишок G в положенні 1896 в нормі утворює пару з T (U) в 1856 положенні та з C в A генотипі. Із заміною G на A в позиції 1896 утворюється нестабільна пара A–C у цій позиції. Натомість у ні-А генотипах ця мутація сприяє утворенню Уотсон-Криківської пари T(U)–A, що стабілізує вторинну структуру і сприяє реплікації [31]. Саме тому у регіонах, де домінує A генотип HBV, е-негативність реєструється значно рідше, часто пов'язана з іншими перетвореннями геному; серед хворих з HBeAg-негативним гепатитом переважає

генотип D вірусу [32].

Генотип A поширений у країнах Західної Європи, Центральної Африки, Східної Америки, а D – у регіоні Середземномор'я. Розподіл генотипів HBV у країнах Східної Європи, зокрема в країнах СНД, вивчено ще недостатньо. Проте, з'явилися повідомлення, що у Росії переважає генотип D, частка якого серед інших генотипів HBV – понад 90% [33]. В Україні, за даними Т.І. Лядової, як і у Росії, домінує генотип D вірусу [34]. При обстеженні 166 хворих його частка становила 89,4% (генотип A виявлено лише у 5,9% хворих).

Особливості генотипної структури HBV в Україні вказують на можливу поширеність HBeAg-негативного ХГВ. І дійсно, сьогодні відомо, що HBeAg-негативний ХГВ не обмежений регіоном Середземномор'я, у якому вперше був виявлений. За нашими даними [26], у Західних областях України більше, ніж у третини хворих на ХГВ, реплікація HBV DNA відбувається при відсутності її серологічного маркера – HBeAg. Так, при обстеженні 72 хворих на ХГВ HBeAg вдалося виявити лише у 20 з них (27,8%); у 52 пацієнтів HBeAg не було (72,2%). Із цієї кількості HBeAg-негативних хворих у 24 (46,2%) виявлено HBV DNA, тобто встановлено реплікативну форму ХГВ. У загальній кількості обстежених пацієнтів (72 хворих) цей показник становить 33,3% (рис.1), тобто у третини хворих на ХГВ встановлена реплікація HBV DNA за відсутності її серологічного маркера.

Частіше така форма інфекційного процесу зустрічається у хворих на цироз печінки (табл.2).

Переважання HBeAg-негативної форми реплікації у хворих на цироз печінки, ймовірно, вказує на більшу небезпеку цієї форми інфекційного процесу.

Більшість дослідників констатують зростання кількості HBeAg-негативного ХГВ зі збереженням реплікації HBV DNA. На міжнародній конференції «Нові напрямки у гепатології» у Мінську 1–2 лютого 2008 р. М. Rizzetto навів дані, що демонструють швидке й істотне збільшення питомої ваги HBeAg-негативного ХГВ в Італії (рис. 2). Аналогічна тенденція спостерігається у більшості країн Європи.

Найімовірнішою причиною цього явища може бути все ширше застосу-

вання противірусної терапії.

Проблема мутації Core-гена HBV, що призводить до якісно іншої форми ХГВ, належить до найактуальніших проблем гепатології.

Мутації гена полімерази (Р) найчастіше зумовлені заміною метіоніну на валін або ізолейцин у 195–196 кодонах. Вони часто пов'язані з противірусною терапією аналогами нуклеозидів – в першу чергу ламівудином. Ламівудин блокує зворотну транскрипцію і таким чином пригнічує реплікацію HBV DNA, та тривала терапія ламівудином призводить до мутацій, руйнуючих локус YMDD (тирозин, метіонін, аспартат, аспартат) гена полімерази. Наслідком цьо-

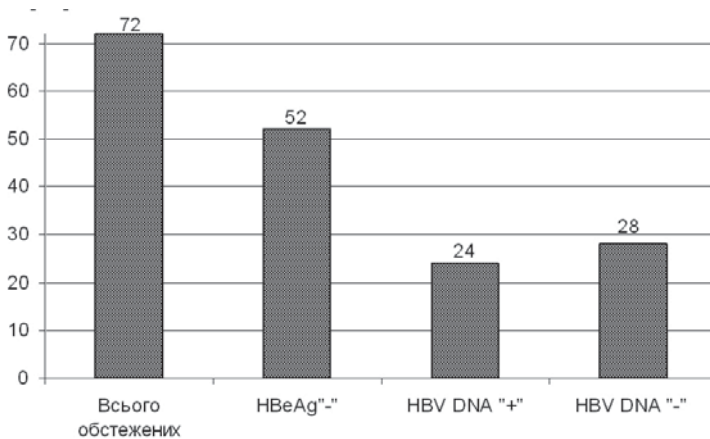


Рис.1. Виявлення HBV DNA у HBeAg-негативних хворих на ХГВ.

Таблиця 2.

Частота HBeAg-негативної HBV DNA-позитивної форми інфекційного процесу у хворих на HBsAg-позитивний цироз печінки і ХГВ

	Всього хворих	Серед них (%)	
		HBeAg "-" HBV DNA "+"	HBeAg "+" HBV DNA "+"
ЦП	58	55,2	20,7
ХГВ	72	33,3	27,8
p		0,01	0,37

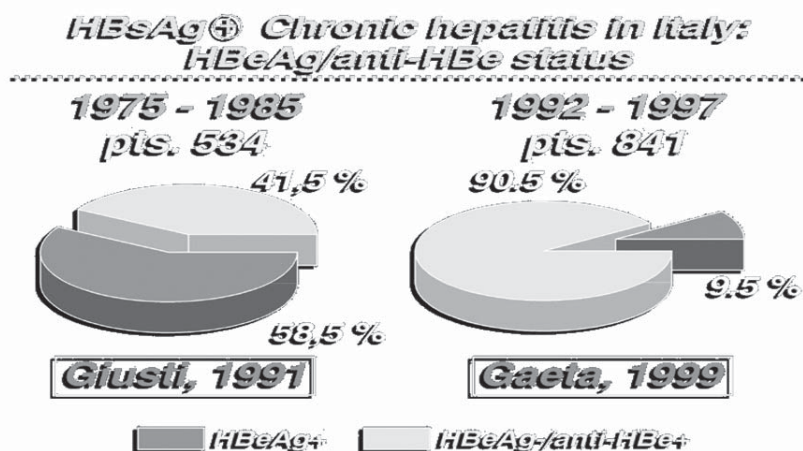


Рисунок 2. Динаміка частоти HBeAg-негативного ХГВ в Італії.

го є формування резистентності до ламівудину [35, 36]. На 41 щорічному засіданні Європейської асоціації з вивчення печінки (Відень, 2006) наводились дані, згідно яких 70% хворих на четвертий рік лікування стають нечутливими до ламівудину. Саме тому протягом терапії хронічного гепатиту ламівудином доцільно проводити мо-

ніторинг YMDD-мутації. Для цього застосовується алейспецифічна полімеразна ланцюгова реакція. Подібні мутації можуть виникати і у випадку лікування фамцикловіром, однак, явище це є менш поширеним. Віруси, резистентні до ламівудину та фамцикловіру, зберігають чутливість до ряду інших нуклеозидних аналогів.

Література

1. Mimms L. Hepatitis B virus escape mutants: "pushing the envelope" of chronic hepatitis B virus infection // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 21. – P. 884–887.
2. Буеверов А.О. Мутации вируса гепатита В, их клиническое значение // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2003. – № 4. – С. 7–12.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. – М.: Геотар Медицина, 1999. – 859 с.
4. Brunetto M.R., Rodriguez U.A., Bonino F. Hepatitis B virus mutants // *Intervirolgy*. – 1999. – Vol. 42. – P. 69–80.
5. Chuang W.L., Omata M., Ehata T. et al. Concentrating missense mutations in core gene of hepatitis B virus. Evidence for adaptive mutation in chronic hepatitis B virus infection // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – Vol. 38. – P. 594–600.
6. Feitelson M., Lega L., Guo J. et al. Pathogenesis of posttransfusion viral hepatitis in children with α -thalassemia // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 19. – P. 558–568.
7. Carman W.F., Zanetti A.R., Karayiannis P. et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus // *Lancet*. – 1990. – Vol. 336. – P. 325–329. Abstract.
8. Chen W.N., Oon C.J., Koh S. Horizontal of a human hepatitis B virus surface antigen mutant // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38. – P. 938–939.

9. Ngui S.L., O'Connell S., Eglin R.P. et al. Low detection rate and material provenance of hepatitis B virus S gene mutants in cases of failed postnatal immunoprophylaxis in England and Wales // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 176. – P. 1360–1365.
10. Oon C.J., Chen W.N. Current aspects of hepatitis B surface antigen mutants in Singapore // J. Viral. Hepat. – 1998. – Vol. 5, Suppl. 2. – S. 17–23.
11. Kreutz C. Molecular, immunological and clinical properties of mutated hepatitis B viruses // J. Cell. Mol. Med. – 2002. – Vol. 6, № 1. – P. 113–143.
12. Ikeda K., Arase Y., Kobayashi M. et al. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention // Intervirology. – 2005. – Vol. 48, № 1. – P. 29–38.
13. Protzer Knolle U., Naumann U., Bartenschlager R. et al. Hepatitis B virus with antigenically altered hepatitis B surface antigen is selected by high-dose hepatitis B immune globulin after liver transplantation // Hepatology. – 1998. – Vol. 27. – P. 254–267.
14. Уланова Т.И., Yokosawa J., Пузырев В.Ф. и др. Влияние гетерогенности аминокислотной последовательности детерминанты а на антигенные свойства HBsAg вируса гепатита В // Вопросы вирусологии. – 2007. – №3. – С. 13–15.
15. Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. (Эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ. МЗ. РФ, 2003. – С.384.
16. Davis G.L. Hepatitis B: diagnosis and treatment // South Med. J. – 1997. – Vol. 90. – P. 866–870.
17. Абдурахманов Д.Т. Клиническое значение и трудности диагностики латентной HBV инфекции // Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы: Информ. бюл. – 2002. – № 1. – С. 11–16.
18. Ильина Е.Н., Говорун В.М., Иваников И.О. Некоторые аспекты лабораторной диагностики вирусных гепатитов В и С // Тер. архив. – 2003. – № 4. – С. 84–86.
19. Mesenas S.J., Chow W.C., Zhao Y. et al. Wild-type and 'a' epitope variants in chronic hepatitis B virus carriers positive for hepatitis B surface antigen and antibody // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 148–152.
20. Hsu H.Y., Chang M.H., Liaw S.H. et al. Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – P. 1312–1317.
21. Oon C.J., Chen W.N., Zhao Y. et al. Detection of hepatitis B surface antigen mutants and their integration in human hepatocellular carcinoma // Cancer Lett. – 1999. – Vol. 136. – P. 95–99.
22. Carman W.F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus // J. Viral. Hepatitis. – 1997. – Vol. 4, Suppl 1. – P. 11–20.
23. Chazouilleres O., Mamish D., Kim M. et al. "Occult" hepatitis B virus as a source of infection in liver transplant recipients // Lancet. – 1994. – Vol. 343. – P. 142–146.
24. Uemoto S., Sugiyama K., Marusawa H. et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants // Transplantation. – 1998. – Vol. 65. – P. 494–499.
25. Gutierrez C., Devesa M., Loureiro C.L. et al. Molecular and serological evaluation of surface antigen negative hepatitis B virus infection in blood donors from Venezuela // J. Med. Virol. – 2004. – Vol. 73, № 2. – P. 200–207.
26. Герасун Б.А., Ворожбит О.Б., Герасун О.Б., Бірка Ю.І., Тичка І.Б., Русин О.І. Гепатити В та С у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 2. – С. 24–27
27. Герасун О.Б. Актуальні аспекти специфічної діагностики хронічного гепатиту В // Практична медицина. – 2004. – № 1. – С. 63–66.
28. Корчинский Н.Ч., Король З.Р. Мутантные штаммы вируса гепатита В и их клиническое значение // Сучасні інфекції. – 2006. – № 1–2. – С. 36–38.
29. Ogata N., Miller R.H., Ishak K.G., Purcell R.H. The complete nucleotide sequence of a pre-core mutant of hepatitis B virus implicated in fulminant hepatitis and its biological characterization in

chimpanzees // *Virology*. – 1993. – Vol. 194. – P. 263–276.

30. Funk M.L., Rosenberg D.M., Lok A.S. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants // *J. Viral. Hepat.* – 2002. – Vol. 9, № 1. – P. 52–61.

31. Kramvis A., Bukofzer S., Kew MC, Song E. Nucleic acid sequence analysis of the precore region of the hepatitis B virus from sera of southern African black adult carriers of the virus // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 25. – P. 235–240.

32. Grandjacques C., Pradat Kramvis A., Bukofzer S., Kew MC, Song E. Nucleic acid sequence analysis of the precore region of the hepatitis B virus from sera of southern African black adult carriers of the virus // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 25. – P. 235–240.

33. Мукомолов С.Л., Калинина О.В. Молекулярная эпидемиология вирусных гепатитов // *Мир вирусн. гепатитов*. – 2003. – № 11. – С. 2–7.

34. Лядова Т.І. Клініко-генетичні дослідження та роль цитокінової регуляторної мережі в патогенезі гострого вірусного гепатиту В: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України. – К., 2004. – 24 с.

35. Liaw Y.F., Chien R.N., Yeh C.T. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations // *Antivir Ther.* – 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 257–262.

36. Yeh C.T., Chien R.N., Chu C.M.; Liaw Y.F. Clearance of the original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistant mutants during prolonged lamivudine therapy // *Hepatol.* – 2000. – Vol. 31, № 6. – P. 1318–1326.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

УДК 159.9:61.616.3

ДЕПРЕСІЯ ЯК УСКЛАДНЕННЯ ІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

О.Б. Ворожбит

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: депресія, хронічний вірусний гепатит, інтерферонотерапія.

Депрессия как осложнение интерферонотерапии у больных хроническими вирусными гепатитами

О.Б. Ворожбыт

В статье рассматривается клиника, диагностика и лечение депрессии, возникающей как осложнение интерферонотерапии больных хроническими вирусными гепатитами.

Ключевые слова: депрессия, хронический вирусный гепатит, интерферонотерапия.

Depression as complication of interferonotherapy at patients with chronic viral hepatitis

O.B.Vorozhbyt

In the article a clinic, diagnostics and treatment of depression, is examined arising up as complication of interferonotherapy of patients with chronic viral hepatitis.

Keywords: depression, chronic viral hepatitis, interferon treatment.

Хронічні вірусні гепатити є однією з найактуальніших проблем медицини. Для їх лікування застосовують комбіновану інтерферонотерапію, яка є визнаним „золотим стандартом” терапії. Таке лікування часто супроводжується численними негативними проявами, які ускладнюють та обмежують терапевтичні можливості. Особливо небезпечним побічним ефектом ІФН-терапії є депресія, яка не тільки впливає на ступінь прихильності хво-

рих до лікування, його повноцінність та завершеність, але часто взагалі унеможливорює його проведення [1,2].

Депресія в загальноприйнятому розумінні – психічний стан, що характеризується постійним зниженням настрою, інтелектуальною (брадіфренія) і моторною (брадікінезія) загальмованістю, порушенням сну і специфічними вегетативними розладами: сповільнення пульсу, зниження АТ, ослаблення кишкової перисталь-

тики, сухість шкіри, зміна апетиту і маси тіла (табл. 1). Характерним є відчуття низької самоповаги, провини, докорів сумління, припинення взаємин з іншими людьми. Депресія коливається від нормального відчуття смутку через дистимічний розлад до значного депресивного розладу

[3]. За даними ВООЗ, у світі понад 110 млн. осіб (3-6% популяції) мають депресивні розлади, а серед хворих із хронічними соматичними захворюваннями їх кількість складає 9,4%. Отже, депресія, що виникає в ході інтерферонотерапії хронічних вірусних гепатитів, зокрема хронічного гепа-

Симптоматика депресії за МКХ-10 (F32)

Таблиця 1.

Основні симптоми:	Додаткові симптоми:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Знижений, пригнічений настрій (не залежно від ситуації, який триває не менше 2 тижнів)*; 2. Зниження або втрата інтересів і здатності відчувати задоволення; 3. Зниження енергії і підвищення втомлюваності. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Знижена самооцінка і відчуття непевненості в собі; 2. Ідеї вини і самоприпинення; 3. Думки про смерть або самовбивство, які повторюються; суїцидальні дії; 4. Зниження концентрації уваги, нездатність зосередитися; 5. Порушення психомоторної активності з ажитацією або загальмованістю (суб'єктивно або об'єктивно); 6. Порушення сну любого типу; 7. Порушення апетиту зі зміною маси тіла.

* - 7 днів при ПВТ (Raison Ch et al, 2005)

титу С (ХГС), є однією із найважливіших клінічних проблем протівірусної терапії (ПВТ), оскільки визначає ступінь прихильності хворих до лікування, його повноцінність і завершеність [1,2].

Депресії – сукупність гетерогенних станів, які діляться на дві основні групи. Перша – ендogenous депресії неясної етіології, що характеризуються порушенням нейротрансмітерного обміну. Друга група – реактивні депресії, які є природною емоціональною відповіддю на життєві випробування. На відміну від епізодів зниження настрою, що швидко минають, депресії тривають, як правило, понад два тижні. Існує також проміжна група депресій, етіологія яких пов'язана з

інтоксикаційним чинником: алкогольним, опіатним, медикаментозним (метілдофа, леводопа, резерпін, глюкокортикостероїдні гормони, нейролептики та ін.) [4,5].

Депресію, що виникає у хворих під час проведення інтерферонотерапії хронічних вірусних гепатитів, швидше за все, слід було б віднести до категорії проміжних (медикаментозних). Проте, у хворих на ПВТ вона часто має різнофакторний характер, оскільки власне інтерфероніндукована депресія нашаровується на цілий ряд стресових станів та депресивних епізодів, які існували ще до початку лікування. Наприклад, позитивні тести на маркери ХГС для більшої частини пацієнтів є сильним

стресом, що є додатковим реактивним компонентом зниження настрою. Порушення функції щитоподібної залози, яке часто зустрічається при ХГС, також може супроводжуватися депресивною симптоматикою [5]. Окрім того, серед кандидатів на ПБТ ХГС високий відсоток становлять особи з алкогольною і наркотичною залежністю в стані ремісії з клінічними ознаками депресії. У багатьох з них власне депресія і була тим преморбідним фоном, який викликав зловживання психоактивними речовинами [6].

Навіть, якщо хворий не знає, що він інфікований HCV, то сам стан інфікованості, що супроводжується активацією інтерферонового механізму та цитокінової системи, є чинником ризику розвитку депресії. Одна із гіпотез виникнення ендогенної депресії, разом з гіперактивністю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової і симпатико-адреналової систем, припускає наявність імунного пригнічення активності серотонінергічної системи [7]. Зокрема, імунні механізми також обговорюються при депресіях, що виникають на тлі дифузних уражень сполучної тканини [5]. У результаті наведених вище причин 24% хворих ХГС мають ознаки депресії ще до початку ПБТ [8], що на 50% більше, ніж в популяції [9].

Патогенез інтерферонової депресії. У 33-37% хворих ХГС у відповідь на терапію інтерфероном- α (ІФН- α) і рибавірином розвивається депресія [10-12]. Спеціально проведене дослідження показало, що механізм депресії, яка спричинена ІФН- α , перш за

все, полягає у конкурентному метаболізмі незамінної амінокислоти триптофану індоламін-2,3-діоксигеназою і триптофан-діоксигеназою в хінолінові кислоти. Підвищення активності цих ферментів потенціюється екзогенним ІФН- α . При цьому поступово виникає дефіцит триптофану та гідрокситриптофану — попередника нейромедіатора серотоніну, що відповідає за стан настрою. Подальше виснаження серотонінової системи в лімбічних структурах головного мозку призводить до розвитку медикamentозної депресії, тривожності, порушення пам'яті й уваги [13].

Розробка пегельованих ІФН- α не вплинула на частоту медикamentозної депресії, що підтверджується прямим порівнянням ефектів двох форм ІФН- α [14]. Проте, приєднання рибавіріну до ІФН терапії сприяє хоч і незначному, але збільшенню частоти виникнення депресії [15]. Припускається, що це пов'язано зі здатністю рибавіріну індукувати анемію, яка також відноситься до чинників розвитку депресії, в цілому, та інтерферонової, зокрема [16].

Чинники ризику інтерферон-індукованої депресії. Важливе значення має встановлення факторів ризику інтерферон-індукованої депресії. На відміну від ендогенної депресії, індукована ІФН- α депресія не має таких предикторів як літній вік і жіноча стать [15]. Депресія найчастіше виникає після 4-х тижнів ПБТ, досягаючи максимуму на 12 тижні [17]. Ці часові інтервали вказують на патогенетичний зв'язок побічної дії препаратів ІФН- α з індукцією проти-

вірусного імунітету. Саме у ці терміни очікується рання вірусологічна відповідь і остаточно вирішується питання про те, чи відповідає хворий на ПБТ або чи він резистентний до лікування [18]. Наявність у пацієнта HCV 2 або 3 генотипу, підвищує ефективність ПБТ, але одночасно є чинником ризику інтерференової депресії [19]. Ймовірно, це зумовлено властивою їм здатністю до більшої індукції імунної системи із підвищенням витрат триптофану ще до початку ПБТ (у порівнянні з 1 генотипом HCV) [20].

Враховуючи особливості патогенезу депресії, не можна виключити прямого зв'язку між частотою ІФН-депресії та ефективністю лікування [21-25] (табл. 2). Як видно з наведених даних в таблиці 2, схема лікування (Пег-ІФН-α 2b + рибавірин), що є ефективнішою (49% стійкої вірусологічної відповіді), найчастіше призводить до розвитку депресії.

Вважається, що це залежить від здатності різних препаратів ІФН-α до проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ).

Таблиця 2.

Зіставлення частоти депресії з ефективністю противірусної терапії

Препарати	Частота депресії, %	Стійка вірусологічна відповідь у хворих на ХГС, %
Пег-ІФН-α 2b + рибавірин	30	49
Пег-ІФН-α 2a + рибавірин	21	36
Лейкоцитарний інтерферон-α + рибавірин	13	34,5-42

Існує думка, що стандартний екзогенний ІФН-α не здатний подолати ГЕБ [26]. Особливо це стосується його крупніших молекулярних пегельованих форм (Пег-ІФН-α). До центральної нервової системи проникають не ІФН, а активовані цитокини, які і запускають механізм виснаження серотоніну. Прискорений метаболізм триптофану індоламін-2,3-діоксигеназою відбувається при активації ІФН-α CD4+-ліфоцитів [26].

Ймовірно, частота розвитку інтерферон-індукованої депресії безпосередньо залежить від здатності різних препаратів ІФН-α до індукції противірусного імунітету. На ці ефекти впли-

ває структура білка ІФН-α.

Порівняльні дослідження ПЕГ-ІФН-α 2b і Пег-ІФН-α 2a показали, що у препарату з меншою молекулярною масою (Пег-Інtron) вища противірусна і антипроліферативна активність, порівняно із препаратом з більшою молекулярною масою (Пегасіс) [27,28].

Генетичний поліморфізм серотонінової і дофамінової нейромедіаторних систем (зокрема, S-алель гена транспортера серотоніну) розглядається як чинник розвитку ендогенної і інтерферон-індукованої депресії [29,30]. Алельний поліморфізм цих нейромедіаторних систем впливає на формування залежності від психоактивних речовин.

Хворі на алкоголізм, наркоманію та особи з тютюновою залежністю становлять групу ризику розвитку депресії в час інтерферонотерапії [31,32]. На ступінь ризику впливають такі фактори як доза препарату, тривалість терапії, наявність анемії та дисфункції щитоподібної залози. Важливе значення має відсутність соціальної підтримки [5,16]. Можна виділити наступні фактори ризику розвитку інтерфероніндукованої депресії:

- 2 та 3 генотип HCV.
- Молекулярна маса інтерферону.
- Доза інтерферону.
- Тривалість терапії.
- Комбінована терапія.
- Алкогольна, наркотична, ніотинова залежність.
- Анемія.
- Дисфункція щитоподібної залози.
- Відсутність соціальної підтримки.

Невчасно розпізнана або несвоєчасно лікована депресія викликає загрозову для життя психіатричну патологію [1,2]. До того, ж вона є головною причиною зменшення дози або навіть повного припинення терапії ІФН-α.

Для скринінгу депресії до початку і в процесі ПВТ доцільне використання загальноприйнятих в психіатрії анкет самооцінки тяжкості депресії. Найзручнішою для хворих і легкою для інтерпретації лікарем є шкала самооцінки депресії Цунга (1965 р.) [33]. Вона не поступається за діагностичною ефективністю іншим відомим шкалам самооцінки — опитувальникові депресії Бека (BB1) і шкали депресії Центру епідеміологічних досліджень (CES-D) [34], але краще відображає динаміку депресивних симптомів [35] (рис.1).

Рисунок 1. Алгоритм виявлення та ведення хворих з депресією при ІФН-терапії
(За Огурцовим П.П.)



Депресія слабого ступеня не є протипоказом для початку та проведення повного курсу ПВТ ІФН-а. Якщо легка депресія виникає під час лікування, то вона не потребує корекції дози. В обох цих випадках призначається антидепресивна терапія і проводиться моніторинг ступеня важкості депресії за допомогою одної з загальноприйнятих шкал (наприклад, Цунга). В даній ситуації бажано, щоб візити хворого до лікаря відбувалися щотижня. Можливо також чергувати візити до лікаря з телефонними контактами. Однак, більшість авторів вважають, що у разі наявності ознак депресії огляд хворого необхідно проводити щотижня [2,36,37,38].

Наявність депресії середньої та тяжкої форми є прямим протипоказом для початку ПВТ. У такому випадку обов'язковою є консультація психіатра. Питання про призначення ПВТ може постати лише після того, як ступінь депресії вдасться зменшити до слабого, а ще краще – якщо зменшення спектру та вираженості її симптомів стане нижчим за діагностичний поріг (сума балів по шкалі Цунга < 50) [16].

Якщо на фоні ПВТ виникає неконтрольована депресія середнього ступеня важкості, то дозу інтерферону необхідно зменшити вдвічі; у випадку тяжкої депресії ПВТ припиняється (табл. 3) [38].

Таблиця 3.

Ведення хворих що перебувають на комбінованій терапії ІФН + рибавірин у випадку виникнення у них депресії (за Wayne P, Healey K, 2005)

Важкість депресії по МКБ-10	Зміна дози	Моніторинг депресії, візити пацієнта
Легка	Не проводиться	Один раз на тиждень або по телефону + антидепресант
Середня	Зниження дози ІФН на 50%	Один раз на тиждень + антидепресант
Важка	Відміна ПВТ	Негайна психіатрична допомога

Для того, щоб прийняти правильне рішення про корекцію дози або припинення ІФН ПВТ, необхідно використовувати не тільки скринінгові (шкала Цунга), але й

діагностичні критерії депресії та ступеня її важкості, згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (табл. 4) [39]. Обов'язковою є консультація психіатра.

Таблиця 4.

Критерії тяжкості депресії за МКХ-10 (F32)

Ступінь тяжкості	Шифр МКХ	Симптоми депресії
Легка	F32.0	Наявність не менше 2 основних і додаткових симптомів до загальної кількості не менше 4.
Помірна (середня)	F32.1	Наявність не менше 2 основних і додаткових симптомів до загальної кількості не менше 6. Утруднена звична діяльність.
Тяжка – без психотичних симптомів	F32.2	Поєднання всіх 3 основних і додаткових симптомів до загальної кількості не менше 8. Суїцидальні думки і спроби. Часткове або повне припинення звичної діяльності.
Тяжка з психотичними симптомами	F32.3	Критерії F32.2 + галюцинації, марення, психомоторна загальмованість, ступор, голодування, зневоднення (ознаки шизофренії відсутні)

Зважаючи на діагностичні труднощі та використання лише клінічних критеріїв, особливу актуальність набуває запровадження ефективних методів скринінгової діагностики депресій – використання експериментально-психологічних шкал.

У разі немедикаментозної депресії для встановлення діагнозу необхідно, щоб симптоми тривали не менше ніж два тижні [5]. Для діагностики депресії, викликані інтерфероном, тобто, коли депресогенний фактор є відомим, можна враховувати коротший термін (від 7 днів) і меншу кількість симптомів (від 2) [16].

Це пов'язано з тим, що медикаментозне зниження настрою може прогресувати достатньо швидко, а дія антидепресантів, як правило виникає відтерміновано – через 1–2 тижні. За таких умов лікар не має можливості зайняти очікувальну тактику, а тому рішення щодо призначення антиде-

пресантної терапії повинно бути прийнято якнайшвидше.

При потребі повторної ПБТ хворому, в якого під час першого курсу терапії були прояви депресії, одночасно з призначенням ІФН проводять превентивну антидепресантну терапію.

ТЕРАПЕВТИЧНА ТАКТИКА ПРИ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДАХ

Основним завданням лікування депресивних розладів є:

- зменшення і подальша повна редукція депресивної симптоматики;
- відновлення соціально-психологічних і виробничих функцій хворого;
- зведення до мінімуму ризику ймовірного загострення і повторного нападу хвороби.

Для виконання наведених завдань у терапії депресивних розладів використовують два основні напрям-

ки: психофармакологічний та психотерапевтичний.

Психофармакологічний напрямок представлений специфічною групою препаратів психотропної дії – антидепресантами. Коротко перелічимо основні сучасні антидепресанти, а також їх побічну дію та застереження до застосування.

– Тетрациклічні (НаССА) - аграулоцитоз, анемія, седація.

– Селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (СІЗЗС) – нудота, діарея, головний біль, порушення сну, сексуальні розлади.

- Інгібітори зворотнього захоплення серотоніну і норадреналіну (ІЗЗСН) – гіпертензія.

Вибір препаратів для антидепресивної терапії визначається значною мірою патогенетичним механізмом інтерферон-індукованої депресії – порушенням серотоніново-

го обміну. У зв'язку з цим, найбільш патогенетично обгрунтованим є призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну [9,13,14,16,17,38,40]. Препарати цієї групи значно менш токсичні (у тому числі і при передозуванні), ніж трициклічні антидепресанти. Як потенційні інгібітори системи цитохромів, вони можуть впливати на метаболізм інших ліків. Загальні побічні ефекти цієї групи препаратів включають: головний біль, порушення дефекації, сексуальні розлади, тремор, пітливість, тривожність, безсоння, збільшення маси тіла. СІЗЗС високо ефективні відносно таких специфічних для депресії симптомів як зниження настрою та когнітивні розлади.

Вирішальним моментом у виборі антидепресанту є домінуючий синдром при ІФН-депресії у даного хворого.

Таблиця 5.

Домінуючі при ІФН-депресії синдроми та рекомендовані при них антидепресанти

Домінуючий синдром при ІФН-депресії	Антидепресант
Специфічні для депресії симптоми (зниження настрою, тривожність, когнітивні розлади)	ІЗЗС: циталопрам, флувоксамин, флуоксетин, сертралін, пароксетин
Нейровегетативні симптоми (слабкість, анорексія, болі, психомоторна загальмованість)	ІЗЗСН: венлафаксин, дулоксетин, бупропіон
Безсоння	НаССА: міансерин, міртазапін

Психотерапевтичне лікування передбачає наступні моменти:

- Контакт з лікарем;
- Підтримка родичів;
- Режим;
- Харчування;

- Контакт з хворими після ПВТ з стійкою вірусологічною відповіддю;
- Ведення щоденника;
- Інформаційна підтримка.

Варто наголосити, що ідеального антидепресанту, позбавленого будь-

яких побічних ефектів, не існує. Тому депресія, що розвивається в ході ПВТ, може корегуватися не тільки за допомогою антидепресантів. Контроль за депресією можна здійснювати, в тому числі, тимчасовим зниженням дози рибавіріну (у випадку наявності в пацієнта анемії), корекцією функції щитоподібної залози при розвитку її дисфункції, за допомогою раціональної психотерапії при вираженому ситуативному компоненті (при виникаючих під час терапії життєвих труднощах, небажаних “косметичних” ефектах ПВТ, наприклад, при випаданні волосся, схудненні) [15,16, 41,42]. Хоча, на нашу думку, найдоцільнішим напрямком боротьби з депресією є розумне поєднання психофармакологічного та психотерапевтичного методів терапії.

Отже, підсумовуючи наведену інформацію, слід сказати, що визначення лікарем причин, факторів ризику та проявів інтерферон-індукованої депресії дозволяє якісно провести її ранню діагностику та адекватну корекцію, підвищити прихильність хворих до лікування, а в результаті отримати максимальну стійку вірусологічну відповідь.

Враховуючи, що лекція присвячена депресії, дуже хочеться закінчити її на оптимістичній ноті. Для цього наводимо наступну інформацію: за міжнародними даними, у 85% хворих із депресією на фоні ПВТ своєчасна діагностика та відповідна терапія роблять її контрольованою, а це дозволяє зберегти початкові дози протівірусних препаратів і вдало закінчити лікування [43,44,45].

Література

1. Janssen H.L., Brouwer J.T., Vander Mast R.C., Schalm S.W. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis // J. Hepatol. – 1994. – 21(2). – P. 241 – 243.
2. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Интерферон-индуцированная депрессия // Гепатологический форум. – 2006. – № 29. – С. 26–32.
3. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Под ред. Б.В. Петровского, А.В. Снежневского и др. – М., 1982, Т. 1.
4. Веттерберг Л. Психиатрия. Швеция. “Interword”, 1997, С.55-56.
5. Zimmerman M. Diagnosing DSM-IV psychiatric disorders in primary care settings. An interview guide for nonpsychiatrist physician // Psych. Products Press, 1994. – 102 p.
6. El-Serag H.B., Kunik M., Richardson P., Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection // Gastroenterology. – 2002. – 123 (2). – P. 476– 482.
7. Васюк Ю.А., Довженко Т.В. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания. – М., 2005. – 24 с.
8. Lee D.H., Jamal H., Regenstein F.G., Perrillo R.P. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center // Dig. Dis. Sci. – 1997. – 42 (1). – P. 186-191.
9. Gleason O.C., Yates W.R., Philipsen M.A. Major depressive disorder in hepatitis C: an open-label trial of escitalopram. Prim. Care Companion // J.Clin.Psychiatry. – 2005. – 7(5). – P. 225-230.
10. Hauser P., Khosla J., Aurora H. et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. // Mol. Psychiatry. – 2002. – №7. – P. 942-947.
11. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. // Lancet. – 2001. – 358(9286). – P. 958–965.

12. Otsubo T., Miyaoka H., Kamijima K. et al. Depression during interferon therapy in chronic hepatitis C patients—a prospective study//Seishin Shinkeigaku Zasshi.–1997.– 99 (3).– P. 101. –127.
13. Capuron L., Neumeister G., Musselman D.L. et al. Interferon-alpha induced change in tryptophan metabolism: Relationship to depression and paroxetine treatment // Biol. Psychiatry.– 2003.– 54.– P. 906-914.
14. Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C//Aliment. Pharmacol. Ther.– 2002.–16 (6).– P. 1091-1099.
15. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alpha-2a Plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection.//N. Engl. J. Med. – 2002. – 347(13). – P. 975-982.
16. Raison C.L., Demetreshvili M., Capuron L., Miller A.H. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management//CNS Drugs.– 2005.–19 (2).– P. 105-123.
17. Hauser P., Khosla J. et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder In patients with hepatitis C// Mol. Psychiatry.– 2002.– №7.– P. 942–947.
18. Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic Hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia // J. Hepatol.– 2006.–44 (1).– P. 97-103.
19. Castellvi P., Diez-Quevedo C., Miquel M. et al. Incidence and predictive factors of psychiatric disorders before and during treatment of Chronic hepatitis C with pegylated IFN-2a and ribavirin: prospective study// J. Hepatol.– 2006.– 44 (2). Suppl. 1, A. 569.
20. Hadlock K.G., Gish R., Rowe J. et al. Cross-reactivity and clinical Impact of the anti body response to hepatitis C virus second envelope Glycoprotein (E2) // J. Med. Virol.–2001.–65 (1).– P. 23–29.
21. Malaguarnera M., Laurino A., Di Fazio I. et al. Neuropsychiatric effects and type of IFN-alpha in chronic hepatitis C // J. Interferon Cytokine Res.–2001.– 21(5).– P. 273–278.
22. Barbaro G., Grisorio B., Fruttaldo L. et al. Good safety profile and efficacy of leucocyte interferon-alpha in combination with oral ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a multicentre, randomised, controlled study. Bio Drugs, 2003, 17(6), 433-439.
23. Scotto G. et al. Interferon-alpha (IFN alpha) daily dose versus IFN alpha plus ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C patients Infected by genotype 1b // Bio Drugs.– 2003.– 17.– P. 281-286.
24. Aspinall R., Pockros P. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. Aliment Pharmacol. Ther.– 2004.– 20(9).– P. 917-929.
25. Almasio P.L. Efficacy of Peg-IFN alpha-2b versus Peg-IFN alpha-2a+ribavirin regimens in treatment-naive chronic HCV patients: a cumulative meta-analysis of retrospective data from 6 clinic sites // Hepatology.– 2005.– 42 (4), Suppl. 1, 671 A.
26. Vignau J., Karila L., Costisella O., Canva V. Hepatite C, Interferon et depression: principales hypotheses physiopathologiques // Encephale. – 2005. – 31 (3). – P. 349–357.
27. Silva M. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic study To evaluate PegIntron vs. PEG-IFN alpha-2a // Hepatology.– P. 2004.–2041, Suppl. 1., A. 68.
28. Grace M.J., Lee S., Bradshaw S. et al. Site of pegylation and polyethyleneglycol molecule size attenuate interferon-alpha antiviral and Antiproliferative activities through the JAK/STAT signaling pathway // J. Biol. Chem.– 2005.– 280 (8).– P. 6327–6336.
29. Roiser J.P., Blackwell A.D., Cools R. et al. Serotonin transporter Polymorphism mediates vulnerability to loss of incentive motivation following acute tryptophan depletion // Neuropsychopharmacology.– 2006. – 30 (3). – P. 15–19.
30. Yang W., Wang Q., Kanes S J. et al. Altered RNA editing of serotonin 5-HT2C receptor induced by interferon: implications for depression Associated with cytokine therapy// Brain Res. Mol. Brain Res.– 2004. – 124 (1).–P. 70-78.

31. Marques F.Z., Hutz M. H., Bau C.H. Influence of these roton intrans Portergene on comorbid disorders among alcohol-dependent individuals // *Psychiatr. Genet.*–2006.– 16(3).– P. 125-131.
32. Dober S., Isler M., Meili D., Bruggmann P. Hepatitis C virus treatment in injecting drugusers: Frequency of contraindications and prognostic markers in participants of the swiss hepatitis C cohort study// *J. Hepatol.*–2006.– 44 (2), Suppl. 1, A.581.
33. Zung W.W. A self-rating depression scale // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1965.– 12.– P. 63-70.
34. Mulrow C.D., Williams J. W. Jr., Gerety M.B. et al. Case-finding Instruments for depression in primary care settings // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – 122 (12). – P. 913-921.
35. Tavakoli-Tabasi S., Rowan P., Abdul-Latif M. et al. Utility of a Depressions core to predict candidacy for hepatitis C virus therapy in veterans: aprospective longitudinal study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – 21(3). – P. 235-242.
36. Лучшие психологические тесты. А.Ф. Кудряшов (ред.). Петрозаводск: “Петроком” – 1992.– 318 с.
37. Hamilton M. Development of arating scale for primary depressive illness // *Br. J. Soc. Clin. Psychol.*–1967.– 6(4),– P. 278-296.
38. Wayne P.K., Healey K. Hepatitis C: anoverview with anemphasis on managing adverse events. In: *Hepatitis C management guide. The physicians’ desk reference.* 3 thed. Montvale, USA. – 2005. – P. 117-150.
39. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. WHO. 1992. М.: Медицина. – 1995. – Т.1 (часть 1). – С. 337-338.
40. Capuron L., Gumnick J. F., Musselman D.L. Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – 26 (5). – P. 643-652.
41. Психиатрия. Е. Шейдер (ред.) / Пер. с англ. под ред. к.м.н. Н.Н. Алипова. М.: Практика”.– 1998.– 485 с.
42. Dominique L., Musselman,, Dawid H. etal. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa // *N. Engl. J. Med.*–.344.– P. 961-966.
43. Orlent H., Vrolijk J.M., Veldt B.J., Schalm S.W. Hepatitis C 2002 guidelines: summary and annotations // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*. – 2002. – 239. – P. 105-110.
44. Guillem E., Lepine J. Does ad diction to antidepressant sexist? About a Case of one addiction to Tianeptine. *Encephale.* – 2003. – 29 (5). – P. 456-459.
45. Leterme L., Singlan Y. S., Auclair V. et al. Usage detourned tianeptine. Aproposde cinq ansde surconsommation. *Ann. Med. Interne (Paris).* – 2003. – 154(2). – S58-S63.

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ЖОВТЯНИЦЬ, ЗУМОВЛЕНИХ ПАТОЛОГІЧНОЮ ВАГІТНІСТЮ

А.В. Чорновіл,¹ Р.Ю. Грицко,¹ О.В. Кузьменко-Чорновіл²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

²Жіноча консультація 4-ї комунальної міської поліклініки м. Львова

Ключові слова: жировий гепатоз вагітних, холестатична жовтяниця вагітних, гестози, HELLP-синдром, вірусні гепатити.

Дифференциальная диагностика желтух, обусловленных патологической беременностью

А.В. Чорновил, Р.Ю. Грицко, О.В. Кузьменко-Чорновил

В статье рассматриваются желтухи, возникающие вследствие патологической беременности; приведено краткое описание этиологии, клиники, диагностики и лечения жирового гепатоза беременных, холестатического гепатоза беременных, особенностей поражения печени при гестозах и HELLP-синдроме; проанализированы особенности их дифференциальной диагностики с вирусным гепатитом.

Ключевые слова: жировой гепатоз беременных, холестатическая желтуха беременных, гестозы, HELLP-синдром, вирусные гепатиты.

Differential diagnostics of icteruses, induced pathological pregnancy

A.V. Chornovil, R.J. Hrytsko, O.V. Kuz'menko - Chornovil

Various kinds of jaundice appearing due to pathologic pregnancy are reviewed in the article. Short description of etiology clinic diagnostics and treatment of fatty hepatosis of pregnant women, cholestatic jaundice of pregnancy, hepatosis of pregnant women, peculiarities of liver lesions at gestosis as well as HELLP-syndrome are given. Peculiarities of differential diagnostics with viral hepatitis have been analysed

Keywords: fatty hepatosis, cholestatic jaundice of pregnancy, gestosis, HELLP-syndrome, viral hepatitis.

Жовтяниці, зумовлені патологічною вагітністю, є проявом жирового гепатозу вагітних (синдром Шихана), холестатичної жовтяниці вагітних, раннього та пізнього гестозу, HELLP-синдрому. У частині випадків розвитку жовтяниці у вагітних жінок сприяють

відносна нестача білка ("транспортна" гіпербілірубінемія) та порушення еритропоезу внаслідок дефіциту антианемічних факторів (шунтова гіпербілірубінемія). Загальні відомості про походження жовтяниць та особливості їх патогензу наведені у таблиці 1 [1].

Таблиця 1

Жовтяниці, зумовлені патологічною вагітністю

Форма патології вагітності, синдром, стан	Характер гіпербілірубінемії	Провідна причина жовтяниці	Патогенетичний механізм
Жировий гепатоз вагітних (синдром Шихана)	Змішана; з переважанням прямої фракції білірубину	Дрібно-краплинне ожиріння печінки	Множинне руйнування мітохондрій з порушенням жирового та вуглеводного обміну; метаболічні розлади у системі "мати-плід"
Холестатична жовтяниця вагітних	Холестатична; пряма	Недостатність гепатоцитної екскреції	Високий вміст прогестерону із посиленням синтезу холестерину сприяють зменшенню проникливості біліарної мембрани гепатоциту та згущенню жовчі; регургітація
Ранній гестоз (надмірне блювання вагітних жінок)	Змішана; незначна або помірна	Ураження гепатоцитів	Порушення нейрогуморальної регуляції жовчовиділення, білкове голодування і токсичний гемоліз
Пізній гестоз	Змішана; незначна або помірна	Ураження гепатоцитів	Недостатність захоплення і екскреції білірубину через ураження мембран, судинно-реологічні розлади, дисиміноване внутрішньосудинне фібриноутворення.
HELLP – синдром (гемоліз, гіперферментемія, тромбоцитопенія)	Гемолітична; непряма (може бути комбінована, але із значним переважанням непрямого білірубину)	Інтенсивний гемоліз еритроцитів	Глибокі метаболічні розлади, поліорганна функціональна недостатність, зумовлена забезпеченням потреб плоду; внутрішньосудинна коагуляція; аутоімунні процеси
Відносна нестача білка у вагітних	Шунтова; непряма	Порушення плазматичного транспорту білірубину	Підвищення вмісту білірубину через недостатність білірубіно-альбумінового комплексу
Стадія перебудови кровотворення плоду з ембріонального на нормобластне	Шунтова; непряма	Руйнування клітин еритропоетичного ряду	Неефективність еритропоезу внаслідок дефіциту антианемічних факторів, зокрема вітаміну B ₁₂ та фолієвої кислоти

Жировий гепатоз вагітних прогресуючого вірусного гепатиту В (син.: синдром Шихана, гостра жирова печінка вагітних) – рідкісна форма пізнього гестозу з бурхливим розвитком печінкової недостатності та нефропатією, що особливостями клінічної картини подібна до швидко

з тяжким перебігом та високою летальністю. Перший детальний опис хвороби зробив Sheehan (1940). Етіологія вивчена недостатньо; оскільки хвороба виникає лише у вагітних, то її пов'язують із

гормонально-метаболическими розладами у системі мати-плід.

Патогенез хвороби. Належить до хвороб групи системних мітохондріальних цитопатій [2], пов'язаний із ензимопатією, що призводить до глибоких порушень жирового обміну. Страждає також процес окислення вуглеводів та частини амінокислот. Разом із фосфорилуванням порушується синтез компонентів, необхідних для нормального функціонування органел. Порушенням циклу Кребса пояснюють гіпоглікемію та підвищення рівня аміаку в крові.

Глибокі ураження жирового обміну в плода пояснюють гетерозиготністю матері за геном, що контролює синтез дегідрогенази, необхідної для окислення жирних кислот.

Ушкодженню мітохондрій сприяють й інші фактори. Серед них інфекції, токсичний вплив деяких медикаментів (тетрациклін, ацедипрол, аналоги нуклеозидів та ін.), нестача білка. Має значення і те, що вагітність, сама по собі, створює значне навантаження на мітохондрії. Самостійне значення можуть мати імунологічні фактори.

Патоморфологічні ознаки вказують на дифузне ожиріння печінки (дрібнозерниста жирова дистрофія гепатоцитів без ознак некрозу та запалення). Гістохімічно в гепатоцитах виявляють накопичення тригліцеридів. Характерні також жирова інфільтрація нирок та підшлункової залози [3].

Клініка. Ознаки хвороби з'являються в останні тижні вагітності, розв'язка, за даними К.А.

Мартінова, Н.А. Фарбера [4], настає на 32–35 тиждів вагітності. Характеризується важким перебігом зі значною інтоксикацією і порушенням багатьох функцій печінки. Починається здебільшого гостро. Виникають загальна слабкість, часто задишка, біль голови, біль у животі, переважно в ділянці правого підребер'я. Температура тіла, зазвичай, не змінюється. На розвиток гестозу в цей час вказують ознаки нефропатії: протеїнурія, олігурія, поява набряків, спершу на ногах, пізніше на обличчі, тулубі. Може бути артеріальна гіпертонія; нефропатія первинна, есенціальна.

Характерні також диспепсичні прояви у вигляді нудоти, блювання, зниження апетиту. Типовим є поява печії, зумовленої розвитком виразок у стравоході та шлунку [5]. Печія виникає з перших днів хвороби, часто нестерпна, посилюється з їжею, навіть після ковтка води.

Після початкового періоду хвороби, що триває кілька тижнів, з'являється жовтяниця. Зазвичай вона інтенсивна, хоч може бути і помірною. Гіпербілірубінемія змішана, з переважанням прямої фракції пігменту. З розвитком жовтяниці стан хворої значно погіршується: посилюється інтоксикація, виникають різноманітні метаболічні розлади. У частини хворих – некорегована гіпоглікемія, енцефалопатія, з'являються ознаки портальної гіпертензії, може виникати асцит. Через недостатність біосинтезу факторів зсідання крові розвивається геморагічний синдром. Може підвищуватись активність

АлАТ, що ускладнює диференціацію з вірусними гепатитами. Ниркова недостатність посилюється, у частини хворих – уремія.

Для енцефалопатії характерний сопор, який періодично посилюється або зменшується. Стійкої втрати свідомості, як при печінковій енцефалопатії внаслідок вірусних гепатитів, зазвичай не буває.

У розпалі хвороби може наступити смерть плоду. Після його загибелі або після пологів виникає ДВЗ-синдром з розвитком коагулопатії споживання і вторинного фібринолі-

зу. Виникають або посилюються кровотечі з вен стравоходу, шлунково-кишкового тракту, матки.

У гемограмі: нейтрофільний лейкоцитоз, тромбоцитопенія. Синтез білків порушений: виникають диспротеїнемія, гіпоальбумінемія, зменшується протромбіновий час плазми, порушується утворення ендogenous тромбопластину, подовжується час зсідання крові, знижується рівень плазміногену.

Синдром Шихана відрізнити від фульмінантного вірусного гепатиту досить важко (таблиця 2).

Таблиця 2.

Диференціальна діагностика жирового гепатозу вагітних із фульмінантним гепатитом

Ознаки	Жировий гепатоз вагітних	Фульмінантний вірусний гепатит
Зв'язок з вагітністю	Патогенетичний	Випадковий
Час розвитку	В останні місяці вагітності, переважно на 32–33-му тиж.	Упродовж вагітності
Дожовтрянничний період	Частіше 2–3 тиж. і довше	Різної тривалості
Жовтяниця	Інтенсивний; гіпербілірубінемія змішана	Інтенсивний; гіпербілірубінемія змішана, але при гепатиті Е – з переважанням некон'югованої фракції
Гіпоальбумінемія	Значний	Помірний
Енцефалопатія	Свідомість може порушуватись, але періодично поновлюється, повна втрата свідомості не характерна	Інтенсивність нервово-психічних відхилень залежить від стадії розвитку фульмінантного гепатиту: у другій стадії – повна стійка втрата свідомості
Ниркова недостатність	Характерний; у початковому періоді – помірна альбумінурія, з початком жовтяниці ниркова недостатність посилюється	Нехарактерний (затримка сечовиділення, що настає у другій стадії розвитку фульмінантного гепатиту, зв'язана з парезом гладкої мускулатури)

Ознаки	Жировий гепатоз вагітних	Фульмінантний вірусний гепатит
Ознаки гестозу вагітних	Характерні; у більшості хворих виникають в початковому періоді; під час жовтяниці є у всіх	Не характерні
Печія	Типова ознака; інтенсивна, супроводжується болем у стравоході, виникає під час їди	Не характерний; якщо є, то слабкий або помірний, зазвичай після їди
Некорегована гіпоглікемія	Характерний	Відсутній
Вплив переривання вагітності на перебіг хвороби	Позитивний; при своєчасному перериванні вагітності (до розвитку незворотних змін) – швидке одужання	Негативний
Гістологічні зміни у печінці	Інтенсивне ожиріння гепатоцитів (некрозу і ознак запалення немає)	Картина деструкції: колікваційний та коагуляційний некрози гепатоцитів
Серологічні маркери вірусних гепатитів	Немає	Є

За особливостями клінічного перебігу вчасно поставити діагноз не завжди можливо, та все ж діагностичне значення мають печія, гіпоглікемія, особливості ецефалопатії, збереження розмірів печінки. У деяких випадках діагноз жирового гепатозу можна підтвердити за допомогою комп'ютерної томографії. Але основне – відсутність маркерів вірусних гепатитів.

Прогноз завжди серйозний. Материнська смертність становить 10–25 %, перинатальна сягає 75–80 %. Смерть, зазвичай, настає через печінкову недостатність або у зв'язку з масивною кровотечею [6].

Лікування. Головна умова успішного лікування – своєчасне (до розвитку незворотних змін) перериван-

ня вагітності. Важливо зробити це до загибелі плода та розвитку ДВЗ-синдрому. Родорозрішення переважно абдомінальне – шляхом проведення кесаревого розтину, хоча можливі амніотомія, родозбудження, скорочення другого періоду пологів шляхом накладання акушерських щипців [7]. Ефективність лікування залежить від швидкої та якісної діагностики, бо під час фульмінантного гепатиту переривання вагітності небажане, а при синдромі Шихана – головна умова врятування життя матері. Терапія ж власне печінкової недостатності практично не відрізняється від лікування фульмінантного гепатиту.

Холестатичний гепатоз вагітних (син.: холестаз вагітних, реци-

дивна жовтяниця вагітних, внутрішньопечінковий холестаз вагітних) – доброякісна хвороба, що патогенетично пов'язана з гестаційним процесом, проявляється тривалим інтенсивним свербінням шкіри, інколи супроводжується жовтяницею. Морфологічно характеризується накопиченням жовчі у гепатоцитах та жовчних каналцях без ознак запалення і цитолізу. Холестатичний гепатоз вагітних досить поширений (частота коливалась від 30 до 38 на 10000 вагітних жінок).

Етіологія вивчена недостатньо. Хворобу розглядають як прояв холангіо-ендокринної недостатності на тлі конституційної неповноцінності ферментативного метаболізму гормонів і білірубіну [8]. Існує генетично зумовлена схильність до холестазу. Декомпенсація виникає лише при спадковій ензимопатії. Вагітність або вживання прогестогенів виступають як провокуючий фактор, що виявляє приховану спадкову ферментопатію.

Патогенез. Важливу роль у патогенезі хвороби відіграє вплив посиленої продукції статевих гормонів на продукцію та метаболізм ліпідів.

Підвищення вмісту холестерину супроводжується посиленням в'язкості жовчі, призводить до потовщення і ущільнення мембран, ускладнює внутрішньоклітинне транспортування, і разом з ушкодженням ендоплазматичної сітки, спричиняє розвиток вираженого холестазу.

Отже, провідними ланками патогенезу холестатичного гепатозу ва-

гітних є: 1) безпосередній вплив прогестерону та інших прогестативних гормонів на ендоплазматичну сітку гепатоцитів; 2) значне посилення синтезу холестерину; 3) декомпенсація спадкової (вродженої) ензимопатії печінки.

Розвиткові холестазу можуть сприяти і характерні для вагітності (особливо в III триместрі) анатомо-топографічні зміни печінки. Стиснення і підвищена проникливість жовчних капілярів, атонія жовчного міхура з одночасним спазмом сфінктера Одді ведуть до порушення моторної функції (дискинезій), змін фізико-хімічних властивостей жовчі з утворенням літогенної жовчі.

Механізм свербіння пояснюють збільшенням концентрації жовчних кислот та інших сполук, що надходять до жовчі. В останні роки розвиток свербіжжю пояснюють взаємодією естрогенів із опіюїдними рецепторами [2].

Патоморфологія. Гістологічно складається у картину гепатозу з накопиченням кристалів білірубіну в гепатоцитах, зірчастих ретикулоендотеліоцитах та жовчних каналцях і належить до необструктивного інтралобулярного холестазу. Це “чистий” холестаз – без явищ запалення і ознак ураження гепатоцитів [3].

Клініка. Переважно виникає у другій половині вагітності (таблиця 3). За даними В.М. Беседіна і співав. [9] за триместрами хвороба розподіляється наступним чином: на I-й припадає 0–2 %, на II-й – 28–35 %, на III – 65–70 % випадків.

Диференціальна діагностика холестатичного гепатозу і вірусного гепатиту

Ознака	Холестатичний гепатит вагітних	Вірусний гепатит	
		Із холестатичним компонентом	Холестатична форма
Зв'язок з вагітністю	Виникає в III триместрі вагітності, в поодиноких випадках – після 8-го тижня вагітності	Випадковий	Випадковий, але холестаза частіше розвивається в другій половині вагітності
Варіанти початкового періоду хвороби: диспепсичний, артралгічний, астено-вегетативний, грипоподібний	Не характерні	Характерні	Характерні
Гарячка	Не характерна	Виникає у 20–25% хворих, зазвичай у межах 37,5–38,5 °С, триває переважно 2–3 дні	Виникає у 20–25% хворих, зазвичай у межах 37,5–38,5 °С, триває переважно 2–3 дні
Свербіння	Інтенсивне, нестерпне; виникає в початковому періоді хвороби, часто задовго до появи жовтяниці	У початковому періоді рідко; частіше виникає (або посилюється) з розвитком жовтяниці	Інтенсивне, частіше виникає (або посилюється) з розвитком жовтяниці
Жовтяниця	Незначна або помірна	Інтенсивна	Інтенсивна
Стан печінки	Інколи збільшена, не болюча	Зазвичай збільшена, за тяжкого перебігу може зменшуватись, часто болюча	Не болюча, збільшена
Інтотоксикація	Відсутня або незначна	Залежить від важкості хвороби	Незначна або помірна
Вміст альбуміну	У межах характерних для вагітності	Залежить від важкості хвороби	Помірна гіпоальбумінемія
Вміст гемоглобіну	У межах характерних для вагітності	Помірно зростає	Дещо зростає
Синтез факторів зсідання крові	У межах характерних для вагітності	За тяжкого перебігу може зменшуватись	Без суттєвих змін

Ознака	Холестатичний гепатит вагітних	Вірусний гепатит	
		Із холестатичним компонентом	Холестатична форма
Знебарвлення випорожнень	Зрідка	Завжди	Завжди
Вміст холестерину	Підвищений	Помірно підвищений	Високий
Активність ЛФ	Помірно підвищена	Помірно підвищена	Висока
Зв'язок з пологами	Після пологів швидке одужання	Немає зв'язку, може бути погіршення	Зв'язку немає
Акушерський анамнез	При попередніх вагітностях подібний стан	Звичайний	Звичайний
Показники пункційної біопсії	Холестаз без ознак пошкодження гепатоцитів	Гепатит з явищами обтураційного холангіту	Гепатит з вираженими явищами змішаного холестази
Специфічні маркери гепатиту	Відсутні	Наявні	Наявні

Хвороба частіше починається зі свербіння шкіри, яке триває від 10–14 днів до кількох місяців, може зберігатися протягом всієї вагітності, перед пологами зменшується. Після пологів – зникає, інколи, хоч і слабне, триває ще 5–8 днів.

У більшості вагітних (75–80%) свербіння генералізоване, часто нестерпне, виснажливе, хоч буває і локальним. Свербіння посилюється вночі, призводить до безсоння. Хворі дратівливі, неспокійні. Інколи свербіння настільки нестерпне, що виникає потреба у перериванні вагітності.

Жовтяниці у третини хворих передує тривалий (від 10 днів до 1–2 міс.) дожовтяничний період. Гіпербілірубінемія незначна або помірна, у більшості хворих у межах 40–60 мкмоль/л, хоч буває й інтенсивнішою. Зумовлена збільшенням вміс-

ту кон'югованої фракції пігменту і призводить до потемніння сечі. Знебарвлення випорожнень спостерігається рідко. Розмір печінки мало змінюється, селезінки – зрідка. Може спостерігатися нудота, блювання, загальна слабкість.

Лабораторні показники печінково-клітинної недостатності слабо виражені. Рівень активності АЛАТ та АсАТ, осадкові проби майже не змінюються, може бути помірна гіпергамаглобулінемія. Синтез факторів зсідання крові збережений.

Виражені зміни лабораторних показників виявляють лише у тестах, що характеризують стан холестази. Активність лужної фосфатази значно вища, ніж при вірусних гепатитах і у здорових жінок. Але на її рівень може впливати приплив плацентарної фракції ферменту, а це ускладнює діагностику.

Більше діагностичне значення має визначення 5'-нуклеотидази, бо її активність не залежить від вагітності. Певне значення має визначення γ -глутамілтрансферази (ГГТ), активність якої, на відміну від інших холестасів, у вагітних майже не змінюється. Тому нормальна або дещо підвищена активність ГГТ і одночасно високий рівень 5'-нуклеотидази свідчать на користь холестатичного гепатозу вагітних.

Як і при холестазах іншого ґенезу часто виникає гіперхолестеринемія, зростає вміст β -глобулінів, тригліцеридів, жовчних кислот, тощо. Зрідка холестатичний гепатоз вагітних жінок набуває перебігу, подібного до

холестатичного гепатиту. Такий розвиток хвороби може спостерігатися при повторних вагітностях, виникає у ранні терміни вагітності. Чим раніше розвивається жовтяниця, тим вона триваліша і тим більше виражена печінкова недостатність, диспротеїнемія, зміни у системі зсідання крові, носові кровотечі.

Холестатичний гепатоз вагітних несприятливо впливає на вагітність [10], бо часто супроводжується передчасними пологамі та іншими ускладненнями (рис. 1). Під час пологів (і після них) можуть бути холестатичні кровотечі. У перинатальному періоді захворюваність і смертність дітей підвищена.

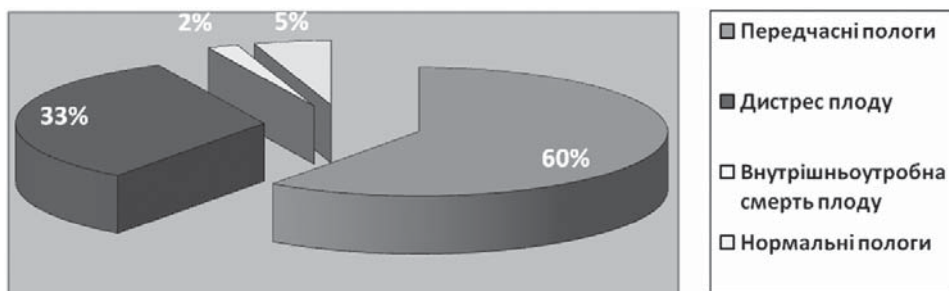


Рисунок 1. Наслідки вагітності після внутрішньопечінкового холестазу [10]

Ознаки захворювання зникають після переривання вагітності. Лише зрідка захворювання може набувати хронічного рецидивного характеру, із загостреннями поза вагітністю. У цілому процес доброякісний, але вважати його нешкідливим не можна, бо після перенесеного холестатичного гепатозу вагітних частіше виникають дискинезії, холецистит, жовчнокам'яна хвороба.

Лікування. Зазвичай обмежуєть-

ся боротьбою зі свербінням. Акцент роблять на прискоренні евакуації жовчних кислот і попередженні їх всмоктування. Використовують різні сорбенти, частіше холестирамін. У разі індивідуальної несприйнятливості холестираміну застосовують білігнін. Холестирамін призначають по 3–5 г, білігнін – по 5–10 г тричі на день.

Для зменшення в'язкості жовчі призначають ацетилцистеїн (вну-

трішньовенно крапельно по 10–20 мл 10 % розчину або внутрішньом'язево по 2–6 мл 10 % розчину тричі на добу). Одночасно для покращення відтоку жовчі призначають спазмолітики (но-шпа ентерально по 0,04 г тричі на день), жовчогінні препарати (найчастіше холензим по 1 табл. тричі на день після їди та біофлавоноїди, зокрема фламін, конвафламін та ін.). За необхідності, особливо в останні 1–2 тиж. вагітності, можна призначати фенобарбітал (по 25 мг двічі на добу).

На жаль, ці лікувальні засоби дають очікуваний ефект лише у частини хворих. Тому при виснажливому свербінні іноді використовують анаболічні стероїди (метандростенолон – син.: динабол, неробол у дозі 5–10 мг на добу). Призначення вагітним жінкам анаболічних стероїдів у наведених дозі не впливає на перебіг вагітності та стан дитини [11].

Останнім часом для лікування тривалих внутрішньопечінкових холестазів використовують препарати урсодезоксихолевої кислоти, що сприяє зменшенню вмісту холестерину в жовчі, токсичних кон'югованих жовчних кислот та зниженню літогенного індексу жовчі. Лікування покращує стан матері та позитивно впливає на прогноз для плоду [12].

Ранній гестоз. Умовною межею між раннім та пізнім гестозом є термін вагітності 20 тижнів. Етіологія вивчена недостатньо.

Патогенез. Провідним патогенетичним механізмом вважають функціональну недостатність ЦНС у поєднанні з порушенням імунологічної толерантності, що виникає в системі

“мати–плід”.

Блювання, як прояв раннього гестозу, зустрічається у 12–21 % вагітних. Після частих повторних блювань розвивається прогресуюча втрата рідини, білків, електролітів, вітамінів, що порушує обмін речовин, сприяє зниженню глікогену в печінці і, відповідно, стимуляції обміну жирів. Посилений розпад жирів супроводжується розвитком ацидозу та кетоацидозу.

Допускають, що важкі форми раннього гестозу супроводжуються посиленням гемолізом еритроцитів, що призводить до надпечінкової жовтяниці [13]. Глибокі імунологічні зміни можуть супроводжуватися появою антиеритроцитарних антитіл.

Та все ж, провідним патогенетичним механізмом жовтяниці вважаємо вторинну печінкову недостатність. Дані морфологічних та УЗД-досліджень свідчать про ознаки жирового гепатозу; затримка бромсульфаленової проби вказує на недостатність екскреторної функції гепатоцитів. Важливою причиною гіпербілірубінемії є нестача білків, що може негативно впливати на транспортування білірубіну.

Ймовірним є багатофакторне походження жовтяниці; її патофізіологічні механізми мають печінкове і одночасно позапечінкове походження. Проте, функціональна недостатність гепатоцитів є провідною ланкою патогенезу у більшості випадків раннього гестозу із синдромом жовтяниці.

Клініка. Основні клінічні прояви у співставленні із вірусними гепатитами подані у таблиці 4.

Диференціальна діагностика між вірусними гепатитами та надмірним блюванням вагітних (за Н.А. Фарбером і співавт., 1990)

Клінічні ознаки і біохімічні показники	Вірусні гепатити	Надмірне блювання вагітних
Циклічність розвитку хвороби	Характерна	Не характерна
Зв'язок з вагітністю	Випадковий	Прямий
Тривалість дожовтняничного періоду	Дні	Тижні (місяці)
Блювання багаторазове	Лише при фульмінантному гепатиті	Закономірне
Втрата маси тіла	Не характерна	Характерна
Самопочуття в перервах між блюванням	Інтоксикація	Задовільне
Зниження апетиту	Характерне	Не характерне
Біль у суглобах	Характерний для гепатиту В	Не характерний
Підвищення температури	Характерне	Не характерне
Інтенсивність жовтяниці	Відповідає важкості	Субіктеричність
Інтоксикація	Характерна	Не характерна
Ознаки зневоднення	Не характерні	Характерні
Збільшення печінки	Характерне	Не характерне
Збільшення селезінки	Характерне	Не характерне
Біохімічні зміни:		
ацетон в сечі	Нема	Незначне
підвищення АсАт, АлАт	Характерне	Незначне
гіпербілірубінемія	Виражена	Незначна
Гістологічні зміни у печінці	Гепатит	Дрібнокраплинне ожиріння
Серологічні маркери вірусних гепатитів	Є	Нема

Маніфестним проявом раннього гестозу вагітних є блювання. За важкістю перебігу гестоз поділяють на три ступені, залежно від глибини порушень обмінних процесів.

Легка форма (І ступінь). Апетит знижений, блювання спостерігається після прийому їжі або натще, до 3–5 разів на добу. Маса тіла не зменшується, загальний стан вагітної за-

довільний. Зміни в гемодинаміці не спостерігаються.

Середня форма важкості (ІІ ступінь) проявляється симптомами гіповолемії. Частота блювання збільшується до 10 разів на добу. Крім блювання хворих турбує посилене слиновиділення. Спостерігається зменшення маси тіла, частота серцевих поштовхів до 100 – 120/хв., най-

більш виражені симптоми гіпотонії, зниження апетиту. Відмічається лабільність психіки, інколи – депресія. Зменшується діурез, збільшується кетоацидоз.

Тяжка форма (III ступінь). У вагітних жінок спостерігаються симптоми тяжкої інтоксикації, зниження маси тіла, наростає гіпотонія, підвищення температури тіла до 38 °C і вище, наростає тахікардія, з'являється іктеричність слизових, інколи і шкіри, з рота – запах ацетону. Діурез зменшується, в сечі – білок, ацетон, циліндрурія, шкіра стає сухою.

Характерні: метаболічний ацидоз у поєднанні з гіпокаліємією; гіпокаліємія, гіпонатріємія, зниження ОЦК, гіпопротеїнемія та гіпербілірубінемія.

Жовтяниця переважно незначна або помірна, гіпербілірубінемія змішаного типу. Активність АлАТ та АсАТ, зазвичай, не змінена або дещо підвищена; лужної фосфатази – не змінена. Кал частіше забарвлений, сеча темна. Розміри печінки мало змінені, під час пальпації – не болюча.

Лікування. Хворі підлягають стаціонарному лікуванню. Алгоритм лікування передбачає: 1) нормалізацію порушених співвідношень між процесами збудження та гальмування в ЦНС; 2) боротьбу з гіповолемією і порушенням реологічних властивостей крові; 3) боротьбу з ацидозом, інтоксикацією, зневодненням організму; 4) корекцію порушень водно-електролітного обміну; 5) корекцію дефіцитів вітамінів та електролітів;

6) лікування супутніх захворювань; 7) поліпшення маткового кровообігу.

Якщо комплексна терапія не ефективна, а симптоми гестозу прогресують, показано переривання вагітності. Основними показаннями до переривання є: а) прогресуюча втрата маси тіла; б) стійкий кетоацидоз; в) стійка циліндрурія, білок у сечі; г) значні порушення обміну речовин; д) гіпербілірубінемія, наростаюча жовтяниця.

Пізній гестоз з нирково-печінковим синдромом – це симптомокомплекс, що виникає у другій половині вагітності як прояв часткової або повної втрати плодоматеринської толерантності та розвитку імунологічних реакцій, що подібні до кризи відторгнення або відчуження. Клінічно проявляється нефропатією (набряки, артеріальна гіпертензія, протеїнурія) з помірною або незначною жовтяницею. Виникає у 3–5% вагітних, займає чільне місце у структурі материнської і перинатальної смертності.

Етіологія. Вивчена недостатньо. Групу ризику щодо розвитку пізнього гестозу становлять жінки з порушенням менструального циклу, тривалим встановленням нормального ритму менструацій та укороченням циклу альгоменореї.

Патогенез. Вважається, що хвороба виникає внаслідок зменшення (або випадання) імункомпетентності фетоплацентарного комплексу, що призводить до розвитку аутоімунних процесів.

Патоморфологія. Гістологічні

зміни у печінці обмежуються ознаками набряку. При тяжких формах хвороби, особливо екламсії, у печінці виникають значні геморагії. Основні патологічні зміни у нирках це: звуження капілярів, груба ішемія клубочків, дегенеративні зміни у канальцях. У тяжких випадках спостерігається некроз коркового шару нирок.

Клініка. Виникає після 24 тижнів вагітності; жовтяниця розвивається переважно при тяжкому перебігу хвороби, зазвичай, у молодих вперше вагітних жінок. Частіше обмежується іктеричністю склер, але в окремих випадках буває помірна жовтушність шкіри. Гіпербілірубія незначна, інколи вміст білірубіну нормальний, але може бути збільшення прямої фракції. У сечі – жовчні пігменти. Клінічні ознаки печінкової недостатності відсутні. Печінка нормальних розмірів, або дещо збільшена, край її м'який, нечутливий до пальпації. Функціональні печінкові проби майже не змінені, активність АлАТ та АсАТ у межах норми або незначно підвищена.

Клінічна картина хвороби визначається ураженням нирок. Типовою є протеїнурія (до 2 г на добу). Питома вага сечі зазвичай збережена або дещо підвищена. В осаді помірна кількість циліндрів та еритроцитів.

У крові зменшується вміст білка, диспротеїнемія, збільшується концентрація холестерину, цукру, ліпопротеїдів.

Пізній гестоз із жовтяницею слід диференціювати з гострими гепатитами, в першу чергу, вірусними. Од-

нак, наявність нефропатії вирішує діагноз, бо ураження нирок не є характерним для вірусних гепатитів.

Характерним для гестозу є зменшення імуносупресивної активності крові [9, 14].

Лікування. Ефективною є патогенетична терапія, що передбачає проведення імунокорекції за допомогою імуносупресивних факторів з крові жінок з фізіологічною вагітністю. Препаратом, що містить комплекс цих факторів, є полібіолін, виготовлений з ретраплацентарної крові. Препарат призначають по 0,5 г внутрішньом'язово протягом 12–14 днів, одночасно слід проводити ентеросорбцію гемосорбентом СКН-2М [15]. У разі тяжких форм пасивну імунокорекцію доповнюють плазмозамінителем.

Ефективна терапія пізнього гестозу позитивно відбивається на стані печінки, запобігає розвитку її вторинних уражень. Слід уникати призначень гепатотоксичних препаратів (аміназину та ін).

HELLP-синдром (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Plateles; гемоліз, збільшення активності печінкових ферментів, тромбоцитопенія). Уперше термін запропонував у 1985 р. L. Weinstein., який пов'язав наведені порушення з тяжкою формою прееклампсії та екламсії [16].

Етіологія. HELLP-синдром розглядають як ускладнення або варіант гестозу. Основу становлять генералізований артеріолоспазм, поєднаний з гемоконцентрацією і гіповолемією, розвитком гіповолемічного режиму кровообігу, ушкодженням ендотелію

і розвитком дихальної недостатності аж до набряку легень [17].

Патогенез. До факторів, які сприяють розвитку HELLP-синдрому належать: хронічні ниркові захворювання, цукровий діабет, тиреотоксикоз, серцева декомпенсація, залізодефіцитна анемія; повторна вагітність у жінок, які перенесли прееклампсію раніше; конфлікт за резус-фактором та групою крові вагітної та дитини; вагітність у віці понад 30 років; шкідливі умови праці, особливо з нефротоксичним впливом; генетична схильність до розвитку прееклампсії із автосомно-рецесивним типом спадковості.

В основі патогенезу HELLP-синдрому лежить імунний конфлікт “мати-плід” – недостатня супресія імунної відповіді матері на антигени плода із наступним розвитком ішемії матково-плацентарного комплексу, переважним синтезом пресорних (вазопресин, ангіотензин II, простагландин F2a, альдостерон) і проагрегатних (тромбоксан) факторів. У кровотоку матері починають потрапляти формені елементи плода – еритроцити і лейкоцити, які вже містять антигени гістосумісності HLA. Таким чином, виникають зміни, характерні для імунних конфліктів. Компенсаторне посилення продукції депресорів (брадикініну, передсердного та мозкового, натрійуретичних пептидів) пояснює тенденцію до затримки натрію і води в інтерстиції та одночасного зменшення об'єму циркулюючої крові і підвищення АТ. Гіповолемія і вазоконстрикція, які поєднуються з одночасною ак-

тивацією сироваткової і судинно-тромбоцитарної ланок системи зсідання крові, призводять до розвитку ішемії та виражених мікроциркуляторних зрушень.

У сироватці крові пацієнток хворих на HELLP-синдром виявляють антитромбоцитарні, антиендотеліальні та інші автоантитіла.

У зв'язку з переліченим, доволі переконлива гіпотеза про те, що вагітність – це своєрідний випадок аллотрансплантації, а HELLP-синдром проявляється як загострення автоімунної реакції у післяродовому періоді. Автоімунні механізми ушкодження ендотелію, гіповолемія зі згущенням крові й утворенням мікротромбів із подальшим фібринолізом – основні етапи розвитку HELLP-синдрому.

Клініка. Ранніми клінічними проявами можуть бути нудота та блювання (86 %), болі в епігастральній ділянці та правому підребер'ї (86 %), виражені набряки (67 %) [17].

Жовтяниця зумовлена гемолізом, тобто переважає непряма фракція пігменту, однак через порушення екскреторної функції печінки може бути комбінованою. Лабораторні зміни максимально проявляються в післяпологовому періоді, у цьому ж періоді розгортається і повна клінічна картина HELLP-синдрому.

Ураження нирок при HELLP-синдромі може проявлятися гострим кортикальним або тубулярними некрозами з розвитком гострої ниркової недостатності (5–10 %); частіше спостерігають протеїнурію (до 2 г/добу) і зниження фільтрацій-

ної функції нирок. Виявляють також внутрішньосудинний гемоліз, анемію, тромбоцитопенію, геморагічний синдром, ураження печінки з гіперферментемією.

Руйнування тромбоцитів призводить до: 1) генералізованого артеріолоспазму з поглибленням артеріальної гіпертензії, набряку мозку, судом; 2) погіршення матково-плацентарного кровообігу; 3) підвищення агрегації тромбоцитів і відкладання фібрину і еритроцитів у плаценті, нирках і печінці. Це замкнуте коло на даному етапі можна розірвати лише перериванням вагітності [17].

Для диференціальної діагностики із гестозами мають значення дві важливі обставини: 1) такі основні ознаки як тромбоцитопенія й порушення функції печінки досягають свого максимуму через 24–48 год. після пологів, а при гестозі – навпаки спостерігається регрес цих показників упродовж першої доби після пологів; 2) серед пацієнтів із HELLP-синдромом досить значна частка (42 %) жінок, які народжували багато разів, тоді як серед жінок, які народжували вперше, цей відсоток вкрай низький [18].

Клінічна картина HELLP-синдрому може нагадувати гепатит Е, що у вагітних жінок часто набуває важкого перебігу, з геморагічним

синдромом, нирковою недостатністю, гемолізом. Для диференціальної діагностики має значення епіданамнез, типова клінічна картина печінкової енцефалопатії, але вирішальну роль відіграють методи специфічної діагностики. До них належать – виявлення антитіл до вірусу (anti-HEV IgM) та, особливо, вірусної РНА, яка є раннім діагностичним тестом (позитивна вже в інкубаційному періоді).

Слід зауважити, що тріада симптомів – гемоліз, збільшення активності печінкових ферментів, тромбоцитопенія у вагітних не завжди відповідає діагнозу HELLP-синдрому. Під цієї маскою можуть приховуватися такі патологічні стани як акушерський сепсис, гепатит, жировий гепатоз, спадкова тромбоцитопенічна пурпура, спонтанний розрив печінки у вагітних, системний червоний вовчак, гангренозний холецистит та ін.

Лікування. Для профілактики розвитку важкого гестозу і пов'язаного з ним HELLP-синдрому призначають аспірин у дозі 125–250 мг/добу на період 12–29 тиж. Для зменшення збудливості ЦНС і нормалізації судинної реактивності застосовують магнію сульфат, доза якого залежить від ступеня токсикозу (10–30 мл 25 % розчину внутрішньовенно струминно, а згодом – крапельно).

Література

1. Вірусні гепатити у схемах, таблицях та малюнках. Посібник / Герасун Б.А., Грицко Р.Ю., Ворожбит О.Б., Герасун О.Б. – Львів: Ліга-Прес, 2008. – 102 с.
2. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей // М.: ГОЭТАР Медицина. – 1999. – 864 с.

3. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени // М.: Медицина. – 1989. – 336 с.
4. Мартынов К.А., Фарбер Н.А. Акушерская тактика при остром жировом гепатозе беременных // Акушерство и гинекология. – 1982. – № 3. – С. 6-8.
5. Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л. Вирусные гепатиты у беременных // М.: Медицина. – 1990. – 208 с.
6. Ющук Н.Д., Кузьмин В.Н., Малышев Н.А. и соавт. Острый жировой гепатоз беременных в инфекционной и акушерской патологии // Клиническая медицина. – № 5. – 2002. – С. 51-56.
7. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных // М.: Триада Х. – 1997. – 304 с.
8. Гичев Ю.П. О синдроме холестаза при беременности // Акушерство и гинекология. – 1989. – №5. – С. 64-65.
9. Жовтятиці у вагітних / В.Н. Беседін, Б.А. Герасун, Л.Ю. Шевченко. - Львів: ЛДМУ. – 1999. – 240 с.
10. Горшкова З.А. Внутрипеченочный холестаз беременных. /Медицинская газета. – № 5, – 2005. – С. 14.
11. Блюгер А., Новицкий И. Вирусные гепатиты // Рига: Звайгзне. – 1988. – 412 с.
12. Игнатова Т.М. Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных: тактика ведения лечения // Информационный бюллетень “Вирусные гепатиты”. – 2002. – №1. – С. 3-10.
13. Рычнев В.Е. Холестазы и желтухи у беременных // Воронеж: Из-во Воронежского университета. – 1981. – 96 с.
14. Беседин В.Н., Герасун Б.А. Мониторинг чувствительности лимфоцитов к аутосыворотке и антилимфоцитарному иммуноглобулину при беременности // Иммунология. – 1990. – №4. – С. 66-67.
15. Беседин В.Н., Коррекция нарушений гомеостаза у беременных с поздним токсикозом // Автореф. дисс. ... д.м.н. – К. – 1990. – 44 с.
16. Weinstein L. Preeclampsia / Eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and trombocytopenia. // Clin. Obstet. Gynecol., – 1985, v. 66, p. 657-660.
17. Зильбер А.П., Шифман Е.М., Вартанов В.Я. HELLP-синдром при тяжелой форме гестоза // Вестник интенсивной терапии, – 1993, – № 2-3, – с. 8-13.
18. Hernandez C., Cunningham F.G. Eclampsia // Clin.Obstet. Gynecol., – 1990, v. 33, p. 460-466

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 613–06.616.36–002–022.7:616.361:578.891.

АНТЕНАТАЛЬНАЯ ПЕРЕДАЧА ГЕПАТИТА В

Б.А. Герасун¹, В.Н. Беседин¹, Г.А. Мартынюк², И.В. Каминская³

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

²Ровенский областной лечебно-диагностический гепатологический центр

³Львовская областная инфекционная больница

Ключевые слова: гепатит В, беременность, трансплацентарная передача HBV, антенатальная передача HBV, интранатальная передача HBV, перинатальная передача HBV, постнатальная передача HBV.

Антенатальна передача гепатиту В

Б.А. Герасун, В.М. Беседин, Г.А. Мартинюк, І.В. Камінська

Обстежено 117 вагітних жінок, хворих на HBeAg-позитивний ХГВ, та 18 народжених ними дітей. Встановлено, що в матерів, які трансплацентарно заразили дітей, під час вагітності спостерігалось зменшення, притаманної процесу гестації, імуносупресивної активності сироватки крові. Висловлена гіпотеза, що порушення материнської толерантності по відношенню до плоду призводить до цитогенного ефекту з ушкодженням плаценти, і сприяє передачі HBV.

Ключові слова: гепатит В, вагітність, трансплацентарна передача HBV, антенатальна передача HBV, перинатальна передача HBV, інтранатальна передача HBV.

Antenatal transmission of hepatitis B

B.A. Herasun, V.M. Besedin, H.A. Martynyuk, I.V. Kaminska

Examination of 117 pregnant women and 18 children who were born from them. It was determination that children contaminated transplacental were born from mothers who had immunosuppression activity of blood serum was reduced during the pregnancy period. Evidently reduction of maternal tolerance causes to cytogenic effect and lesion of placenta what to the transmission of HBV.

Keywords: hepatitis B, pregnancy, antenatal transmission of HBV, placental transmission of HBV, intranatal transmission of HBV, perinatal transmission of HBV.

Вступление. Передача HBV от матери плоду и новорожденному ребенку является одним из основных путей естественной, т.е. несвязанной с медицинскими вмешательствами, части эпидемического процесса при гепатите В. Из всех возможных путей передачи возбудителя плоду и ново-

рожденному ребенку наибольшее эпидемиологическое значение имеет заражение в родах: так называемая интранатальная передача. Традиционно считается, что на ее долю приходится 80-90% всех заражений в антенатальном и перинатальном периодах (рис.1). Это связано с тем, что во время родов происходит микро-

травмирование кожи плода (мацерация), инфицирование конъюнктив, аспирация околоплодных вод; возможны также материнско-плодовые инфузии и др. [1-5]. Во время родов плод «купается» в инфицированной жидкости, что естественно делает высокой вероятность заражения.



Рис. 1. Передача HBV от матери плоду и новорожденному

Инфицирование в раннем постнатальном периоде, связанное с особенностями питания и ухода за новорожденным, возникает нечасто, так как большинство заражений происходит в родах.

Случаи клинически манифестного врожденного гепатита В и «латентных» форм инфекции, подтвержденные выявлением HBV DNA в сыворотке венозной крови и в лейкоцитах в первые дни жизни, указывают на возможность трансплацентарной передачи. Однако, этот вид передачи HBV, так же как и зараже-

ния, связанные с уходом и кормлением ребенка, считается второстепенным.

Это распространенное мнение представляется сомнительным: оно не соответствует особенностям эпидемического процесса в современных условиях. Дело в том, что перинатальные заражения эффективно контролируются вакцинацией новорожденных детей, в то время как трансплацентарная передача остается неуправляемой [6]. Понятно, что в таких условиях неминуемо возрастет удельный вес заболеваний, связан-

ных с заражением в антенатальном периоде. Нельзя игнорировать и то, что врожденный гепатит В протекает значительно тяжелее, чем гепатит, возникающий спустя несколько месяцев после рождения, и практически всегда переходит в ХГВ, чаще он развивается как первично хронический.

Количество заражений в антенатальном периоде обычно оценивают по частоте врожденного гепатита В. В этом случае не принимаются во внимание различные виды акушерской патологии, в том числе те, из-за которых беременность не завершается рождением ребенка.

Известно, что частота акушерской патологии в анамнезе женщин с хронической НВ-вирусной инфекцией достоверно коррелирует с персистенцией НВeAg в крови. Так, ранние выкидыши отмечены в анамнезе 25,7% женщин с хронической персистенцией НВsAg и НВeAg и лишь у 3,5% при наличии только НВsAg [7]. Хотя не все случаи акушерской патологии у женщин с хронической НВ-вирусной инфекцией обусловлены именно заражением через плаценту, игнорировать такую возможность нельзя. По нашему мнению, значение этого вида передачи HBV недооценивается.

Исследование трансплацентарной передачи не должно ограничиваться обследованием новорожденных, следует учитывать разные формы акушерской патологии. Особо актуально (по нашему мнению) изучение патогенетических механизмов трансплацентарной передачи, так как

это может дать ключ к решению проблемы профилактики заражений в антенатальном периоде. Именно этот аспект проблемы и является предметом нашего сообщения.

Материал и методы исследования. Для изучения патогенеза трансплацентарных заражений HBV исследовали иммунологическое «равновесие» в системе «мать-плод» у женщин с репликативной формой ХГВ, заразивших (основная группа) и не заразивших своих детей (группа сопоставления). Как показатель, характеризующий иммунорегуляторную функцию плаценты, учитывали уровень иммуносупрессорной активности сыворотки крови и функциональную активность материнского пула лейкоцитов [8,9].

Известно, что весомая часть факторов, предопределяющих плодоматеринскую толерантность, не имеет четкой специфической направленности и может влиять на многообразные процессы [10]. Существует множество способов оценки иммуносупрессорной активности сыворотки крови беременной женщины. В опытах *in vitro* такая сыворотка подавляет бластотрансформацию лимфоцитов и синтез цитокинов в культуре лейкоцитов, Е-розеткообразование, уменьшает киллерную активность, тормозит спонтанную миграцию лейкоцитов и тому подобное [11,12,13].

Для лейкоцитов, выделенных из крови женщины с физиологической беременностью, характерна сниженная функциональная активность, в частности, меньшая способность к розеткообразованию, бластотранс-

формации и ослабленная локомоторная функция (спонтанная миграция лейкоцитов).

Из набора тестов, ранее предложенных нами для иммунологического контроля течения беременности [13,14], для данного исследования были выбраны методики изучения иммуносупрессорной активности сыворотки крови по ингибированию Е-РОК донора и определения локомоторной активности материнских лейкоцитов.

Под нашим наблюдением находилось 117 беременных женщин с репликативной формой ХГВ, беременность у них завершилась рождением ребенка. Новорожденных в первые один-два дня жизни обследовали методом PCR на наличие в периферической крови HBV DNA.

Результаты обследования новорожденных детей ретроспективно сопоставляли с показателями иммуносупрессорной активности материнской крови и активностью материнских лейкоцитов (исследование проводили в I и II триместрах беременности).

Для определения способности лейкоцитов к миграции (локомоторная активность) клетки, выделенные из периферической венозной крови, вносили в лунки, вырезанные в геле агара, и измеряли расстояние, на которое они удалялись от края лунки.

Ход исследования:

Приготовление среды-покрытия. 25 мг агара «Дифко» разводят в 5 мл 0,85% раствора хлорида натрия и стерилизуют в течение 15 минут при 1,5 атм. В раствор охлажденного до

65°C агара вносят 20 мл теплой среды №199 с 10% лошадиной сыворотки (50°C), перемешивают и переносят в чашку Петри. Чашку с застывшим агаром помещают в эксикатор, содержащий CO_2 (25% от объема эксикатора), pH геля –7,2.

Приготовление лейкоцитарной массы. Лейкоциты выделяют из гепаринизированной венозной крови с помощью 3% раствора желатина, дважды отмывают в охлажденном растворе Хенкса центрифугированием при 200 g в течение 10 минут. Осадок ресуспендируют в среде №199 с 10% лошадиной сыворотки, доводят до концентрации 3×10^6 и вносят в лунки, вырезанные в агаровом покрытии непосредственно перед заполнением (диаметр лунок 3 мм, объем – 0,05 мл). Лейкоциты в лунках в агаровом покрытии инкубируют при 37°C в атмосфере CO_2 (5% от объема газовой смеси) в течение 4-5 часов, после чего определяют их локомоторную активность. Для этого измеряют зону миграции при малом увеличении микроскопа с помощью окулярного микрометра или окуляра с сеткой. Учитывают наибольшую ширину кольца вокруг лунок одной серии, результаты выражают в условных единицах (у. ед.).

Для определения иммуносупрессорной активности крови беременной женщины лейкоциты донора предварительно инкубируют с исследуемой сывороткой крови.

Ход исследования. Лейкоциты донора выделяют из венозной крови по описанной выше методике. Клеточную суспензию инкубируют с

равным объемом исследуемой сыворотки, предварительно разведенной изотоническим раствором натрия хлорида в соотношении 1:2 (в течение 60 мин. при температуре 37°C). После этого клетки отмывают в среде №199 центрифугированием при 200 g в течение 10 мин. Осадок ресуспендируют в среде №199 до конечной концентрации 3×10^6 и смешивают с равным объемом 0,5% суспензии отмытых бараньих эритроцитов.

Смесь клеток инкубируют при 4°C 180 мин. После инкубации клетки осаждают центрифугированием при 100 g в течение 5 мин. Из осадка готовят препараты и определяют процент розеткообразующих лимфоцитов. В качестве контроля используют лимфоциты, предварительно инкубированные с сывороткой крови небеременной женщины. Как показатель, указывающий на достаточную иммуносупрессорную активность сыворотки крови беременной женщины, учитывают снижение количества Е-РОК (по сравнению с контролем) на $\geq 40\%$.

Результаты и обсуждение. При обследовании детей, рожденных матерями с репликативной формой ХГВ, у 18 (15,3%) в первые 1–2 дня жизни в крови выявлена HBV DNA.

Ретроспективный анализ показал, что у матерей, трансплацентарно заразивших детей, в период беременности наблюдалось, выраженное в разной степени, уменьшение иммуносупрессорной активности сыворотки крови. Так, 12 исследуемых образцов (66,7%) лишь незначительно влияли на показатель Е-РОК: уменьшение

показателей розеткообразования не превышало 10% (выраженная недостаточность супрессорной активности); в 4-х опытах (22,2%) иммуносупрессорное влияние сыворотки было умеренным: угнетение Е-РОК не превышало 15–20%. Две исследуемые сыворотки крови (11,1%) попали в так называемую «серую зону», так как их подавляющая Е-РОК активность составляла 36% и 39%, т.е. несущественно отличалась от принятой за физиологическую (угнетение Е-РОК на $\geq 40\%$).

В группе сопоставления (матери, родившие здоровых детей) иммуносупрессорная активность сыворотки крови была значительно интенсивнее. Исследованные образцы из этой панели сывороток в большинстве опытов (91 из 99; 91,9%) вызывали снижение показателя Е-РОК на $\geq 40\%$; под влиянием восьми исследованных сывороток показатель розеткообразования уменьшился до 20–30% (рис. 2).

О снижении супрессорной активности крови у женщин из основной группы свидетельствовала и высокая локомоторная активность лейкоцитов. В большинстве опытов показатель миграции материнских лейкоцитов превышал 20 у.ед., практически не отличаясь от локомоторной активности лейкоцитов, выделенных из периферической крови женщин вне беременности. Лейкоциты, полученные от женщин, родивших здоровых детей, оказались менее активными – расстояние, на которое они мигрировали, не превышало 15 у. ед. (табл.1).

Таблица 1

**Локомоторная активность лейкоцитов периферической крови
беременных женщин**

Миграция лейкоцитов в у. ед.	Основная группа (n=18)		Группа сопоставления (n=99)		Женщины вне беремен- ности (n=20)
	1 триместр	2 триместр	1 триместр	2 триместр	
До 10	–	–	49	38	–
10-15	–	–	50	61	–
16-19	2	–	–	–	5
≥ 20	16	18	–	–	15

Таким образом, в наших исследованиях установлено, что беременные женщины с репликативной формой хронической НВ-вирусной инфекции, заразившие и не заразившие своих детей, отличаются по уровню иммуносупрессорной активности сыворотки крови и функциональной активности лейкоцитов. С учетом того, что супрессорная активность сыворотки крови является важным условием плод-материнской толерантности, приходится признать, что трансплацентарная передача HBV связана с неблагоприятными для плода взаимоотношениями в системе «мать–плод»

Известно, что активация клеточного и гуморального иммунитета препятствует становлению механизмов, защищающих плод от иммунной системы матери, и сопровождается нарушением плод-материнской толерантности [9]. То, что трансплацентарная передача возникала на фоне недостаточной иммуносупрессорности беременной женщины, позволяет сделать заключение, что за-

ражение плода является следствием цитопатогенного эффекта на клетки трофобласта, плаценты, плода. Возникает иммунная атака, во время которой возможна передача HBV инфицированными лейкоцитами. Допускаются и другие механизмы проникновения вируса, но все они – следствие иммуноопосредованного повреждения плаценты.

В связи с этим, для предупреждения трансплацентарной передачи HBV перспективным представляется мониторинг иммуносупрессорной активности крови как показатель плод-материнской толерантности. Раннее выявление и своевременная коррекция нарушений в супрессорности крови беременной женщины может оказаться одним из подходов к профилактике трансплацентарных заражений.

В плане разработки методов иммунокоррекции представляют интерес данные об эффективности препаратов, изготовленных из ретроплацентарной крови, при лечении гестозов, а также некоторых других

состояний, в основе которых лежат аутоиммунные процессы [15,16]. В последние годы появились сообщения об эффективном использовании нормального иммуноглобулина человека для внутривенного введения при лечении многих аутоиммунных состояний, в том числе иммунозависимого бесплодия [10]; мы предложили способ лечения аутоиммунных нарушений при хронических гепати-

тах с помощью внутрикожной иммунизации аутолейкоцитами [17]. Эти подходы могут явиться основой для усовершенствования методики иммунокоррекции неблагоприятных отношений в системе «мать-плод» и защиты плода от иммунной системы матери. Вопрос этот нуждается в дальнейшем изучении.

Действенным способом профилактики трансплацентарных зараже-



Примечание: *В группу с умеренной иммуносупрессией условно включены две сыворотки из „серой зоны”.

Рис. 2. Уровень иммуносупрессорной активности сыворотки крови беременных женщин с трансплацентарной передачей HBV.

ний является также снижение уровня репликации HBV DNA в период, предшествующий беременности. Это положение можно проиллюстрировать следующим клиническим наблюдением.

Больная З., 29 лет, врач-педиатр. В связи с беременностью обследована на HBsAg, результат положительный. Диагностирован ХГВ, репликативная форма (HBeAg+). Самочувствие удовлетворительное, жалоб, характерных для хронического гепатита, не было. Родила ребенка с врожден-

ным гломерулонефритом, умер на 7 день жизни (в крови выявлена HBV DNA).

К нам обратилась через 6 месяцев после родов. Назначено лечение зеффиксом. Препарат получала на протяжении года. Произошла инверсия HBeAg, HBV DNA в сыворотке крови не выявлена. Забеременела. В третьем триместре беременности снова в крови появился HBeAg, однако родила здорового мальчика. Таким образом, в результате временного снижения ин-

тенсивности репликации удалось предотвратить трансплацентарное заражение.

Ребенок был вакцинирован против гепатита В. Наблюдение в течение года заболевания гепатитом В не выявило.

Выводы:

1. Трансплацентарная передача HBV происходит у беременных с интенсивной репликацией HBV DNA в условиях снижения иммуносупрессорной активности иммунологического гомеостаза (нарушение плодоматеринской толерантности).

Мониторинг иммуносупрессор-

ной активности крови и ее коррекция может оказаться перспективным способом предупреждения трансплацентарной передачи HBV.

2. Для уменьшения угрозы передачи HBV целесообразно обследовать женщин детородного возраста, особенно с отягощенным акушерским анамнезом, на маркеры гепатита В. Противовирусная терапия женщин детородного возраста с репликативной формой ХГВ способствует снижению угрозы антенатальной передачи HBV и должна рассматриваться как важное условие подготовки к запланированной беременности.

Литература

1. Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л. Вирусные гепатиты у беременных // М.: Медицина. – 1990. – 208 с.
2. Герасун Б.А. Вирусный гепатит В с естественными путями передачи. Автореф. дисс. ... д.м.н. – Ленинград. – 1985. – 44 с.
3. Балаян М.С., Михайлов М.І. Енциклопедичний словник – вірусні гепатити. // Львів: ЛДМУ, 2000. – 584 с.
4. Игнатова Т.М. Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных : тактика ведения, лечения // Информационный бюллетень «Вирусные гепатиты». – 2002. – №1. – 3–10.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. – М.: Геотар Медицина, 1999. – 859 с.
6. Ghendon Y. Perinatal transmission of hepatitis B virus in high-incidence countries // J.Virol. Methods. 1987. – V.17. – P.69–79.
7. Беседин В.М., Герасун Б.А., Шевченко Л.Ю. Жовтяниці у вагітних // Львів: ЛДМУ. – 1999. – 240 с.
8. Knobloch V., Miler I. The development of immunological relationship between mother and fetus under physiological and pathological conditions // Allergie and Immunol. – 1988. – №4. – P.219–231
9. Говалло В.И. Иммунология репродукции // М.: Медицина. – 1987. – 394 с.
10. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология // М.: ООО «Медицинское информ. агентство». – 2003. – 604 с.
11. Григорьева В.В., Сельков С.А., Шалахова О.В. и др. Активность естественных киллеров при различных формах невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. – 1991. №4. С.26–28.
12. Головистиков И.Н., Горлина Н.К., Асиурова Р.А. и др. Влияние белков, ассоциированных с беременностью, на выработку фактора, угнетающего миграцию лейкоцитов (ФУМ-Л) периферической крови человека // Иммунология. – 1993. №3. С.66–68.
13. Булиенко С.Д., Беседин В.Н., Герасун Б.А. Иммунологический контроль за течением

беременности. В кн.: Иммунология репродукции // Киев.–1990. – С.120.

14. Беседин В.Н., Герасун Б.А. Мониторинг чувствительности лимфоцитов к аутосыворотке и антилимфоцитарному иммуноглобулину при беременности // Иммунология.–1990. №4. С.66-67.

15. Беседин В.Н. Коррекция нарушений гомеостаза у беременных с поздним токсикозом // Автореф. дисс. ... д.м.н. –К.– 1990.– 44 с.

16. Карпенко В.Г. Імунні порушення у вагітних з анемією та їх імунокорекція // Педіатрія, акушерство і гінекологія .- 1994. №2. С. 41-43.

17. Герасун Б.А., Ворожбіт О.Б., Чоп'як В.В. Лікування автоімунних уражень при хронічних гепатитах за допомогою імунізації автолікоцитами // Гепатологія.– 2008.–№1.– С. 96-104.

УДК 616.36.-002.

ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ Е: ПРОБЛЕМИ ВИВЧЕННЯ

М.І. Михайлов, Н.А. Замятіна, В.Ф. Полещук

Інститут поліомієліту та вірусних енцефалітів ім. М.П. Чумакова РАМН (РФ, Москва)

Ключові слова: гепатит Е, вірус гепатиту Е, сероепідеміологія, генодіагностика, зооноз.

Вирусный гепатит Е: проблемы изучения

М.И. Михайлов, Н.А. Замятина, В.Ф. Полещук

Представлены результаты исследования гепатита Е (ГЕ) отделом вирусных гепатитов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН. Открытие вируса ГЕ, сделанное М. С. Балаяном, позволило провести этиологическую расшифровку случаев гепатита, обозначаемых ранее как гепатит не А, не В с фекально-оральной передачей возбудителя. Результаты обнаружения антител к вирусу ГЕ (анти-ВГЕ) в различных группах населения России (т.е. неэндемичного по ГЕ регионам мира) свидетельствуют о распространенности ГЕ. Обнаружение РНК ВГЕ у свиней и диких кабанов, обитающих на территории страны, подтверждает предположение о наличии ВГЕ у этих животных. Обсуждается гипотеза об отнесении ГЕ к зоонозам.

Ключевые слова: гепатит Е, вирус гепатита Е, сероэпидемиология, генодиагностика, зооноз.

Hepatitis E: problems of study

M.I. Mihajlov, N.A. Zamyatina, V.F. Polyeschuk.

The paper presents the results of investigations of hepatitis E (HE), with have been made at the Department of Viral Hepatitides, M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides, Russian Academy of Medical Sciences. M.S. Balayan`s discovery of hepatitis E virus permitted etiological interpretation of the cases of socalled non-A, non-B hepatitis with its fecal and oral transmission.

The detection of antibodies to HE virus among different groups of the population of Russia (i.e. a hepatitis E non-endemic region of the world) suggests that they are frequently detected in the absence of disease notification.

The fact that viral HE RNA has been detected in the pigs and wild boars inhabiting in the country is evidence in favor of an assumption that the virus is spread among these animals. The hypothesis for HE as a zoonosis is discussed in the paper.

Keywords: hepatitis E, hepatitis E virus, gene diagnosis, seroepidemiology, zoonosis

Вступ. Гепатит Е – інфекція, що поширена у країнах тропічного та субтропічного клімату, де вона виникає у вигляді спалахів різної тривалості та частих спорадичних випадків. Для гепатиту Е характерним є тяжкий перебіг та висока летальність у вагітних жінок (понад 25%) [1].

Історія вивчення гепатиту Е пов'язана з дослідженнями, що проводились у відділі вірусних гепатитів Інституту поліомієліту та вірусних енцефалітів ім. М.П. Чумакова РАМЕ під керівництвом М.С. Балаяна.

На початку 80 років накопичилося багато спостережень, які вказували на існування хвороби, схожої на гепатит А, але без антитіл до вірусу гепатиту А (анти-ВГА IgM) у крові. Багато таких випадків реєструвалося серед військовослужбовців радянських військ у Афганістані [2]. Привертало увагу, що значна частина з них раніше вже хворіли на гепатит А. Це суперечило уяві про гепатит А як хворобу, після якої залишається стійкий імунітет. Виникло припущення, що йдеться про іншу самостійну хворобу. Щоб довести це, професор М.С. Балаян провів дослід із самозараження [3].

В крові у дослідника було багато антитіл до вірусу гепатиту А, а це дозволяло виключити можливість зараження гепатитом А. У якості заразного матеріалу використано концентрат фекального екстракту, зібраний від 9 хворих на гепатит ні-А – ні-В, що заразилися у Афганістані. Через 37 днів після зараження з'явилися перші ознаки захворювання: гарячка та потемніння сечі з наступним розвитком жовтяниці. Дослідження сироваток,

зібраних у різні періоди хвороби, не виявило анти-ВГА IgM. За допомогою електронної мікроскопії були виявлені вірусоподібні частинки розміром 27–30 нм, що були позначені як вірус фекально-орального гепатиту ні А – ні В, а в наступному (1990 р.) – вірус гепатиту Е.

ВГЕ – сферична частинка, позбавлена оболонки, з наявністю одноланцюгової РНК (довжина 750 нуклеотидів) позитивної полярності. Відкриття збудника дозволило розробити діагностичні препарати та вакцини проти нього [4].

Вивчення епідеміології гепатиту В встановило наявність стійких вогнищ інфекції на території країн Південно-Східної Азії, включаючи Індію та Китай, Північної і Центральної Африки, Центральної Америки. Великі спалахи інфекції виникали і на теренах Радянського Союзу (зокрема у Туркменії). У більшості випадків спалахи ГЕ були «водного» походження, пов'язані зі забрудненням джерел питного водопостачання.

ГЕ виникає серед підлітків та осіб молодого віку частіше, ніж серед дітей. Було встановлено, що на ендемічних територіях 20–40% дітей мають антитіла до збудника хвороби.

Вивчення епідеміології хвороби в ендемічних районах та розробка методів профілактики ГЕ залишається пріоритетним завданням практичної охорони здоров'я багатьох країн [1].

Розроблення діагностичних тест-систем дозволило отримати принципово нові дані про поширення гепатиту на неендемічних територіях. Було встановлено, що поодинокі випадки

гепатиту Е, що виникають на неендемичних територіях, у більшості випадків «завезені» [5]. Мандрівки на літаках сприяють швидкому пересуванню хворого, що перебуває в інкубаційному періоді, з одного регіону до іншого. Масовий туризм та міграція населення сприяють можливості завезення інфекції до Росії. Так, у наших публікаціях описано два випадки ГЕ, зареєстрованих у Москві, у громадянина Росії, що приїхав з Китаю, та у приїжджого з Індії [6]. Врахування особливостей епідеміологічного анамнезу, результати біохімічного обстеження функції печінки, виявлення специфічних маркерів інфекції (анти-ВГЕ IgM) та відсутність маркерів інших гепатотропних вірусів дозволили встановити діагноз гепатиту Е.

Матеріали та методи дослідження. Традиційно, крім офіційної реєстрації випадків гострої інфекції, на поширеність вірусних гепатитів вказують результати сероепідеміологічних досліджень – рівень антитіл у здорового населення.

У наших дослідженнях для виявлення анти-ВГЕ використовували тест-систему, що виготовлена фірмою «Диагностические системы», м. Нижній Новгород. У цій системі використовується рекомбінантний білок, який має детермінанти, кодовані ділянками другої відкритої рамки зчитування марокканського та бірманського ізолятів. Порівняльні дослідження із використанням тест-системи фірми «Abbot» (США) продемонстрували високу чутливість цієї системи. Ці дані співпали із даними CDC, що обрав нижньоновгородську тест-систему у

якості референтної для власних досліджень [7].

Однією з особливостей роботи з фекальними взірцями тварин є значна кількість хибнопозитивних результатів. Тому для підтвердження позитивних результатів продукт ампліфікації піддавали секвестуванню. Аналіз нуклеотидних послідовностей ампліфікованих фрагментів зіставляли з послідовностями ВГЕ, депонованими у GeneBank

Результати та їх обговорення. Дослідження вмісту анти-ВГЕ у донорів крові, що виконано нами та іншими дослідниками, встановило, що рівень анти-ВГЕ у різних регіонах Росії коливається від 0,6 до 4% [8,9]. Аналіз результатів проведених досліджень встановив підвищений рівень анти-ВГЕ в окремих групах населення. До цих груп належать особи, що воювали в Афганістані (29,97%) [10], ВІЛ-інфіковані (до 43,3%) [11], хворі, що лікуються програмним гемодіалізом, хворі на гемофілію, медичні працівники (1,7–5,1%).

Часте виявлення анти-ВГЕ у ветеранів війни в Афганістані відображає значне поширення ГЕ на гіперендемичній території та ризик зараження військовослужбовців. Проте, часте (1–3%) виявлення анти-ВГЕ в інших групах населення та серед населення неендемичних по ГЕ регіонах потребує пояснення. Ймовірно, що у неендемичних районах, зокрема у Росії, відсутні умови для реалізації фекально-орального механізму передачі ГЕ. Поширення інфекції може відбуватися іншими шляхами.

Для пояснення причин частого ви-

явлення анти-ВГЕ у Росії можливі два припущення: існують ситуації, коли той самий вірус викликає певний патологічний стан у одній кліматичній зоні та зовсім інший у другій; ймовірна також перехресна реакція іншого збудника із антитілами, що використовуються для визначення анти-ВГЕ. До того ж, наявність природного вогнища ВГЕ серед тварин, з якими людина має тісний контакт, може призвести до поширення ГЕ на неендемичній території. Через це зацікавленість ГЕ як зоонозною інфекцією зростає.

Перше припущення про можливість міжвидової передачі ВГЕ було зроблене М.С. Балаяном у 1990 році після експериментів по зараженню поросят. У наступному була отримана інформація, що підтверджувала зоонозну природу ГЕ: хворобу виявлено у різних тварин. Рівень гомології послідовностей РНК вірусів, виділених від людей та свиней, становить 74–90%. Частіше анти-ВГЕ виявляють у осіб, що мають контакт з тваринами через свою професійну діяльність (працівники свиноферм, ветеринарні лікарі та ін.) [11,12].

Прямим доказом можливості зараження від тварин є спалах ГЕ, що описаний S.Tei та співав. у 2003 р. [13]. Цей спалах виник після того, як 7 чоловік на півночі Японії з'їли сиру печінку оленя (о. Хокайдо). Ідентичність РНК штамів ВГЕ, що виділені від хворих (п'ятеро людей) та з печінки оленя, підтвердили спільне джерело інфекції. У наступному були зареєстровані випадки ГЕ у людей, які їли сиру печінку або недостатньо прожарене м'ясо інфікованих свиней. Враховуючи, що

до початку наших досліджень (виконані разом з К.Н. Груздевим, В.В. Романеско, М.Л. Філіпенко, А.І. Юровських та ін.) дані про виявлення ВГЕ в свиней на теренах Росії були відсутні, ми дослідили взірці фекалій, зібраних на двох фермах Володимирської та Свердловської областей. Позитивні результати отримані в 5,3 та 6,7% досліджених взірців. Значно частіше були отримані позитивні результати при дослідженні взірців фекалій кабанів, що їх зібрали у Московській та Свердловській областях (відповідно 29,2 та 20,8%). Результати цього дослідження дозволили віднести виділені штами вірусу до генотипу 3 ВГЕ. Вони співпали з даними інших дослідників та свідчать, що на територіях, неендемичних за ГЕ, віруси, що виділені від людей у разі спорадичної захворюваності, і вірус, циркулюючий серед свиней, співпадають за генотипом.

Висновки:

1) встановлено наявність ВГЕ у домашніх свиней; зареєстрована висока частота виявлення ВГЕ РНК у взірцях фекалій диких кабанів;

2) ВГЕ в диких кабанів відноситься до генотипу 3 ВГЕ;

3) Аналіз результатів зіставлення нуклеотидних послідовностей РНК ВГЕ диких кабанів та домашніх свиней встановив їхню високу гомологію.

Зацікавленість проблемою ВГЕ серед свиней перш за все зумовлена суттєвим значенням цих тварин у житті людей (важливий харчовий продукт, використання свинячих органів та тканин у якості трансплантатів людини та ін.). До того ж, описані випадки фульмінантного гепатиту ні А- ні G у

Японії, пов'язані із вживанням погано прожареного м'яса та свинячої печінки [14].

Поза сумнівом, важливими також є дослідження ГЕ в інших тварин та птахів (ВГЕ викликає в курей специфічне захворювання – спленомегалію курей).

Результати, що отримані у останні роки, свідчать про доцільність прове-

дення в Росії подальших досліджень з цієї проблеми. Першочерговим завданням є вивчення причин нерівномірної поширеності анти-ВГЕ серед різних верств населення Росії, а також виявлення випадків гострого гепатиту Е; ідентифікація і характеристика вірусів, подібних до ВГЕ, в домашніх та диких тварин, вивчення ГЕ як зоонозної інфекції

Література

1. Emerson S.U., Purcell R.H. Running like water – the omnipresence of hepatitis E // N.Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, N 23. – P. 2367 – 2368.
2. Огарков П.И., Малышев В.В. Этиологическая структура и эпидемиологические особенности вирусных гепатитов среди военнослужащих // Воен.-мед. журн. – 1992. № 6. – С. 57 – 60.
3. Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal – oral rout // Intervirology. – 1983. – Vol. 20, N 1. – 23 – 31
4. Emerson S.U., Purcell R.H. Hepatitis E virus // Rev. Med. Virol. – 2003. – Vol. 13, N 3. – P. 145 – 154.
5. Wu J.C., Sheen I.J., Chiang T.Y. et al. The impact of traveling to endemic areas on the spread of hepatitis E virus infection: epidemiological and molecular analyses // Hepatology. – 1998. – Vol. 27, N 5. – P. 1415 – 1420.
6. Ибрагим Ел-Морси Ибрагим, Попова О.Е., Бурков А.Н. и др. Случаи гепатита Е, зарегистрированные в г. Москве в 2002 – 2003 гг. // Современные средства иммунодиагностики, иммуно- и экстренной профилактики актуальных инфекций. – СПб., 2004. – С. 39–40.
7. Obradina A., Meng J.H., Ulanova T. et al. A new enzyme immunoassay for detection of antibody to hepatitis E virus // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 17. – P. 360 – 364
8. Кузьменко Е.В., Вахнина Л.Н. К вопросу о частоте обнаружения антител к вирусу гепатита Е у населения неэндемичных регионов на примере Магаданской области // Дальневосточный журн. инфекц. патол. – 2004. № 5. – С. 67 – 68.
9. Федорова О.Е., Алаторцева Г.И., Павлов Н.Н. и др. Частота встречаемости антител к вирусу гепатита Е у населения различных климатографических зон Российской Федерации // Вопр. вирусол. – 2004. №2. С. 4 – 7.
10. Михайлов М.И., Ибрагим Ел-Морси Ибрагим, Попова О.Е. и др. Частота выявления анти-ВГЕ среди ветеранов Советской армии, воевавших и не воевавших в Республике Афганистан в 1979 – 1989 гг. // Современные средства иммунодиагностики, иммуно- и экстренной профилактики актуальных инфекций. – СПб., 2004. – С. 276 – 277.
11. Drobeniuc J., Favorov M.O., Shapiro C.N. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine // J. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 184, N 12. – P. 1594 – 1597.
12. Meng X.J., Purcell R.H., Halbur P.G. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94, N 18. – P. 9860 – 9865.
13. Tei S., Kitajima N., Takahashi K., Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings // Lancet. – 2003. – Vol. 362, N 9381. – P. 371 – 373.
14. Yazaki Y., Mizuo H., Takahashi M. et al. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food // J. Gen. Virol. – 2003. – Vol. 84, Pt 9. – P. 2351 – 2357.

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

И.В. Шахгильдян¹, П.А. Хухлович¹, В.В. Романенко⁵, Г.С. Коршунова²,
А.А. Ясинский², В.А. Хасанова⁶, В.В. Патлусова⁵, С.М. Клименко¹,
М.И. Михайлов³, И.Н. Лыткина⁴, Т.В. Коленова⁵, О.Н. Ершова¹,
Н.И. Шулакова⁴, Н.Д. Ооржак⁷.

¹НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН.

²ФГУЗ Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ.

³НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН.

⁴Управление Роспотребнадзора по Москве.

⁵ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области;

⁶Череповецкая городская больница № 1;

⁷Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Республики Тыва.

Ключевые слова: хронический гепатит В, хронический гепатит С, гепатит-микст, показатели заболеваемости.

Хронічні вірусні гепатити в російській федерації

Й.В. Шахгільдян, П.А. Хухлович, В.В. Романенко, Г.С. Коршунова,
А.А. Ясинський, В.А. Хасанова, В.В. Патлусова, С.М. Клименко,
М.І. Михайлов, І.Н. Литкіна, Т.В. Коленова, О.Н. Єршова,
Н.І. Шулакова, Н.Д. Ооржак.

У статті подані результати детального аналізу захворюваності на хронічні гепатити В та С в Російській Федерації.

Ключові слова: хронічний гепатит В, хронічний гепатит С, гепатит-мікст, показники захворюваності.

Chronic Hepatitis In Russian Federation

I.V. Shahgil'dyan, P.A. Khukhlovich, V.V. Romalenko, H.S. Korhunova,
A.A. Yasyns'kyj, V.A. Khasanova, V.V. Patlusova, S.M. Klimenko, M.I. Mihajlov,
I.N. Lytkina, T.V. Kolenova, O.N. Ershova, N.I. Shulakova, N.D. Oorzhak.

The results of deep analysis of chronic hepatitis B and C morbidity in Russian Federation are given in the article

Keywords: chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, mixt-hepatitis, characteristics of morbidity

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) в настоящее время в РФ – серьезная медицинская и социальная проблема. Их широкое распространение (прежде всего хронического гепатита С), все более частая регистрация среди лиц молодого возраста, значительная роль в форми-

ровании цирроза и первичного рака печени убедительно свидетельствуют об этом [1,2,3].

Сегодня достаточно твердо установлено отсутствие формирования хронических форм у больных энтеральными вирусными гепатитами (гепатитами А и Е). Поэтому официальная регистрация ХВГ сводится к учету только парентеральных вирусных гепатитов (гепатитов В и С). С началом официального учета ХВГ в 1999 г. до настоящего времени ведется регистрация лишь этих двух типов вирусных гепатитов. Учет парентеральных гепатитов иной этиологии (прежде всего гепатита дельта), а также гепатитов смешанной этиологии в масштабе страны еще не налажен (правда, ведется официальная регистрация «гепатитов неуточненной этиологии»).

Важность изучения, необходимость достаточно полной регистрации хронических форм гепатитов В и С (ХГВ и ХГС) определяется во многом тем, что эти формы – основные источники НВ- и НС-вирусных инфекций. По нашим данным, источниками заражения больных острым ГВ в 94–96% служат лица с хроническими формами этой инфекции.

Следует также иметь ввиду, что большую часть летальных исходов в последние годы регистрируют у больных ХВГ, а не острым ГВ (в 2006 г. в РФ такие исходы имели место у 44 больных острым ГВ и ГС и 265 – ХВГ).

Частоте развития хронических форм гепатитов В и С посвящено большое количество работ. По мне-

нию многих авторов, формирование хронического гепатита В наблюдается у 5-10 % больных острым ГВ (нередко при сочетании ГВ с дельта вирусной инфекцией), а развитие хронического гепатита С установлено у 50-70% заболевших острым ГС [1,4].

Всего за период с 1999 г. по 2006 г. включительно в Российской Федерации зарегистрировано, по данным официальной статистики, 517199 больных ХВГ. Из них у 162676 больных диагностирован хронический гепатит В (31,5%), у 332125 – хронический гепатит С (64,2%) и у 22398 – хронический гепатит неуточненной этиологии (4,3%).

В таблице 1 представлены данные о частоте официальной регистрации в РФ в 1999-2006 гг. впервые выявленных больных ХВГ, хроническими гепатитами В и С, а также гепатитами неуточненной этиологии.

Из приведенных в таблице данных хорошо видно, что на протяжении всех 8 лет официальной регистрации ХВГ постоянно преобладал хронический гепатит С. За этот период (1999–2006 гг.) доля ХГС выросла с 54,8% в 1999 г. до 69,3% в 2006 г. В то время как удельный вес хронического гепатита В уменьшился соответственно с 37,9% до 27,1%, а гепатита неуточненной этиологии с 7,3% до 3,6% (табл. 1).

Следует отметить, что диагностику хронических форм ГВ и ГС нельзя считать сколько-нибудь полной, ибо наряду с ежегодно впервые выявленными больными манифестными формами ХГВ и ХГС регистрируют большую когорту «носителей»

вирусов-возбудителей этих инфекций. Их углубленное обследование (включая проведение пункционной биопсии печени) позволяет у большинства из них диагностировать хронический гепатит В или С разной степени активности (чаще всего с умеренной степенью). По нашим данным, при обследовании в клинике НИИ вирусологии РАМН 132 «носителей» HBsAg с очень скудной кли-

нической симптоматикой почти у 3/4 из них при исследовании биоптатов печени был выявлен хронический малоактивный гепатит В. Обследование лиц с длительным обнаружением в крови антител к вирусу гепатита С (их необосновано официально регистрируют как «носителей вируса ГС») также позволило у большинства пациентов диагностировать хронический ГС.

Таблица 1.

Этиологическая структура впервые выявленных больных хроническими вирусными гепатитами в Российской Федерации в 1999-2006 гг.
(по данным официальной регистрации; в %%)

Годы	Зарегистрировано заболевших ХВГ	В том числе больных					
		хроническим гепатитом В		хроническим гепатитом С		хроническим гепатитом неуточненной этиологии	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1999	34556	13116	37,9	18940	54,8	2500	7,3
2000	56322	20696	36,7	32417	57,6	3209	5,7
2001	68911	23271	33,8	42886	62,2	2754	4,0
2002	68921	21595	31,3	44275	64,3	3051	4,4
2003	71715	21436	29,9	47478	66,2	2801	3,9
2004	74537	22479	30,1	49169	66,0	2889	3,9
2005	68366	20034	29,3	45737	66,9	2595	3,8
2006	73871	20049	27,1	51223	69,3	2599	3,6
Всего	517199	162676	31,5	332125	64,2	22398	4,3

В 2006 г. в РФ было официально зарегистрировано 20049 больных ХГВ и 68241 впервые выявленных «носителей» вируса ГВ. В этом же году ХГС был диагностирован у 51223 больных и выявлено в 3 раза больше «носителей» вируса ГС (151972 чел.). Предполагается, что с

учетом скрытых форм в настоящее время в стране живут от 3 до 5 млн. больных хроническим ГВ и от 1,5 до 2 млн. хроническим ГС [1,2].

Заслуживает внимания динамика показателей заболеваемости хроническими гепатитами В и С. В первые годы регистрации, как видно из

таблицы 2, наблюдался отчетливый рост заболеваемости впервые выявленным ХГВ (8,9 на 100 тысяч населения в 1999 г. и 16,0 – в 2001 г.). В Свердловской области с начала регистрации ХГВ в 1997 году и до 2001 года эти показатели выросли с 0,26‰ до 13,08‰ [5]. Аналогичная ситуация имела место в стране и с ХГС. Показатели впервые выявленного ХГС выросли с 12,9‰ в 1999 г. до 29,6‰ в 2001 г. (табл.3).

В дальнейшем (2002-2006 гг.) заболеваемость впервые выявленным ХГВ стабилизировалась, сохраняясь на уровне 13,9-15,5‰, в отдельных регионах заметно уменьшилась. Так, в Свердловской области, где к концу этого периода было охвачено прививками против ГВ 34% населения, заболеваемость ХГВ уменьшилась с 13,08‰ в 2001г. до 9,2‰ в 2006 г.

Динамика показателей заболеваемости впервые регистрируемым ХГС имела в РФ иную динамику (30,7‰ в 2002 г., 34,0 – 2004 г., 35,8 – 2006 г.). В Москве уровень ежегодно регистрируемой заболеваемости ХГС вырос в 2006 г. по сравнению с 1998 годом в 6,4 раза (35,7‰ в 2006 г. и 5,6 в 1998 г.) [3]. Несомненно,

эти данные свидетельствуют об отчетливом и обширном накоплении в РФ источников НВ- и НС-вирусных инфекций, стойком существовании резервуара вирусов ГВ и ГС в популяции.

Важно отметить, что если в первые годы регистрации ХГВ (1999-2002 гг.) заболеваемость острым гепатитом В была выше впервые выявленного хронического, то в последние годы (2004-2006 гг.) – наоборот (табл. 2).

Начиная с 2001 года и на протяжении последних 5-ти лет (2002-2006 гг.), уровень заболеваемости острым ГС отчетливо уменьшался, при этом показатели хронического гепатита С неуклонно росли, во многом превышая показатели заболеваемости острым гепатитом (табл. 3). Такое выраженное увеличение заболеваемости хроническим ГС – результат («эхо») массивного заражения НС-вирусом в предыдущие годы, в период «наркотического Чернобыля» в стране. В настоящее время можно обоснованно считать, что имеет место эпидемия хронических парентеральных вирусных гепатитов (прежде всего гепатита С).

Таблица 2.

Заболеваемость впервые выявленным острым и хроническим гепатитом В в Российской Федерации в 1999-2006 гг.,
(в показателях на 100 тысяч населения)

Годы	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Острый ГВ	43,8	42,5	35,3	19,7	13,0	10,4	8,6	7,0
Хронический ГВ	8,9	14,2	16,0	15,0	14,9	15,5	13,9	14,0

**Заболеваемость впервые выявленным острым и хроническим гепатитом
С в Российской Федерации в 1999-2006 гг.
(в показателях на 100 тысяч населения)**

Годы	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Острый ГС	20,9	21,1	16,7	7,1	5,2	4,8	4,5	4,1
Хронический ГС	12,9	22,2	29,6	30,7	33,1	34,0	31,8	35,8

Отдельные административные территории РФ по уровню регистрируемой заболеваемости ХГВ и ХГС значительно отличались. Так, в 2004 году на одних из них показатели заболеваемости ХГВ достигали 110,8‰–93,3‰ и даже 151,7‰, на других составляли лишь 3,1–4,2‰. Столь же существенно различались в этом году на отдельных территориях показатели заболеваемости ХГС (от 1,3–7,0‰ до 64,6–88,7 и даже 100,3‰). Можно предполагать, что во многом такие различия связаны с разным уровнем диагностики хронических вирусных гепатитов, глубиной обследования «носителей» HBsAg, но есть веские основания связывать их с отличиями в активности эпид. процесса ГВ и ГС в отдельных регионах в те далекие годы, которые предшествовали заражению больных этими инфекциями [6,7].

Подавляющее большинство среди заболевших ХГВ, начиная с 1999 г. до настоящего времени, составляли взрослые (93,5% в 1999 г., 96,7% – 2003 г., 97,9% – в 2006 г.). На долю детей до 14 лет приходилось от 6,5% (1999 г.) заболевших хроническим ГВ до 2,1‰ в 2006 г. (табл. 4). Причем 3/4 из них были старше 6 лет (74,4% в 2000 г. и 76,5% – в 2006 г.).

Среди зарегистрированных больных ХГС также преобладали взрослые.

Дети до 14 лет составляли лишь 2,4%... заболевших в 1999 г. и 1,3‰ в 2006 г.

Важной особенностью возрастной структуры заболевших ХГВ и ХГС взрослых (как показал ее анализ в РФ, Москве и Свердловской области) явилось преобладание среди них лиц молодого возраста (19-29 и 30-39 лет) [5,6,8]. Основными путями их инфицирования НВ- и НС-вирусами в годы, когда произошло заражение этими вирусами, явились парентеральное употребление психоактивных препаратов, половые контакты с больными, чаще всего хроническими формами ГВ и ГС, а также в результате различных медицинских манипуляций. Несомненно, активное вовлечение в эпидемический процесс ГВ и ГС лиц молодого, наиболее репродуктивного возраста, может способствовать дальнейшей активизации полового пути передачи возбудителей этих инфекций, более интенсивному перинатальному заражению НВ-вирусом (реже НС-вирусом) детей.

Все большее внимание привлекают к себе хронические вирусные гепатиты смешанной этиологии (регистрация их в масштабах страны до настоящего времени не ведется). По данным центра по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами при С.-Петербургском НИИЭМ им. Па-

стера [6], полученным по отчетам ряда регионов РФ, у 12% вновь выявленных в 2002-2003 гг. больных ХВГ был диагностирован хронический вирусный

гепатит-микст (в возрастных группах 15-19, 20-29 и 30-39 лет этот показатель достигал 17-18%).

Таблица 4.

Показатели заболеваемости и удельный вес (в %) детей среди больных хроническим гепатитом В в Российской Федерации в 1999-2006гг.

Годы	Общее число зарегистрированных больных ХГВ	Показатели заболеваемости на 100 тысяч населения	В том числе у детей до 14 лет включительно		
			Абс. число заболевших ХГВ	Показатели на 100 тыс. детского населения	%
1999	13116	8,9	851	3,1	6,5
2000	20696	14,2	1216	4,6	5,9
2001	23271	16,0	1123	4,4	4,8
2002	21595	15,0	966	4,0	4,5
2003	21436	14,9	716	3,1	3,3
2004	22479	15,5	634	2,7	2,8
2005	20034	13,9	502	2,3	2,5
2006	20049	14,0	417	1,9	2,1

В этой связи представляют интерес полученные докторантом НИИ вирусологии РАМН О.Н. Ершовой результаты исследования крови больных хроническим гепатитом С на наличие разных маркеров ГВ (HBsAg, анти-HBs, анти-HBe, анти-HBcor IgM, суммарные HBcor). Эти маркеры были выявлены у 22,2% таких больных, в том числе у 6,3% был обнаружен HBsAg [9].

При анализе этиологической структуры хронических вирусных гепатитов смешанной этиологии, впервые выявленных в 2002-2003 гг., было установлено, что наиболее часто (до 73%) имело место сочетание ХГВ и ХГС [6]. В клинике НИИ вирусологии в эти годы среди больных ХВГ-микст также часто (у 68%) было отмечено наличие маркеров ГВ и ГС. Тревожит то, что в этих случа-

ях может иметь место отчетливое увеличение хронической потенции. Следует отметить, что в последние годы среди выявленных больных хроническими вирусными гепатитами наметилось сокращение числа и доли больных ХВГ-микст. В Москве они составляли 15,3% в 1998 г. и только 6,7% в 2006 г. среди зарегистрированных в эти годы больных ХВГ [8].

В последние годы заметное место в этиологической структуре ХВГ-микст занимает сочетание хронических гепатитов В и С с гепатитом А. Наличие ХВГ-микст такой этиологии по частоте уступает только сочетанию хронического ГВ с хроническим ГС. В некоторых регионах в отдельные годы частота сочетания ХГВ с ГА достигала 11,6% (Москва, 2004г.), а ХГС с ГА -16,3%

(С.-Петербург, конец 90-х годов прошлого века) [7], но чаще эти показатели бывали меньше (1,8-3,0-4,8%). Как показывает наш опыт работы на вспышках гепатита А, наложение этой инфекции на предшествующие хронические вирусные гепатиты В или С, как правило, ведет к заметному изменению ее клинического облика, более тяжелому течению болезни, менее благоприятному исходу.

Приведенные данные диктуют необходимость ввести в практику вакцинацию против гепатита В больных хроническим гепатитом С (естественно, в случаях отсутствия у таких больных маркеров HBV-инфекции). В Москве, Екатеринбурге, Перми такая практика нашла применение и, несомненно, будет способствовать уменьшению числа больных ХВГ-микст. Важно отметить, что введение вакцины против ГВ больным хроническим ГС приводит к появлению у большинства из них (56-94%) специфических антител в защитной концентрации.

Не менее важна и вакцинация больных хроническими вирусными гепатитами В и С против гепатита А. Результаты применения вакцины «Хаврикс» у таких больных, обобщенные в работе F. Andre et al. [10], свидетельствуют, что ее введение не сопровождалось у них появлением серьезных побочных реакций, а активность АлАт почти не повышалась. Хотя пациенты с хроническими заболеваниями печени «продемонстрировали более низкую и медленную ответную реакцию на вакцинацию против ГА, чем здоровые лица», двукратная их иммунизация этой вакциной позволила у 94,3% больных хроническим ге-

патитом С и у 97,7% больных хроническим гепатитом В добиться появления анти-ВГА в защитной концентрации. У здоровых лиц эти антитела в ответ на введение вакцины против ГА были выявлены в 98,2% случаев, но концентрация их была выше. Полученные данные позволили начать вакцинацию против гепатита А у больных с хроническими формами гепатитов В и С в Москве, в городском гепатологическом центре.

Важно, чтобы имеющийся опыт проведения вакцинации против ГВ у больных хроническим гепатитом С и против гепатита А у заболевших ХГВ и ХГС, нашел широкое применение. Полезно при этом использовать комбинированную вакцину против гепатитов А и В (например, вакцину «Твинрикс», зарегистрированную в 2006 году в Российской Федерации и с 1996 года применяемую во многих странах).

Таким образом, в настоящее время на фоне выраженного снижения показателей заболеваемости острыми гепатитами В и С наблюдается отчетливый рост хронических форм гепатита С (ХГС уверенно доминирует в этиологической структуре хронических вирусных гепатитов). Такая ситуация свидетельствует о массивном накоплении источников HB-, HC-вирусных инфекций, стойком сохранении резервуара вирусов ГВ и ГС в популяции. В настоящее время отмечаются значительные различия в показателях заболеваемости ХГВ и ХГС в отдельных регионах, что может быть связано с отчетливыми отличиями в полноте и глубине диагностики этих инфекций, а также разной активностью там эпидемических процессов гепатитов В и С в те прошлые годы, ког-

да имело место заражение НВ- и НС-вирусами.

Официальное выявление хронических вирусных гепатитов и сегодня остается далеко не полным, так как значительная часть хронических форм ГВ и ГС проходит под диагнозом «носители» НВ- и НС-вирусов.

Особенностью последних лет явилось преобладание среди заболевших ХГВ и ХГС лиц молодого, наиболее репродуктивного возраста (19–29 и 30–39 лет), а также значительный

удельный вес больных ХВГ смешанной этиологии (среди которых до 73% составляют лица с наличием маркеров ГВ и ГС), что значительно увеличивает у них хроническую потенцию.

Обоснована необходимость вакцинации больных ХГС против ГВ, а также лиц с хроническими вирусными гепатитами против ГА. Показано, что введение этих вакцин таким больным ведет в большинстве случаев к появлению у них специфических антител в защитной концентрации

Литература

1. Балаян М.С., Михайлов М.И. // Энциклопедический словарь «Вирусные гепатиты», издание 2-е, Москва, Амипресс, 1999г., 304 с.
2. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика), Москва, ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003, 384 с.
3. Шляхтенко Л.И. «Эпидемиологическая диагностика хронических вирусных гепатитов». Руководство для врачей, С.-Петербург, 2001, 183 с.
4. Волчкова Е.В. Острый вирусный гепатит В. Кн. «Практическая гепатология» под редакцией Н.А.Мухина, Москва, 2004, с. 27-33.
5. Романенко В.В., Патлусова В.В., Юровских А.И. и др. // «Хронические вирусные гепатиты: организация диспансерного наблюдения». Материалы VII Всероссийской научно-практ. конференции «Вирусные гепатиты» 29-31 мая 2007г., Москва, 2007, с. 132-133.
6. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор, 5 выпуск под редакцией А.Б. Жебуна, С.-Петербургский НИИЭМ им. Пастера, С.-Петербург, 2005.
7. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор, 6 выпуск под редакцией А.Б. Жебуна, С.-Петербургский НИИЭМ им.Пастера, С.-Петербург, 2006.
8. Шулакова Н.И., Лыткина И.Н., Филатов Н.Н. и др. // Состояние заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в Москве. Материалы VII Всероссийской научно-практ. конференции «Вирусные гепатиты» 29-31 мая 2007 г., Москва, 2007., с. 125-126.
9. Ершова О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи и совершенствование профилактики этой инфекции // Автореферат диссертации доктора мед.наук, Москва, 2006., 47 с.
10. Андре Ф., Ван Дамм Р., Сафари А. и др. Инактивированная вакцина против гепатита А: иммуногенность, эффективность, безопасность и рекомендации к применению. «Эпидемиология и вакцинопрофилактика» (специальный выпуск), 2002., № 3-4, с. 1-11.

ГЕНЕТИЧНА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ HBV ТА ІМУННЕ РЕАГУВАННЯ ОРГАНІЗМУ ПРИ HBV-ІНФЕКЦІЇ

М.А. Тимкович¹, В.П. Малий²

¹Ужгородський національний університет,

²Харківська медична академія

Ключові слова: генетична варіабельність вірусу, типи імунологічного реагування, HBV- інфекція.

Генетическая вариабельность HBV и иммунное реагирование организма при HBV-инфекции

М.А. Тимкович¹, В.П. Малий²

На основании генодиагностических и иммунологических исследований установлено генетическую гетерогенность HBV и типы иммунологического реагирования организма, изучено влияние генотипа HBV на клинику и исход HBV- инфекции.

Ключевые слова: генетическая вариабельность вируса, типы иммунологического реагирования, HBV- инфекция.

The genetic hbv variability and immune body response at HBV-infection

М.А. Temkovich, V.P. Malyj

On the basis of the conducted genodiagnostic and immunological researches among the patients with AHB and CHB it was established the genetic HBV heterogenics and the types of immunological body reaction and their influence on the course of the HBV- infection was studied.

Keywords: genetic virus variability, types of immunological reaction, HBV- infection.

Вступ

Вірус гепатиту В вважається найбільш вивченим серед інших гепатотропних вірусів. Але в останні роки з'явилися нові дані про вплив його генетичної мінливості на перебіг та наслідки хвороби. Мінливість HBV проявляється як в існуванні різних генотипів вірусу, так і у виникненні вірусних мутацій. Характер експресованих вірусом антигенних структур,

що мають різну імуногенність, змінюється в залежності від генотипу вірусу та його генних мутацій. Сьогодні відомо вісім генотипів вірусу HBV: від А до Н, що відрізняються за своєю нуклеотидною послідовністю приблизно на 8% [1,2,3]. Крім того, дані з генетичної гетерогенності HBV, що назбиралися за останні роки, вказують на те, що в межах окремих генотипів ідентифіковані й субтипи

(геноваріанти) HBV [4]. Але субгенотипічна класифікація поки що не є загальноприйнятою і потребує подальшого уточнення та доповнення. Згідно з зарубіжними науковими даними генетична структура вірусу суттєво впливає на клінічний перебіг інфекційного процесу, імунологічне реагування організму, ефективність противірусної терапії тощо [3,4].

Сьогодні більшість дослідників вважають, що одним із факторів, які визначають подальший перебіг HBV-інфекції, є взаємодія вірусу з імунною системою хазяїна. Крім того, елімінація вірусів із організму забезпечується адекватною імунною відповіддю, а недостатня інтенсивність імунного запалення сприяє персистенції вірусної інфекції [5,6,7]. В останні роки доведено, що ініціаторами імунної відповіді організму є цитокіни, які не тільки беруть участь у формуванні регуляторних захисних реакцій, але і забезпечують гомеостаз організму в цілому. Дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга – ключова ланка імунних порушень при HBV-інфекції. Порушення балансу між цитокінами відіграє провідну роль у тривалій персистенції HBV, прогресуванні захворювання з подальшою хронізацією процесу. Перебіг і наслідки хвороби значною мірою залежать від збалансованості основних регуляторних цитокінів. З цих позицій, HBV-інфекцію можна розглядати як „незбалансовану цитокінемію” [6,9]. Встановлено, що типи імунологічного реагування, пов’язані з одним із варіантів активації лімфоцитів з переважанням

клонів Т-хелперів 1-го або 2-го типів, різняться продукованими цитокінами і стимулюючою роллю в розвитку імунної відповіді за клітинним або гуморальним типами.

Варто відмітити, що результати досліджень генетичної мінливості HBV, цитокінової мережі та імунного реагування при гострій та хронічній HBV-інфекції суперечливі та неоднозначні, а вітчизняні дані, щодо взаємозв’язку між генотипом HBV та цитокіновим профілем у хворих з HBV-інфекцією, поодинокі (Малий В.П., Лядова Т.І.).

Тому, враховуючи вищевказане, проведення комплексного генодіагностичного та імунологічного обстеження хворих на HBV-інфекцію з вивченням генетичної гетерогенності HBV та дослідженням динаміки прозапальних та протизапальних цитокінів є не тільки актуальним, а й перспективним.

Метою наших досліджень було вивчення генотипічної варіабельності HBV в Закарпатському регіоні України та встановлення впливу генотипу вірусу на динаміку цитокінової мережі при гострій та хронічній HBV-інфекції.

Матеріали та методи

Обстежено 155 хворих з гострою та хронічною HBV-інфекцією, з них 76 хворих (49 %) на гострий гепатит і 79 (51%) з хронічним гепатитом. Серед хворих жінок було 83 (53,5%); чоловіків – 72 (46,5%); переважали особи молодого та середнього віку – 117 (75,5%), 38 осіб були старшого віку (24,5%). Відповідно до важкості перебігу ГГВ пацієнти були розподі-

лені наступним чином: з середньоважким перебігом – 65 осіб (85,5%), із важким – 11 (14,5%). У хворих на ХГВ мінімальна активність процесу спостерігалася в 67 осіб (84,8%), слабовиражена – в 12 (15,2%). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб: донори крові, віком від 18 до 35 років, з них 14 чоловіків та 6 жінок.

Діагноз ГГВ та ХГВ встановлювали з урахуванням комплексу клініко-епідеміологічних, лабораторно-інструментальних даних та підтверджували виявленням у сироватці специфічних серологічних маркерів ГВ (HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, HBeAg, анти-HBe) методом імуноферментного аналізу (ІФА) (ELISA), використовуючи тест-системи НВО “Диагностические системы” (Росія). На підставі негативних результатів індикації серологічних маркерів гепатитів А, С, D (анти-HAV IgM, анти-HCVсум., анти-HDV) виключали мікст-гепатити. Важкість ГГВ визначали за критеріями, запропонованими Ж.І. Возіановою (2001). Діагноз ХГ ставили згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду та класифікацією, прийнятою на міжнародному конгресі гастроентерологів (WCOG, Лос-Анджелес, 1994).

Генодіагностичні дослідження включали визначення реплікативної активності HBV на підставі виявлення в сироватці крові HBV DNA методом ПЛР із використанням тест-систем ЦНДІ епідеміології МОЗ РФ (набір реагентів “Полігеп В” фірми “Літех”, Москва, Росія). Усім хворим

було проведено генотипування ДНК HBV з використанням рестрикційного аналізу за методом М. Mizokami із співавт. (1999) у модифікації ЦНДІЕ м. Москви.

Сироваткові концентрації досліджуваних цитокінів (ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10) визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-систем ТОВ “Протеиновый контур” (Санкт-Петербург, Росія).

Усім хворим у динаміці хвороби здійснювалось УЗД органів черевної порожнини за допомогою ультразвукового сканера Ultima Pro-30 виробництва „Радмір” (Харків, Україна) з використанням датчиків частотою 3,5–6 МГц за стандартною методикою.

Результати досліджень статистично оброблені з використанням методів варіаційної статистики. Статистична обробка здійснювалася за допомогою програм “Exsel-2000” та “STATISTIKA for Windows” (Statsoft Inc, США) на комп’ютері із процесором CPU Athlon 64-3200 Tray.

Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що у хворих з HBV-інфекцією в Закарпатському регіоні України домінуючими є два генотипи вірусу ГВ: D і А, однак при ГГВ переважає D генотип HBV – 54 хворих (71,1%). Значно рідше спостерігався генотип А – 15 осіб (19,7%). Кількість хворих, у яких генотип вірусу встановити не вдалося, склала 9,2% (7 осіб).

У хворих на ХГВ генотипи А і D виявлялися майже з однаковою частотою: у 39,2% (31 хворий) генотип А,

у 41,8% випадків (33 хворих) генотип D. Кількість хворих на ХГВ, у яких генотип вірусу встановити не вдалося, склала 19% (15 осіб).

Отже, генотипова структура HBV у хворих на гострий та хронічний гепатити суттєво відрізняється (рис.1).

У пацієнтів з тяжким перебігом ГГВ (11 хворих) переважно вияв-

ляли D генотип вірусу – 90,9% (10 осіб). При середньотяжкому перебігу хвороби співвідношення генотипів змінювалось – генотип D виявлено у 67,7% (44 хворих), частіше, порівняно з тяжким перебігом, виявлено А генотип (у 21,5% хворих проти 9,1%). У 7 хворих (10,8%) генотип встановити не вдалося.

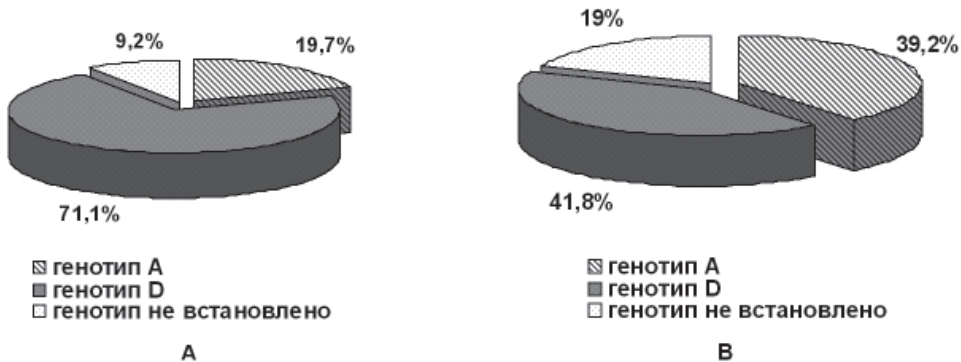


Рис.1. Генетична гетерогенність HBV у хворих на ГГВ (А) та ХГВ (В).

У хворих на ХГВ з мінімальною активністю процесу (67 хворих) частота поширення генотипів А і D відрізнялася несуттєво: у 44,8% (30 осіб) D генотип і у 34,3% (23 особи) А генотип вірусу. Але у хворих зі слабовираженою активністю інфекційного процесу співвідношення генотипів було іншим, частіше виявлявся генотип А (66,7% проти 25,0%).

Генотип встановити не вдалося у 15 осіб (19%), з них 14 хворих з мінімальною та 1 – із слабовираженою активністю.

Встановлено два генетичних варіанти вірусу з домінуванням I геноваріанту генотипу D HBV, як у хворих на ГГВ, так і у хворих на ХГВ. Частота виявлення I геноваріанту

при середньотяжкому ГГВ складала 88,6% і 90% – при тяжкому перебігу хвороби; II геноваріанту – 11,4% при середньоважкому і 10% при важкому перебігу ГГВ. У хворих на ХГВ (33 пацієнти) частота I геноваріанту становила 96,7% у разі мінімальної активності процесу і 66,7% при слабовираженій активності, II геноваріанту – 3,3% при мінімальній та 33,3% при слабовираженій активності ХГВ.

Аналіз впливу генотипу вірусу на активацію імунної відповіді показав, що у хворих на гострий гепатит з D генотипом HBV у розпалі хвороби показники синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-2; $p < 0,05$), вірогідно, нижчі, ніж при А

генотипі. Проте, рівень їх підвищеної активності значно триваліший і зберігається у періоді реконвалесценції, а це вказує на переважання клітинної ланки імунної відповіді у хворих на ГГВ з D генотипом вірусу (рис. 2А).

У хворих на гострий гепатит з А генотипом вірусу на перший план виступає інтенсивніша активність протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10, $p < 0,05$); особливо це проявляється у період реконвалесценції гострого гепатиту; що вказує на пе-

реважа́ння гуморального напрямку імунного реагування організму (рис. 2В). Такий варіант імунного реагування частіше за інші призводить до подальшої персистенції HBV.

У хворих на ХГВ з D генотипом HBV в динаміці хвороби встановлено низький синтез прозапальних та протизапальних цитокінів, тоді як при А генотипі рівні досліджуваних цитокінів були вищими. Це можна тлумачити як показник сильнішої імунної відповіді у хворих на ХГВ з генотипом А (рис. 3).

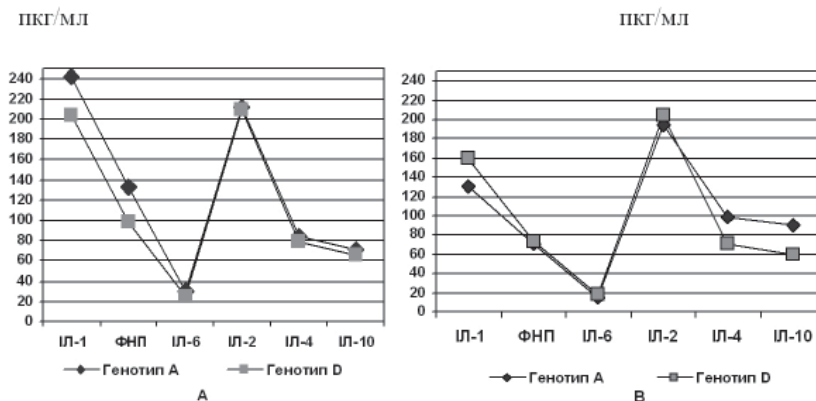


Рис.2. Рівні досліджуваних цитокінів у хворих на ГГВ з різними генотипами HBV у періодах розпалу (А) та реконвалесценції (В)

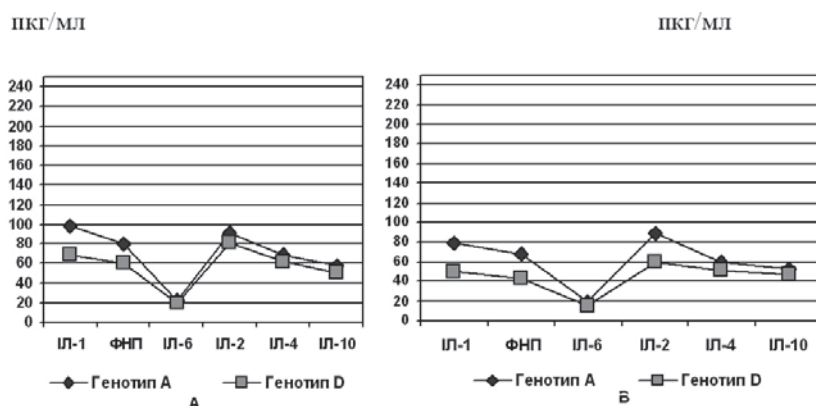


Рис. 3. Рівні досліджуваних цитокінів у хворих на ХГВ з різними генотипами HBV у періодах загострення (А) і ремісії (В)

Висновки

У Закарпатському регіоні України встановлена одночасна циркуляція генотипів D (геноваріанти I, II) та A HBV. Генотип D переважає у хворих на ГГВ (71,1% проти 19,7%), тоді як у пацієнтів з ХГВ генотипи A і D зустрічаються майже з однаковою частотою (41,8% і 39,2% відповідно).

У хворих на ГГВ та ХГВ встановлено домінування I геноваріанта генотипу D (відповідно 88,9% та 93,9%).

Активация прозапальних та протизапальних цитокінів пов'язана з генетичною варіабельністю вірусу. У хворих на ГГВ, зумовлений D генотипом HBV, у розпалі хвороби показники синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) вірогідно нижчі, ніж у хворих на ГГВ з A генотипом вірусу. Проте, рівень їх підвищеної активності значно триваліший і зберігається у період реконвалесценції, що вказує на переважання клітинної ланки імунного реагування організму у хворих на ГГВ з генотипом D вірусу. У хворих на ГГВ з A генотипом HBV у стадії реконвалесценції на

перший план виступає синтез проти-запальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10). Те, що синтез прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на ХГВ із D генотипом HBV виявився меншим, ніж при A генотипі вірусу, підтверджує слабку імуногенність генотипу D при хронічній HBV-інфекції.

Вплив генетичної гетерогенності HBV на складні механізми імунопатогенезу хвороби, зокрема на синтез регуляторних цитокінів, обґрунтовує доцільність комплексного обстеження та динамічного спостереження за перебігом HB-вірусної інфекції. Без врахування генетичних особливостей HBV та динамічного спостереження за синтезом регуляторних цитокінів неможливе якісне прогнозування перебігу та наслідків гепатиту B. Створення такої стратегії лікування, яка б дозволяла керувати імунною відповіддю хазяїна, спрямовуючи імунне реагування у напрямку елімінації збудника хвороби, також неможливе без врахування генетичної гетерогенності HBV та її зв'язку з особливостями імунного реагування.

Література

1. Arauz- Ruiz P. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Central America reflected in the genetic variability of the small S-gene / P. Arauz- Ruiz, H. Norder, K.A. Visona et al. // J. Infect. Dis.- 1997.- Vol.176.- P. 851-858.
2. Arauz- Ruiz P. Genotype H : a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America / P. Arauz- Ruiz, H. Norder, B.H. Robertson et al. // J. Gen. Virol.- 2002.- Vol. 83.- P. 2059-2073
3. Kao J.H., Chen P.J., Las M. Y. et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B // Gastroenterology.- 2000. - Vol.118, № 3. – P. 554-559.
4. Norder H., Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes and HBsAg subtypes // Intervirology.- 2004.- Vol. 47.- P. 289-309.
5. Возіанова Ж.І. Інфекційні та паразитарні хвороби: В 3 т. – К.: Здоров'я, 2001. – Т. 1. – С. 566-653.

6. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Байда М.А. Цитокиновый профиль больных хроническими вирусными заболеваниями печени // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Приложение №9. – Том X, №1. – С. 21.
7. Герасун Б.А. Вірусний гепатит В – НВ-вірусна інфекція. – Львів: Вільна Україна, 1993. – 173 с.
8. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. – 2002. – №2. – С. 30–44.
9. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М., Серова Т.И. и др. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите // Тер. архив. – 2001. – №2. – С. 17–20.

УДК 616.36-002-036.1-022.6:578.76:575.22]-092:612.017

ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПОВ HBV НА ДИНАМИКУ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

В.П. Малый¹, Т.И. Лядова², В.П. Чуланов³

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования (Украина),

² Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина (Украина),

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии МЗ РФ (Россия)

Ключевые слова: острый вирусный гепатит В, генотипы, цитокины, типы иммунного реагирования.

Вплив генотипів HBV на динаміку регуляторних цитокінів у хворих на гострий вірусний гепатит В

В.П. Малий, Т.І. Лядова, В.П. Чуланов

Обстежено 163 хворих на гострий гепатит В і виявлено 2 генотипи HBV: D та A. Домінуючим є D генотип вірусу, його виявлено у 90,8% обстежених; A генотип зустрічається у 3,1% хворих.

У хворих з генотипом D HBV хвороба протікає циклічно, із різною важкістю. A генотип виявлено лише у хворих з легким перебігом гепатиту та у разі субклінічного перебігу інфекційного процесу. Залежно від важкості хвороби встановлено три типи імунного реагування: нормореактивний, дисоціативний та гіпореактивний.

Ключові слова: гострий вірусний гепатит В, генотипи, цитокини, типи імунного реагування.

The impact of genotypes HBV on dynamic of regulatory cytokines in patients with acute hepatitis B.

V.P. Malyj, T.I. Lyadova, V.P. Chulanov

163 patients with acute hepatitis B were examined. Two genotypes, D and A, were detected. Genotype D appeared to be dominating (90,8% of cases). Certain differences in the clinical signs of the disease among HBV genotype D genetic variants were established. Three types of immune reactions were established: normally reactive, dissociative, and hyporeactive. These types can be determined by the character of the principal regulatory cytokine response and are in close relation with severity degree, clinical signs, and the outcomes of the disease.

Keywords: acute hepatitis B, genotypes, cytokine, types of immune reactions.

Введение. Проблема вирусных гепатитов с парентеральным механизмом заражения занимает доминирующее место среди всех заболеваний печени и является одной из наиболее актуальных в современной гепатологии. С этими инфекциями связано большинство летальных исходов у больных острыми вирусными гепатитами, а также развитие у них хронических заболеваний печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [1,2]. Нельзя не принимать во внимание тот факт, что длительное течение болезни с затяжным периодом реконвалесценции и серьезными заключительными явлениями обуславливает существенный материальный ущерб, наносимый затратами на лечение данного заболевания [2].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в выявлении маркеров вирусных гепатитов, в раскрытии патогенетических механизмов, обеспечивающих санацию организма от гепатотропных вирусов через цитолиз собственных клеток, пораженных вирусами [3,4,5]. Существенным достижением современной клинической медицины является широкое использование возможностей высокоинформативных диагностических технологий [6,7,8,9]. Современные иммунологические и молекулярно-биологические методы диагностики, такие как индикация антител к вирусу ГВ в ИФА и иммуноблотинге, исследование нуклеотидных последовательностей HBV DNA с последующим определением генотипа вируса, способствуют усо-

вершенствованию диагностики и прогнозирования исхода болезни [10]. Результаты генотипизации характеризуются большей однозначностью по сравнению с другими методами исследования и представляют информацию для выявления эволюционных и эпидемиологических связей различных изолятов вируса ГВ [5,9].

Особенности репликации HBV с перманентным достраиванием доминирующей цепи определяют вероятность ошибок синтеза, многовариантность, гетерогенность вируса. Речь идет о мутантах вируса ГВ. Мутанты вируса ГВ (Genetic variant of hepatitis B virus) – варианты вируса, отличающиеся от прототипных штаммов по нуклеотидным последовательностям ДНК [6].

В сравнении с другими ДНК-содержащими вирусами, вирус ГВ обладает более высокой генетической вариабельностью из-за наличия в его цикле репликации этапа обратной транскрипции с образованием прегенома. Идентифицированы вирусы ГВ с мутациями во всех генах вируса.

Достоверно известно, что генотип вируса ГВ влияет на течение инфекционного процесса, клинические проявления, особенности иммунного ответа, эффективность противовирусной терапии и исход болезни [4,10,11]. К сожалению, изучение генотипов HBV, циркулирующих на территории Украины, влияние их на течение заболевания и особенности иммунного ответа до настоящего времени не проводились.

Целью нашей работы явилось прогнозирование клинического течения, тяжести и исходов ГВ на основании генодиагностических исследований и динамики основных регуляторных цитокинов.

Материалы и методы. Обследовано 163 больных с острым вирусным гепатитом В (ОГВ). Из них мужчин было 84 (51,5%), женщин – 79 (48,5%). В основном преобладали лица молодого и среднего возраста – 154 человека (94,5%) и лишь 9 человек были старше 51 года (5,5%).

Диагноз ОГВ у всех больных был подтвержден лабораторно обнаружением в крови специфических маркеров: HBsAg и анти-HBc IgM методом ИФА, ДНК вируса ГВ определялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Материалом для исследования служила сыворотка крови больных ОГВ, полученная в период разгара болезни (I период) и в период реконвалесценции (II период).

Генотипирование вируса ГВ проводилось по методу М. Mizokami с соавт. (1999) в модификации ЦНИИЭ МЗ РФ (Москва). Для определения генотипов вируса использовались ПЦР и рестрикционный анализ.

Уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-4) определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием диагностических тест-систем ООО “Протеиновый контур” (Санкт-Петербург). Для определения концентрации СРБ использовались диагностические тест-системы “Ольвекс

Диагностикум” (Санкт-Петербург), уровень нитрита в сыворотке крови определяли спектрофотометрически, методом Грисса-Илосвая с сульфонамидом и 1-нафтилэтилендиамина ндигидрохлоридом.

Было выделено 2 группы больных: 1-ю группу составили больные с легким течением ОГВ – 85 (52,1%) и 2-ю группу – больные со среднетяжелым течением – 78 (47,9%) пациентов. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет. Результаты исследований обработаны статистически с вычислением критерия достоверности t и p по Стьюденту.

Результаты исследований и их обсуждение. У обследованных нами пациентов методом ПЦР была определена ДНК HBV, выявлялась в 100% случаев.

При генотипировании вируса у 148 больных (90,8%) выявлен генотип D HBV, у 5 пациентов (3,1%) – генотип A вируса (рис. 1). Количество больных, у которых была выявлена ДНК HBV, но генотип вируса установить не удалось, составило 6,1% (10 больных.).

У больных с легким течением ГВ генотип D вируса был установлен в 89,4% (76 больных), генотип A – в 5,9% (5 больных.), у 4,7% (4 больных) генотип вируса установить не удалось. У больных со среднетяжелым течением ГВ генотип D HBV был выявлен в 92,3% (72 чел.), генотип A не встречался вовсе; у 6 чел (7,7%) генотип установить не удалось.

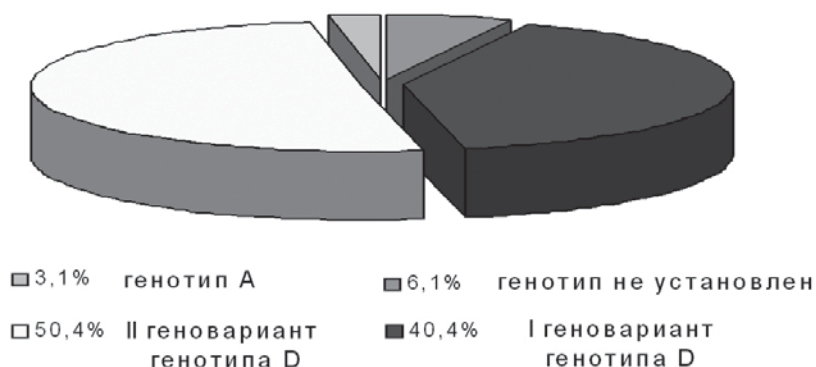


Рис. 1. Частота выявления отдельных генотипов и геновариантов вируса ГВ.

Таким образом, установлено, что в Харьковском регионе генотип D HBV регистрируется гораздо чаще, нежели генотип А – 90,8% и 3,1% соответственно ($p < 0,05$). Поэтому можно считать установленным, что генотип D является доминирующим у больных ОГВ.

При изучении субтипов HBsAg методом рестрикционного анализа было выявлено два генетических варианта вируса: I – генетически близкий к изоляту XXHEPAV (GeneBank No X02469, Латвия, Bichko V. et al. FEBS Lett. 185:208-212, 1985) и II – генетически близкий к изоляту HBVGEN1 (GeneBank No Z35716, Польша, Plucienniczak A., 1994). Частота выявления I геноварианта генотипа D HBV в группе больных с легким течением составила 42,1% (32 больных), II геновариант был выявлен у 57,9% (44 больных). В группе больных со среднетяжелым течением ОГВ частота выявления I геноварианта составила 47,2% (34 больных), а II геновариант выявлен у 52,8% (38 больных). В наших исследованиях I геновариант HBV встречался чаще, но для установле-

ния статистических различий необходимо большее количество больных HBV-инфекцией.

Для установления возможной взаимосвязи между клиническими проявлениями гепатита и геновариантом генотипа D HBV сравнивали частоту отдельных клинических симптомов болезни в зависимости от геноварианта. Полученные данные представлены в табл. 1.

При сравнении клинических проявлений болезни, вызванной I и II геновариантами генотипа D вируса, выявлены некоторые различия. Так, у больных со II геновариантом вируса атралгии возникали чаще, чем при I геноварианте (соответственно 18,3 и 7,5%; ($p < 0,05$); повышение температуры тела отмечалось в 34,1% и 16,6% соответственно ($p < 0,05$). Но у лиц с I геновариантом, в отличие от больных со II геновариантом, значительно чаще развивался диспепсический синдром. Так, снижение аппетита отмечалось у 65,1% больных с I геновариантом, у лиц со II геновариантом – в 54,9% ($p < 0,05$), тяжесть в области правого подреберья – соответственно у 53% и 48,8%

больных ($p>0,05$), тошнота – соответственно в 48,5 и 43,9% ($p>0,05$).

Поскольку частота возникновения некоторых клинических симптомов у больных ОГВ с I и II геновариантами генотипа D HBV не

всегда отличалась статистически достоверно, влияние геновариантов генотипа D вируса на клинические проявления и течение болезни требует дальнейшего изучения.

Таблица 1

Частота отдельных клинических симптомов в разгаре заболевания у больных ОГВ в зависимости от геноварианта генотипа D HBV

Симптомы	I геновариант n=66		II геновариант n=82	
	абс.	%	абс.	%
1. Общая слабость	62	93,9	74	90,2
2. Головная боль	12	18,1*	9	10,9
3. Снижение аппетита	43	65,1*	45	54,9
4. Тяжесть в правом подреберье	35	53	40	48,8
5. Тошнота	32	48,5	36	43,9
6. Гепатомегалия	54	81,8	69	84,1
7. Кожный зуд	16	24,2	18	23,1
8. Артралгии	5	7,5	15	18,3*
9. Субфебрилитет	11	16,6	28	34,1*
10. Желтушная окраска кожи и склер	61	92,4	79	96,3

* $p<0,05$ между показателями I и II групп.

Данные некоторых биохимических исследований и длительность пребывания в стационаре у больных с различными геновариантами генотипа D представлены в табл. 2.

Изучая биохимические показатели и длительность пребывания в стационаре у больных с разными геновариантами генотипа D вируса ГВ, нам не удалось установить статистически достоверных отличий. Уровни общего билирубина отличались незначительно и составляли соответственно $168,8\pm 8,3$ и $167,8\pm 9,0$ мкмоль/л ($p>0,05$). Показатели активности АлАТ состав-

ляли $17,6\pm 2,7$ ммоль/л в час при I геноварианте генотипа D и $16,5\pm 2,9$ ммоль/л в час при II ($p>0,05$). Количество койко-дней, проведенных в стационаре, у больных ОГВ с разными геновариантами генотипа D было практически одинаковым – $32,0\pm 1,4$ и $31,3\pm 1,8$ дней ($p>0,05$).

Учитывая, что в патогенезе HBV-инфекции исход заболевания определяет состояние иммунной системы организма, проанализированы особенности динамики иммунного ответа в группах больных ОГВ с разными геновариантами генотипа D.

Таблица 2

Уровень билирубина и активность трансаминаз у больных ОГВ в зависимости от установленного геноварианта генотипа D HBV

Геновариант генотипа D HBV	Билирубин (мкмоль/л)		АлАТ (ммоль/л в час)	Койко/дн
	общий	прямой		
I геновариант (n=66)	168,8±8,3	92,1±6,4	17,6±2,7	32,0±1,4
II геновариант (n=82)	167,8±9,0	95,7±7,5	16,5±2,9	31,3±1,8

Изучена динамика цитокинов и уровень СРБ и NO у 82 больных ОГВ в зависимости от геновариантов генотипа D. У обследованных больных I геновариант встречался в 46,8% (39 чел.), II – в 53,2% (43 чел.) случаев. При изучении полученных показателей были выявлены определенные различия в продукции цитокинов. Данные представлены в табл. 3. Обращает на себя внимание тенденция к более высокому уровню провоспалительных цитокинов: ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-6 в сыворотке крови

больных со II геновариантом в разгар ОГВ, по сравнению с таковым у больных с I геновариантом.

Средние показатели уровней ИЛ-4 и ИЛ-2, в отличие от провоспалительных цитокинов, были более высокими в группе больных с I геновариантом генотипа D HBV ($p>0,05$).

Концентрации острофазовых показателей воспаления в период разгара ОГВ были практически одинаковыми в сравниваемых группах.

Таблица 3

Показатели уровня цитокинов, NO и СРБ в разгаре ОГВ у больных с различными геновариантами генотипа D HBV

Изучаемые показатели	I геновариант (n=39)	II геновариант (n=43)
ИЛ-1β, пкг/мл	184,7±14,8	207,27±17,2
ФНО-α, пкг/мл	69,06±5,5	78,1±7,6
ИЛ-6, пкг/мл	19,14±3,4	23,21±3,8
ИЛ-4, пкг/мл	96,61±8,7	82,3±8,8
ИЛ-2, пкг/мл	201,34±21,1	191,6±20,2
NO, мкмоль/л	4,56±1,25	4,43±1,2
СРБ, мг/мл	7,78±1,6	8,25±2,0

Таблица 4

Показатели уровня цитокинов, СРБ и NO в периоде реконвалесценции у больных с различными геновариантами генотипа D HBV

Показатель	I геновариант (n=29)	II геновариант (n=33)
ИЛ-1 β , пкг/мл	143,07 \pm 12,4	108,04 \pm 11,2*
ФНО- α , пкг/мл	43,16 \pm 5,1	45,94 \pm 5,6
ИЛ-6, пкг/мл	15,32 \pm 2,6	15,4 \pm 3,2
ИЛ-4, пкг/мл	64,16 \pm 6,6	51,52 \pm 5,7
ИЛ-2, пкг/мл	90,54 \pm 13,1	113,06 \pm 12,9
NO, мкмоль/л	3,14 \pm 0,95	3,11 \pm 0,8
СРБ, мг/мл	6,33 \pm 0,8	6,85 \pm 0,85

* – $p < 0,05$ между показателями в изучаемых группах.

Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, СРБ и NO в период реконвалесценции у больных с различными геновариантами генотипа D представлены в табл. 4.

При изучении цитокинового профиля в период реконвалесценции установлено, что уровень ИЛ-1 β оставался более высоким в группе больных со II геновариантом (143,07 \pm 12,4 и 108,04 \pm 11,2 пкг/мл, $p < 0,05$), тогда как концентрация ФНО- α и ИЛ-6 в сравниваемых группах больных отличалась несущественно.

Уровень ИЛ-4 оставался более высоким у больных с I геновариантом как в период разгара, так и в период реконвалесценции ($p > 0,05$). Сывороточная концентрация ИЛ-2 в период реконвалесценции была более высокой у лиц с I геновариантом, по сравнению с таковой у больных со II геновариантом, тогда как в период разгара заболевания уровень ИЛ-2, наоборот, выше в группе больных со

II геновариантом ($p > 0,05$).

Выявленные отличия в цитокиновом статусе у больных с различными геновариантами косвенно свидетельствуют о более выраженной активации клеточного звена иммунитета в период реконвалесценции у больных со II геновариантом (более высокое содержание ИЛ-2 и ФНО- α), по сравнению с аналогичными показателями у больных с I геновариантом. Повышенные показатели ИЛ-4 у лиц с I геновариантом вируса в период разгара заболевания и в период реконвалесценции косвенно свидетельствуют о более выраженной активации реакций гуморального иммунитета.

Анализ динамики содержания основных регуляторных цитокинов у 127 больных ОГВ (122 больных с генотипом D и 5 больных с генотипом A) позволил выявить три типа иммунного реагирования:

- нормореактивный тип (умеренное повышение провоспалительных цитокинов и цитокинов T α 1 и

Tx2 типа) – I тип;

- диссоциативный тип (высокие показатели провоспалительных цитокинов на фоне низких значений цитокинов Tx1 и Tx2) – II тип;

- гипореактивный тип (низкие концентрации как провоспалительных, так и цитокинов Tx1 и Tx2) – III тип.

Соответственно типу иммунного реагирования были выделены отдельные группы больных различной степени тяжести ОГВ. Больных с нормореактивным типом иммунного ответа и легким течением ОГВ было 51 (41,8%), со среднетяжелым течением – 50 (41%). Больных с диссоциативным типом реагирования и легким течением гепатита было 12 (9,8%), со среднетяжелым – 9 (7,4%). Из 5-ти больных с гипореактивным типом иммунного ответа (5 группа) у 3-их пациентов течение ОГВ было легким, у 2-их диагностировано субклиническое течение.

Для изучения влияния цитокинового статуса и острофазовых показателей воспаления на исходы ОГВ проведено диспансерное наблюдение в течение 12 мес. В этот период проводился динамический контроль показателей уровня АлАТ и общего билирубина. При этом ДНК HBV в сыворотке крови больных с нормореактивным типом иммунного реагирования выявить не удавалось. У 14-ти пациентов (66,6%) с диссоциативным типом иммунного реагирования в течение первых 3-х месяцев диспансерного наблюдения отмечено повышение уровня АлАТ; у 4-х (19%) повышенная активность АлАТ

сохранялась до 6 месяцев диспансерного наблюдения, что свидетельствовало о затяжной реконвалесценции, у 1-го пациента (4,7%) отмечалась трансформация в хронический ГВ.

Следует отметить, что у 5-ти больных с генотипом А уровни регуляторных цитокинов колебались в пределах, соответствующих показателям контрольной группы, что свидетельствует о гипореактивном типе реагирования иммунной системы и является основанием для прогнозирования возможной хронизации (у 3-х пациентов данной группы уже на ранних стадиях заболевания наблюдалась трансформация в хронический ГВ).

Наблюдение за 127 пациентами показало, что хронизация процесса произошла у 4 больных (3,15% от общего количества обследованных). У больных с диссоциативным и гипореактивным типами иммунного реагирования частота развития хронического гепатита составила 15,4%.

Выводы.

1. Генотипизация вируса ГВ у больных с различным течением ОГВ позволила выявить два генотипа: D и А. Генотип D вируса является доминирующим, поскольку частота его выявления составляет 90,8%, тогда как генотип А встречается у 3,1% больных.

2. У пациентов с генотипом D HBV болезнь протекала циклически с различной степенью тяжести, тогда как у больных с генотипом А регистрировались – легкое течение и субклинические формы. Геноварианты генотипа D имеют определен-

ные различия в клинических проявлениях заболевания.

3. У больных ОГВ, в зависимости от тяжести и исхода болезни, выявлено три типа иммунного реагирования: нормореактивный, диссоциативный и гипореактивный.

4. При нормореактивном типе иммунного реагирования цитокиновый профиль характеризуется равномерным повышением синтеза регуляторных цитокинов, соответ-

ственно степени тяжести болезни; при диссоциативном типе выявляется низкий уровень ИЛ-2 и ИЛ-4 на фоне повышенного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6). При гипореактивном типе (зарегистрирован лишь у больных с генотипом А HBV) низкие уровни регуляторных цитокинов находились в пределах контрольных значений, что свидетельствовало о неадекватности иммунного ответа.

Литература

1. Возианова Ж.И., Шкурба А.В. Общие принципы лечения больных острыми вирусными гепатитами // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителя и их исходы. – Киев. – 2001. – С. 248-252.
2. Жданов К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – С.-Пб., 2000. – 42 с.
3. Ивашкин В.Г., Маммаев С.Н., Буеверов А.О., Шульпекова Ю.О. и др. Механизмы иммунного “ускользания” при вирусных гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2000. – №5. – С.7-12.
4. Guo J.-T., Zhou H., Liu C., Aldrich C., Saputell J., Whitaker T., Barrasa M.-I., Mason W.-S., Seeger C. Apoptosis and regeneration of hepatocytes during recovery from transient hepatitis B virus infections // J. Virol. – 2000. Feb. – 74 (3). – P. 1495-1505.
5. Zlotnik A., Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity // Immunity. – 2000. – Vol.12. – P. 121-127.
6. Мукомолов С.Л., Калинина О.В. Молекулярная эпидемиология вирусных гепатитов // Мир вирусных гепатитов. – 2003. – №11. – С. 2-7.
7. Сучков С.В., Москалец О.В., Черепяхина Н.Е. и др. Современные подходы иммуно- и генодиагностики в клинической практике // Тер. арх. – 2004. – №4. – С.78-83.
8. Gutmacher A.E., Collins F.S. Welcome to the genomic era // N. Engl. J. Med. – 2003. – 349 (10). – P. 996-998.
9. Seelig R., Renz M., Seelig H.P. PCR in diagnosis of viral hepatitis // Ann – Med. – 1992. – Vol. 24 – P. 225-230.
10. Mayerat C., Mantegani A., Frei P.C. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? // J. of Viral Hepatitis. – 1999. – №6. – P. 299-304.
11. Mizokami M., Nakano T., Orito E. et al. Hepatitis B virus genotype assignment using restriction fragment length polymorphism patterns // FEBS Letters. – 1999. – № 450. – P. 66-71.

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗАЛЕЖНО ВІД НОСІЙСТВА ОКРЕМИХ ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ КРОВІ

Л.В. Мороз, О.О. Попович

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: хронічний гепатит С, генетичні маркери крові, ABO, Rh MN, P, Hp, METAVIR.

Особенности морфологических изменений печеночной ткани у больных ХГС в зависимости от носительства отдельных генетических маркеров крови.

Л.В. Мороз, О.О. Попович

В статье представлены данные изучения связи между активностью воспалительного процесса и уровнем фиброза печени у больных с ХГС по METAVIR и генетическими маркерами крови систем ABO, Rh, MN, P и фенотипов гаптоглобина.

Ключевые слова: хронический гепатит С, генетические маркеры крови, ABO, Rh MN, P, Hp, METAVIR.

Peculiarities of morphological changes of liver tissue in the patients with chronic hepatitis C depending on blood genetic markers.

L.V. Moroz, O.O. Popovych

The data of distribution of the patients with Chronic hepatitis C who has different degree of activity and fibrosis according to METAVIR depending on blood genetic markers ABO, Rh, MN, P and haptoglobin phenotypes are presented in the article. The carriers of AB(IV) are significantly prevalent in the patients with A1, F1 and F2. P(+) is more associated with all the degrees morphological activity and fibrosis. This antigen diagnosed more often in the patients with A1 than A2. MN phenotype is more connected with A1.

Keywords: Chronic hepatitis C, blood genetic markers, ABO, Rh MN, P, Hp, METAVIR.

Різноманітність темпів прогресування хронічного гепатиту С (ХГС) пов'язана з великою кількістю чинників, що здатні впливати на ймовірність виникнення та особливості перебігу захворювання [1]. Сьогодні мало робіт, присвячених вивченню

ролі індивідуальних факторів, що можуть обумовлювати схильність до ХГС. Більшість наукових праць присвячена дослідженню імунних реакцій у хворих на ХГС залежно від поліморфізму системи HLA [2, 3, 4, 5]. Тому, з огляду на дані про спорідне-

ність багатьох антигенів цієї системи з еритроцитарними [6], продовженням теми може бути визначення інших генетичних маркерів крові у HCV-інфікованих.

Метою нашого дослідження було встановлення зв'язку між антигенним складом крові хворих на ХГС і важкістю некрозоzapальних та фібротичних змін в тканині печінки.

Матеріали та методи

Для вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 358 хворих на ХГС, з них 232 (64,8%) чоловіки і 126 (35,2%) жінок, які знаходяться на диспансерному обліку у Вінницькому міському гепатологічному центрі. Всі вони українці у третьому поколінні, корінні жителі Вінницької області (середній вік – $37,14 \pm 0,64$ років).

Всім хворим і практично здоровим людям (358), що увійшли до контрольної групи, проводили імунногенетичні дослідження з визначенням еритроцитарних антигенів крові систем ABO, Rh, MN, P і фенотипів

гаптоглобіну.

Обстежено методом пункційної черезшкірної біопсії печінки із морфологічним дослідженням пунктату 142 хворих на ХГС. За шкалою METAVIR мінімальний ступінь активності запального процесу (A1) спостерігався у 50 (35,2%), середній (A2) – у 71 (50%), виражений (A3) – у 21 (14,8%) хворого; відсутність фіброзних змін тканини печінки (F0) було діагностовано у 10 (7,1%), мінімальний ступінь фіброзу (F1) – у 50 (35,2%), середній (помірний) (F2) – у 50 (35,2%), виражений (F3) – у 32 (22,5%) обстежених.

Результати досліджень

Згідно з етапністю спостережень система антигенів ABO досліджувалась першою. При порівнянні частоти фенотипів крові в групах хворих на ХГС з різною за METAVIR морфологічною активністю запального процесу встановлено, що маркер АВ (IV) частіше зустрічається у хворих з мінімальною активністю ХГС (табл.1).

Таблиця 1.

Розподіл хворих на ХГС з різною морфологічною активністю за групами крові системи ABO

Анти-гени крові	Здорові люди Абс.=358		Хворі на ХГС з А1 Абс.=50		Хворі на ХГС з А2 Абс.=71		Хворі на ХГС з А3 Абс.=21	
	Абс.	P±m,%	Абс.	P±m,%	Абс.	P±m,%	Абс.	P±m,%
O(I)	130	36,31 ±2,54	15	30,00 ±6,48	21	35,21 ±5,67	7	33,33 ±10,29
A(II)	140	39,11 ±2,58	15	30,00 ±6,48	30	43,66 ±5,89	3	38,1 ±10,60
B(III)	60	16,76 ±1,97	9	18,00 ±5,43	10	16,9 ±4,45	2	23,81 ±9,29
AB(IV)	28	7,82 ±1,42	11	22,00 ±5,86*	10	4,23 ±2,39	9	4,76 ±4,65

* різниця статистично вірогідна, $p < 0,05$

Для підтвердження або заперечення факту переважання АВ(IV) серед осіб саме з мінімальною морфологічною активністю ми дослідили поширеність даного фенотипу у хворих з різним ступенем некрозозапальних змін і встановили, що питома вага носіїв АВ(IV) антигена крові серед хворих з А1 суттєво більша, ніж серед осіб з А2 та А3.

Дослідження фенотипів системи резус не виявило вірогідної різниці між розподілом Rh(-) і Rh(+) у хворих з різним ступенем активності гепатиту, порівняно зі здоровими людьми.

Фенотип MN в нашому спостере-

женні серед хворих на ХГС з А1 зустрічався істотно частіше, а N – рідше, ніж серед здорових осіб (табл.2).

При порівнянні розподілу фенотипів MN та N серед хворих з мінімальною, помірною і вираженою активністю некрозозапальних змін суттєвої різниці не виявлено. Тому на даному етапі ми можемо лише констатувати факт більшої поширеності MN і меншої – N маркеру крові у пацієнтів з мінімальною морфологічною активністю, як відображення тенденції, що спостерігається серед осіб загальної групи хворих на ХГС (рис.1).

Таблиця 2.

Розподіл хворих на ХГС з різною морфологічною активністю за групами крові системи MN

Анти-гени крові	Здорові люди Абс.=358		Хворі на ХГС з А1 Абс.=50		Хворі на ХГС з А2 Абс.=71		Хворі на ХГС з А3 Абс.=21	
	Абс.	P±m,%	Абс.	P±m,%	Абс.	P±m,%	Абс.	P±m,%
M	138	38,55 ±2,57	16	32,00 ±6,60	16	35,21 ±5,67	7	33,33 ±10,29
N	42	20,11 ±2,12	3	6,00 ±3,36**	3	16,90 ±4,45	3	14,29 ±7,64
MN	148	41,34 ±2,60	31	62,00 ±6,86*	31	47,89 ±5,93	11	52,38 ±10,90

* різниця статистично вірогідна, $p < 0,01$;

** різниця статистично вірогідна, $p < 0,001$.

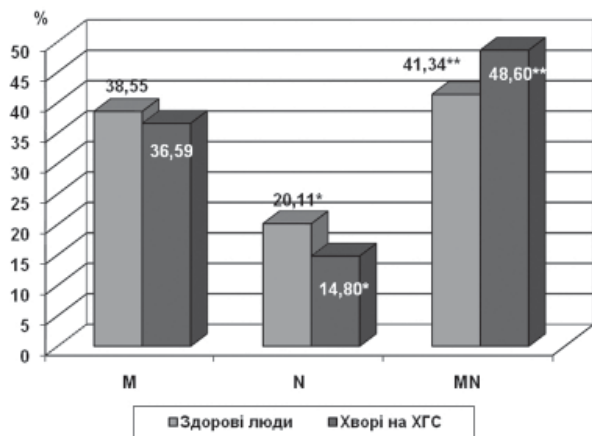


Рис. 1. Розподіл хворих на ХГС за групами крові системи MN.

*результат вірогідний, $p < 0,05$;

**результат вірогідний, $p < 0,005$.

Вивчення можливого зв'язку між наявністю в крові хворих на ХГС антигенів системи Р і ступенем морфологічної активності запального процесу в печінці показало, що у хворих на ХГС, незалежно від ступеня активності, носії Р(+) антигена зустрічаються, вірогідно, частіше, а питома вага хворих Р(-) фенотипу є відповідно меншою, порівняно зі здоровими особами (рис.2).

При зіставленні поширеності фенотипів системи Р із результатами морфологічного дослідження було встановлено, що особи з антигеном Р(+) зустрічаються частіше серед хворих на ХГС з мінімальною активністю некрозозапальних змін в печінці, ніж у групі з помірною активністю гепатиту.

Вивчення частоти фенотипів гаптоглобіну виявило нерівномірність їх розподілу серед хворих на ХГС, порівняно з поширеністю відповідних фенотипів у здорових людей, але без суттєвих відмінностей.

У подальшому ми досліджували фенотипи груп крові серед хворих на ХГС з різним ступенем фіброзу. Було встановлено, що особи з АВ(IV) серед хворих на ХГС, незалежно від ступеня фіброзу, зустрічаються частіше, ніж серед здорових людей. Проте, вірогідна різниця спостерігалася лише серед хворих з мінімальними та помірними фібротичними змінами (22% – хворі на ХГС з F1, 20% – хворі на ХГС з F2, 15,63% – хворі на ХГС з F3 та 7,82% – здорові люди). (табл.3).

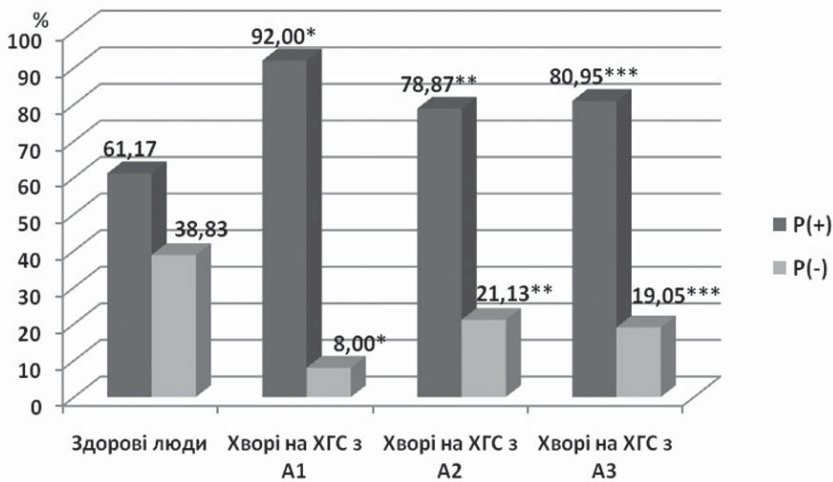


Рис. 2. Розподіл хворих на ХГС з різною морфологічною активністю за групами крові системи Р.

* різниця статистично вірогідна, $p < 0,001$;

** різниця статистично вірогідна, $p < 0,01$;

*** різниця статистично вірогідна, $p < 0,05$

Розподіл хворих на ХГС з різним ступенем фіброзу за групами крові системи АВО

Анти- гени крові	Здорові люди Абс.=358		Хворі на ХГС з F1 Абс.=50		Хворі на ХГС з F2 Абс.=50		Хворі на ХГС з F3 Абс.=32	
	Абс.	P±m,%	Абс.	P±m,%	Абс.	P±m,%	Абс.	P±m,%
O(I)	130	36,31 ±2,54	18	36,00 ±6,79	15	30,00 ±6,48	7	21,88 ±7,31
A(II)	140	39,11 ±2,58	14	28,00 ±6,35	18	36,00 ±6,79	14	43,75 ±8,77
B(III)	60	16,76 ±1,97	7	14,00 ±4,91	7	14,00 ±4,91	6	18,75 ±6,90
AB(IV)	28	7,82 ±1,42	11	22,00 ±5,86*	10	20,00 ±5,66*	5	15,63 ±6,42

* різниця статистично вірогідна, $p < 0,05$.

Ці дані відображають загальну тенденцію до поширеності маркеру серед хворих на ХГС (питома частка АВ(IV) фенотипу серед хворих на ХГС перевищує відповідну в групі практично здорових осіб в 1,8 разів: 13,97% та 7,82% відповідно, $t=2,65$, $p < 0,01$).

Аналіз розподілу антигенів системи Rh показав, що носії Rh(-) зустрічаються частіше, незалежно від ступеня фіброзу (26% – серед хворих на ХГС з F1, 24% – серед хворих на ХГС з F2, 28,13% – серед хворих на ХГС з F3 та 18,44% – серед здорових людей); Rh(+) антиген зустрічається відповідно рідше (74% – серед хворих на ХГС з F1, 76% – серед хворих на ХГС з F2, 71,88% – серед хворих на ХГС з F3 та 81,56% – серед здорових людей).

Дослідження розподілу хворих за MN та N фенотипами крові встановило, що тенденції до більшої частоти MN і меншої N зберігаються в усіх групах хворих, незалежно від ступе-

ня фіброзу (MN у хворих на ХГС з F1 і F2 – 54%, у хворих з F3 – 46,88% та 41,34% – у здорових людей; N виявляють серед хворих на ХГС з F1 і F2 – у 12, з F3 – у 18,75% та 20,11% – у здорових людей).

Еритроцитарні антигени системи P, як і в попередніх дослідженнях з іншими критеріями формування порівняльних груп, зберігають тенденцією до більшої частоти P(+) і меншої P(-) фенотипу серед хворих на ХГС. P(+) антиген, незалежно від ступеня фіброзу, у хворих на ХГС зустрічається суттєво частіше, ніж у здорових людей (90% – хворі на ХГС з F1, 84% – хворі на ХГС з F2, 78,13% – хворі на ХГС з F3 та 61,17% – здорові люди (табл.4).

P(+) маркер частіше зустрічається в групі з мінімальним фіброзом (90% у хворих на ХГС з F1 проти 78,13% у хворих на ХГС з F3); середня тривалість хвороби у досліджуваних контингентах суттєво не відрізнялась.

Таблиця 4

Розподіл хворих на ХГС з різним ступенем фіброзу за групами крові системи Р

Анти-гени крові	Здорові люди Абс.=358		Хворі на ХГС з F1 Абс.=50		Хворі на ХГС з F2 Абс.=50		Хворі на ХГС з F3 Абс.=32	
	Абс.	P±m,%	Абс.	P±m,%	Абс.	P±m,%	Абс.	P±m,%
P(+)	219	61,17 ±2,58	45	90,00 ±4,24*	42	84,00 ±5,18*	25	78,13 ±7,31**
P(-)	139	38,83 ±2,58	5	10,00 ±4,24*	8	16,00 ±5,18*	7	21,87% ±7,31**

* різниця статистично вірогідна, $p < 0,001$;

** різниця статистично вірогідна, $p < 0,01$.

Аналіз фенотипічного розподілу Нр не виявив будь-яких асоціативних зв'язків з ХГС, порівняно зі здоровими людьми.

Висновки:

1. Встановлено, що у пацієнтів з мінімальною за METAVIR морфологічною активністю, порівняно зі здоровими людьми та хворими з помірним і вираженим ступенями некрозопального процесу, вірогідно частіше зустрічається АВ(IV) фенотип крові.

2. Серед хворих на ХГС, незалежно від ступеня морфологічної актив-

ності некрозопального процесу в печінці, частіше трапляються носії Р(+) антигена, з більшою питомою часткою даного фенотипу у пацієнтів з А1, ніж у хворих з А2.

3. Частота MN фенотипу у пацієнтів з А1 суттєво перевищує питому вагу даного маркеру серед здорових людей.

4. Серед хворих на ХГВ з F1 та F2 переважають носії АВ(IV) групи крові.

5. Серед пацієнтів з різним ступенем фіброзу частіше зустрічаються носії Р(+) антигена.

Література

1. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. – Москва: Медицина. – 2002. – 384 с.
2. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах / В.Т. Ивашкин, В.Т. Мамаев, А.О. Буеверов и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатол., колопроктологии. – 2000. – № 5. – С. 7–13.
3. Association between HLA class II alleles and protection from or susceptibility to chronic hepatitis C / J.Zavaglia, M.Martmetti, F.Silini et al. // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 28. – P. 1–7.
4. Induction of hepatitis C virus (HCV) – specific T cells by needle stick injury in the absence of HCV – viremia / A. Kubitschke, M.J. Bahr, N. Asian et al. // Eur. J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 37. – P. 54– 64.
5. Human leukocyte antigen class II and III alleles and severity of hepatitis C virus – related chronic liver disease / M.Asti, M.Martinetti, C.Zavaglia et al. // Hepatology. – 1999. – Vol. 29. – P. 1272–1279.

ПОРУШЕННЯ В ТРОМБОЦИТАРНІЙ ЛАНЦІ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В

Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан, В.А. Гудзь
Одеський державний медичний університет

Ключові слова: гострий гепатит В, гемостаз.

Нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза больных острым гепатитом В

Е.В. Никитин, Т.В. Чабан, В.А. Гудзь

Обследовано 90 больных острым гепатитом В с различной тяжестью течения болезни. В сыворотке крови и эритроцитах больных изучали концентрацию диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Исследовали показатели тромбоцитарного звена гемостаза: количество тромбоцитов, степень и время агрегации тромбоцитов. Установлено уменьшение количества тромбоцитов, повышение степени и удлинение времени агрегации тромбоцитов в первые дни желтушного периода.

Ключевые слова: острый гепатит В, гемостаз.

Disturbens in hemostasis trombocytes chain at acute hepatitis B patients

E.V. Nikitin, T.V. Chaban, V.A. Gudz`

90 patients with different forms of acute hepatitis B were examined. Concentration of dienic conjugates and malonic dialdehyde were investigated in patients' serum and erythrocytes. Indexes of hemostasis trombocytes chain were studied: trombocytes' number, degree and time of trombocytes' aggregation. Decreasing of trombocytes' number, increasing of degree and prolongation of time of trombocytes' aggregation were found.

Keywords: chronic hepatitis B, hemostasis.

Вивчення адаптаційних механізмів організму, спрямованих на підтримку гомеостазу на молекулярному рівні, привертає увагу вчених в останні десятиріччя. Одне з центральних місць займає концепція, згідно якої посилення вільнорадикального окислення (ВРО), під

впливом несприятливих факторів, призводить до розвитку відповідної реакції антиоксидантної системи (АОС) [1, 2, 3, 4].

Нині не викликає сумніву фізіологічне значення та патогенетична роль ВРО ліпідів при багатьох захворюваннях, в тому числі і при ві-

русних гепатитах. Переконливо доведено, що центральною ланкою в механізмах ушкодження печінкової паренхіми при її вірусному ураженні є висока інтенсивність реакцій перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Реалізації токсичної дії вільних радикалів та перекисних сполук перешкоджає складна багатокомпонентна АОС. Рівень ПОЛ залежить не лише від інтенсивності утворення вільних радикалів, але і від функціональної достатності АОС [2, 5, 6, 7, 8].

Під час виникнення різних критичних станів має місце сполучена дія різних етіологічних та патогенетичних факторів, що відповідають за розвиток ДВЗ-синдрому. Реоксигенація та рециркуляція в організмі після порушення системного кровообігу (тривала гіпотензія, асистолія), або тяжка гіпоксія, призводять до нових патофізіологічних змін, важливе місце серед яких займає дисфункція системи регуляції агрегатного стану крові [9, 10, 11].

Печінка – орган, в якому здійснюється синтез більшості прокоагулянтів та антикоагулянтів, утилізація “відпрацьованих” тромбогенних білків. У печінці синтезуються частково або повністю фібриноген, фактор V, XI та XIII. Печінка впливає на гемокоагуляцію не лише шляхом забезпечення біосинтезу ряду факторів зсідання, але і через їх метаболізацію. Встановлено, що в клітинах Купфера метаболізується близько 30% циркулюючого фібриногену. Експериментальне виключення печінки з кровообігу призводить до

тривалого підвищення тромбогенного потенціалу крові – масивного та поширеного тромбоутворення. В зв'язку з цим цілком зрозуміло, що захворювання печінки призводить до порушень гемокоагуляції [9, 10].

Роботами вітчизняних та закордонних дослідників встановлено, що в осіб, які страждають на захворювання печінки, виникає геморагічний або тромбогеморагічний синдром. Розшифрування патофізіологічних механізмів зсувів в різних ланках системи гемостазу у таких хворих дозволить своєчасно виявляти порушення та призначати раціональну терапію [8, 9, 10].

Проте, сьогодні нема єдиної концепції що до генезу зсувів в системі гемостазу. До того ж не існує однозначного пояснення виявлених порушень.

Таким чином, досьогодні не знайдено надійних методів, які б дозволяли прогнозувати розвиток гострої печінкової енцефалопатії на її перших доклінічних етапах. Своєчасне розпізнавання такого грізного ускладнення сприяє своєчасному призначенню адекватної терапії, що дозволить рятувати життя хворого. Також не вивченими залишаються пускові механізми розвитку порушень в системі гемостазу при гострому гепатиті В. Знання таких механізмів дозволить розширити уявлення про патогенез гострого гепатиту В (ГГВ), особливо фульмінантних форм хвороби, використовувати ефективні, патогенетично обґрунтовані лікарські засоби.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебувало 90 хворих на ГГВ, які лікувалися в Одеській міській клінічній інфекційній лікарні. Серед обстежених було 48 чоловіків та 42 жінки віком від 18 до 50 років.

Діагноз ГГВ встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних, загальноприйнятих біохімічних показників, остаточно підтверджували виявленням в крові хворих маркерів ГГВ: HBsAg, anti-HBc IgM, HBeAg, anti-HBe, DNA HBV.

В результаті обстеження хворих поділили на три групи:

I група – хворі з легким перебігом ГГВ.

II група – хворі з середньоважким перебігом ГГВ.

III група – хворі з важким перебігом ГГВ.

Стан процесів ПОЛ та тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ГГВ досліджували тричі: під час госпіталізації, на 15-й день періоду жовтяниці та в період ранньої реконвалесценції обстежених.

Концентрацію продуктів ПОЛ вивчали в сироватці крові та еритроцитах. Для визначення вмісту дієнових кон'югатів (ДК) використовували метод І.Д. Стальної, маломовного діальдегіду (МДА) – метод І.Д. Стальної та Т.Г. Гаришвілі.

Кількість тромбоцитів визначали за допомогою фазово-контрастної мікроскопії. Агрегацію тромбоцитів в цільній крові досліджували за методом, описаним В.П. Балуде та співавт. Для оцінки здатності крові до

агрегації тромбоцитів визначали наступні показники: ступінь агрегації тромбоцитів та час максимального ступеня агрегації тромбоцитів.

Контрольну групу склали 30 здорових осіб.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на персональному комп'ютері Intel Celeron 2300 за допомогою програм Microsoft Office 2000, Statistica + for Windows. Бази даних формували в таблицях Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення.

В результаті проведених досліджень встановлено, що збільшення вмісту ДК в еритроцитах та сироватці крові хворих відбувалося вже при легкому перебігу ГГВ на початку жовтяничного періоду. Період розпалу хвороби супроводжувався деяким зменшенням кількості ДК у таких хворих. Повністю цей показник нормалізувався лише перед виписуванням із стаціонару (табл. 1).

У хворих з середньоважкою формою ГГВ спостерігалось суттєвіше зростання кількості ДК і в еритроцитах, і в сироватці крові на початку жовтяниці. Так, в еритроцитах крові цей показник збільшувався в 1,4, а в сироватці – в 1,5 разів, порівняно з показниками в здорових обстежених ($p < 0,05$). Подальше прогресування хвороби супроводжувалося зростанням концентрації ДК і в еритроцитах, і в сироватці крові хворих II групи ($p < 0,05$). Перед виписуванням із стаціонару вміст ДК в досліджених субстратах зменшувався, але повної нормалізації не спостерігалось.

Таблиця 1

Концентрація ДК та МДА в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ в залежності від ступеня важкості та періоду хвороби (M±m)

Період хвороби	ДК		МДА	
	нмоль/л зависі еритроцитів	нмоль/л сироватки	нмоль/л зависі еритроцитів	нмоль/л сироватки
Легкий перебіг (n=30)				
Початок хвороби	5,3 ± 0,12*	14,5 ± 1,46*	173,5 ± 18,79*	297,3 ± 11,27*
Період розпалу	5,1 ± 0,09*	13,2 ± 0,6*	159,8 ± 6,63*	265,0 ± 8,69*
Рання реконвалесценція	4,9 ± 0,07	12,1 ± 0,5*	148,1 ± 4,58	250,3 ± 8,7
Середньоважкий перебіг (n=30)				
Початок хвороби	6,7 ± 0,22*	16,9 ± 0,49*	231,8 ± 10,48*	457,6 ± 14,35*
Період розпалу	9,07 ± 0,16*	18,7 ± 0,31*	281,3 ± 7,12*	504,7 ± 12,29*
Рання реконвалесценція	5,63 ± 0,18*	13,5 ± 0,54*	174,4 ± 8,56*	311,5 ± 12,84*
Важкий перебіг (n=30)				
Початок хвороби	14,9 ± 0,26*	21,3 ± 1,94	260,4 ± 11,6*	442,9 ± 9,24*
Період розпалу	15,8 ± 1,23*	38,3 ± 2,6*	401,9 ± 11,94*	707,6 ± 14,96*
Рання реконвалесценція	7,6 ± 0,65*	16,5 ± 1,41*	206,5 ± 8,15*	369,1 ± 10,24*
Практично здорові (n=30)	4,8 ± 0,07	11,4 ± 0,32	145,2 ± 4,06	242,4 ± 4,73

* вірогідна різниця в порівнянні з показниками здорових осіб (p<0,05)

Найбільші зміни спостерігалися при дослідженні концентрації ДК у хворих з важким перебігом ГГВ. Кількість ДК у таких хворих під час госпіталізації збільшувалась у 3 рази в еритроцитах та в 1,9 рази в сироватці крові, в порівнянні з фізіологічними величинами (p<0,05). На 15-й день від початку жовтяниці відбувалося значне зростання вмісту ДК (в 3,3 разів в еритроцитах та в 3,4 разів у сироватці крові).

Поступове збільшення концентрації ДК супроводжувалося про-

гресуванням хвороби в III групі спостереження (у 19 хворих на час дослідження концентрація загального білірубіну досягла максимальних значень). Хворі відмічали слабкість, зниження або відсутність апетиту, частина з них скаржилася на періодичне запаморочення, нудоту. При об'єктивному обстеженні у частини хворих спостерігали помірну тахікардію (19 хворих), глухість серцевих тонів та зниження артеріального тиску (23 хворих). У 23 хворих була гепатомегалія, у 7 – гепатоспленоме-

галія, у 21 – помірно здуття живота, зниження перистальтики кишечника, у 3 хворих відмічено зменшення діурезу.

Як видно з таблиці 1, концентрація МДА в еритроцитах та сироватці хворих на ГГВ також мала суттєві зміни, що залежали від періоду та важкості гепатиту. Так, в еритроцитах і в сироватці крові хворих з легким перебігом ГГВ на початку хвороби встановлено статистично вірогідне підвищення концентрації МДА. Зменшення інтенсивності жовтяниці супроводжувалося зниженням вмісту МДА. А на час виписування хворих І групи із стаціонару вміст цього продукту ПОЛ відповідав значенням, отриманим у здорових осіб.

У хворих з середньоважким перебігом ГГВ високі цифри МДА (табл. 1) зареєстровані вже на початку хвороби, коли спостерігалися виражені ознаки інтоксикації, диспепсичні розлади, відбувалося зростання жовтяниці. На 15 день періоду жовтяниці концентрація МДА підвищувалася в 1,7 разів в еритроцитах та в 2 рази в сироватці крові, порівняно з фізіологічними величинами. В період ранньої реконвалесценції концентрація МДА в крові хворих залишалася ще на підвищеному рівні ($p < 0,05$).

Максимальні цифри МДА ($401,9 \pm 11,94$ нмоль/л за вмісту еритроцитів та $707,6 \pm 14,96$ нмоль/л сироватки) виявлені у хворих III групи спостереження у період розпаду клінічних проявів хвороби. В період реконвалесценції вміст МДА в 1,4 рази в

еритроцитах та в 1,5 разів в сироватці крові перевищував відповідні показники у здорових обстежених ($p < 0,05$).

Отже, значна інтенсифікація ПОЛ відбувається в умовах розвитку важких форм ГГВ в період розпаду хвороби та співпадає з клінічно вираженими ознаками інтоксикації, високими цифрами загального білірубіну, значною активністю амінотрансфераз, що свідчить про порушення структури та функції гепатоцитів.

У хворих на ГГВ також досліджували тромбоцитарну ланку гемостазу.

Дані, наведені в таблиці 2, свідчать про зниження загальної кількості тромбоцитів у хворих із середньоважким та важким перебігом ГГВ. Так, вже на початку розвитку хвороби відмічено зменшення цього показника (в 1,2 рази у хворих із середньоважким та в 1,7 разів у хворих із важким перебігом гепатиту), порівняно з фізіологічним показником ($p < 0,05$). В період розпаду середнє число тромбоцитів підвищувалося в обох групах спостереження, в порівнянні з відповідними первинними значеннями. Але отримані результати були значно нижчі, ніж у практично здорових ($p < 0,05$). Якщо на момент виписування із стаціонару у хворих із середньоважкою формою ГГВ відмічали тенденцію до нормалізації кількості тромбоцитів, то при важкій формі цей показник був значно нижчий, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$).

Таблиця 2

**Стан тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ГГВ
в залежності від періоду та важкості перебігу хвороби (M±m)**

Показники	Практично здорові	Хворі на ГГВ		
		Початок хвороби	Період розпалу	Рання реконвалес- ценція
		Легкий перебіг		
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	260,4 ± 11,87	243,8 ± 10,51	251,2 ± 9,32	262,5 ± 10,67
Ступінь агрегації, %	65,1 ± 2,41	69,75 ± 3,29	43,98 ± 2,64*	64,2 ± 3,86
Час агрегації, сек	303,6 ± 10,27	319,5 ± 8,79	263,2 ± 9,15*	289,7 ± 8,06
		Середньотяжкий перебіг		
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л		216,9 ± 7,43*	229,2 ± 10,72*	250,6 ± 11,58*
Ступінь агрегації, %		71,6 ± 2,94*	30,7 ± 2,53*	49,5 ± 2,36*
Час агрегації, сек		284,2 ± 8,19*	353,4 ± 10,68*	326,8 ± 11,04*
		Тяжкий перебіг		
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л		149,9 ± 6,27*	194,8 ± 9,42*	223,4 ± 9,73*
Ступінь агрегації, %		77,3 ± 5,8*	22,1 ± 2,74*	40,6 ± 3,62*
Час агрегації, сек		247,3 ± 10,43*	374,5 ± 9,37*	275,7 ± 7,18*

* вірогідна різниця в порівнянні з показниками здорових осіб (p<0,05)

Поряд із зниженням кількості тромбоцитів спостерігалися значні зміни їх функціонального стану. Так, на початку періоду жовтяниці (табл. 2) у всіх обстежених хворих встановлено збільшення ступеня

агрегації тромбоцитів. Проте, у разі розвитку середньоважкої та важкої форми хвороби агрегація тромбоцитів зростала. Паралельно із підвищенням ступеня агрегації, у хворих цих груп спостереження зафіксувало

скорочення часу агрегації (у пацієнтів з легким перебігом ГГВ показник часу агрегації знаходився в межах фізіологічних величин).

Таким чином, отримані дані свідчать про підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів, що може відповідати, на наш погляд, розвитку першої фази ДВЗ-синдрому (фаза гіперкоагуляції) вже на початковому етапі хвороби.

У період розпаду ГГВ встановлено статистично достовірне зниження агрегаційної активності тромбоцитів (зменшення ступеня та зміни часу агрегації). Виразність таких зсувів була різною (табл. 2) та чітко залежала від важкості хвороби. Найнижчий показник ступеня агрегації тромбоцитів ($22,1 \pm 2,74\%$) зареєстровано у важкохворих, що в 2,9 рази менше, ніж у практично здорових ($p < 0,05$). У хворих з легким перебігом ГГВ кратність зниження ступеня агрегації тромбоцитів складала 1,5, а у хворих з середньоважким перебігом ГГВ – 2,1, в порівнянні з відповідною фізіологічною величиною ($p < 0,05$).

Таке зниження ступеня агрегації тромбоцитів, разом із зменшенням загальної кількості тромбоцитів, свідчить, на наш погляд, про виникнення другої (перехідної) фази ДВЗ-синдрому, яка характеризується коагулопатією, тромбоцитопенією та іншими змінами з боку системи зсідання крові.

В період ранньої реконвалесценції лише у пацієнтів з легкою формою хвороби спостерігали відновлення показника ступеня агрегації тромбоцитів.

Привертає до себе увагу різноспрямованість динаміки показника тривалості часу агрегації тромбоцитів у хворих різних груп спостереження. Незначне подовження часу агрегації на початку жовтяниці у хворих з легким перебігом ГГВ змінювалося достовірним його зменшенням у період розпаду та відновленням (разом із числом тромбоцитів та ступенем агрегації тромбоцитів) на момент виписування хворих із стаціонару. Такі зміни свідчать про те, що можливості організму таких пацієнтів є адекватними до зсувів, що розвиваються, та здатними повністю їх компенсувати.

Інша картина спостерігалася у пацієнтів з середньоважкою формою ГГВ (табл. 2). Якщо в перші дні хвороби спостерігали скорочення терміну агрегації тромбоцитів, то на 15 день встановлювали його достовірне подовження (в 1,2 рази порівняно з показником у практично здорових). В період ранньої реконвалесценції показник часу агрегації тромбоцитів наближався до фізіологічної величини.

Описані зміни свідчать, що компенсаторні механізми організму хворих є недостатніми для підтримки рівноваги в системі гемостазу.

Найкоротший час агрегації зафіксовано у важкохворих на початку ГГВ ($247,3 \pm 10,43$ сек). В періоді розпаду хвороби цей показник значно збільшувався (в 1,5 рази, в порівнянні з первинним значенням) та знову зменшувався перед виписуванням із стаціонару. На наш погляд, такий процес можна трактувати як наяв-

ність глибоких негативних змін у мембранах тромбоцитів, їх фосфоліпідному прошарку.

Клінічно у хворих цієї групи спостерігали кровотечі різної локалізації та інтенсивності, синці в місцях ін'єкцій або тривалу кровоточивість при проведенні внутрішньовенних маніпуляцій.

Шляхом статистичної обробки отриманих результатів встановлено наявність кореляційних зв'язків між кількістю ДК у сироватці крові та концентрацією загального білірубину в період розпаду хвороби. Коефіцієнт кореляції становить 0,993. Існує також прямий кореляційний зв'язок між вмістом МДА та загального білірубину у сироватці крові ($r = 0,993$), сила зв'язку розцінена як виражена. Також встановлено виражений кореляційний зв'язок між вмістом ДК та активністю АлАТ ($r = 0,773$) та між вмістом МДА та активністю АлАТ ($r = 0,843$), що свідчить, на нашу думку, про безпосередню участь процесів ПОЛ у механізмах деструкції гепатоцитів.

Існує взаємозв'язок між змінами з боку агрегаційної функції тромбоцитів та кількістю кінцевого продукту пероксидації ліпідів – МДА. Так, на самому початку хвороби кореляційний зв'язок між вмістом МДА та ступенем агрегації тромбоцитів є прямим вираженням ($r = 0,993$), між вмістом МДА і часом агрегації тромбоцитів - зворотним ($r = -0,843$). У період розпаду ГГВ кореляційний зв'язок між вмістом МДА та ступенем агрегації тромбоцитів є зворотним ($r = -0,823$), а між вмістом МДА і

часом агрегації тромбоцитів прямим вираженням ($r = 0,833$). Це дозволяє припустити, що активація агрегаційної функції тромбоцитів у хворих на ГГВ здійснюється через вплив ВРО на фосфоліпіди мембран тромбоцитів. У період розпаду ГГВ збільшення концентрації МДА супроводжується зменшенням ступеня агрегації тромбоцитів при одночасному подовженні терміну їх агрегації.

На наш погляд, надлишкова кількість продуктів ВРО токсично впливає на фосфоліпідний склад мембран тромбоцитів, а це призводить до активації тромбоцитарної функції на початку хвороби. Посилена агрегація тромбоцитів, разом із скороченням періоду агрегації, сприяє розвитку мікротромбозів, посиленню процесів зсідання крові за типом ланцюгової реакції. Тривалість такого стану в кожному конкретному випадку може бути лімітованою ємністю факторів зсідання крові. Подальше зниження агрегаційної здатності тромбоцитів та подовження часу їх агрегації може бути розцінено як результат виснаження фосфоліпідних тромбоцитарних факторів та інших компонентів системи зсідання крові і відповідає поняттю “коагулопатія споживання”.

Висновки.

1. У хворих на ГГВ вже на початку жовтяниці виявлені значні порушення тромбоцитарної ланки гемостазу, що проявлялися зменшенням числа тромбоцитів, підвищенням ступеня та часу їх агрегації.

2. Встановлена кореляційна залежність між рівнем ПОЛ та показ-

никами, що характеризують стан рапії з антирадикальними властивостями, що здатні відновлювати тромбоцитарної ланки гемостазу.

3. Всім хворим на ГГВ слід призначати засоби патогенетичної терапії з антирадикальними властивостями, що здатні відновлювати тромбоцитарні порушення.

Література

1. Гріднев О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка // Сучасна гастроентерол. – 2005. - № 5. – С. 80-83.
2. Громашевська Л.Л. Метаболічна інтоксикація у патогенезі та діагностиці патологічних процесів // Лабор. діагностика. – 2006. – № 1 (35). – С. 3 – 12.
3. Никитин Е.В., Миронов В.Ю., Пясецкий Б.Н., Сервеецкий К.Л. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в патогенезе хронических вирусных гепатитов: 36. наук. пр. співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.– К.– 2000.– Вип.9.–Кн.4.– С.117–120.
4. Romero F.J., Bosch-Morell F., Romero M.J. et al. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease // Environ. Health Perspect. – 1998. – Vol. 106 (Suppl. 5). – P. 1229-1234.
5. Єлісеєва О.П., Тимочко М.Ф. та ін. Стратегія і тактика антиоксидантного захисту в клініці внутрішніх хвороб // Укр. мед. часопис. – 2003. - № 3 (35). – С. 92-99.
6. Антонова Т.В., Николаенко С.Л. Интенсивность перекисного окисления липидов мембран и метаболизм лимфоцитов у больных вирусными гепатитами // Журн. микробиологии, эпидемиол. и иммунологии. – 1998. - № 5. – С. 64-67.
7. Боброннікова Л.Р. Система ПОЛ-АОЗ за коморбідного поєднання хронічного безкам'яного холециститу та гіпертонічної хвороби // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 2 (40). – С. 14-16.
8. Everett S.M., Singh R., Leuratti C. et al. Levels of malondialdehyde-deoxyguanosine in the gastric mucosa: relationship with lipid peroxidation, ascorbic acid, and Helicobacter pylori // Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. – 2001. – Vol. 10. – P. 369-376
9. Рябова С.С., Смирнов С.В., Спиридонова Т.Г. и др. Состояние гемостаза и его коррекция у обожженных с эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта // Клини. лаб. диагн. – 2001. - № 6. – С. 41 - 43.
10. Волков В.И., Запровальная О.Е. Тромбоцитарный гемостаз и атерогенез: патогенетические и терапевтические аспекты // Кровообіг та гемостаз. – 2003. - № 1. – С. 18 – 25.
11. Пюрик В.Ф., Глушко Л.В., Дикий Б.М. Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу хворих на лептоспіроз // Інфекційні хвороби. – 1998. - № 4. – С. 13 – 16.

УДК 616-097.616.15.576.858. 616- 07: 575. 22

ЛІКУВАННЯ АВТОІМУННИХ УРАЖЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТАХ ЗА ДОПОМОГОЮ ІМУНІЗАЦІЇ АВТОЛЕЙКОЦИТАМИ

Б.А. Герасун, О.Б. Ворожбит, В.В. Чоп`як

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: хронічний гепатит, позапечінкові ураження, кріоглобулінемія.

Лечение аутоиммунных нарушений при хронических гепатитах с помощью иммунизации аутолейкоцитами

Б.А. Герасун, О.Б. Ворожбыт, В.В. Чопьяк

Разработан новый оригинальный метод лечения больных ХГ с аутоиммунными проявлениями путем внутрикожной иммунизации аутолейкоцитами. Установлено, что в результате применения данного метода лечения у большинства больных достоверно уменьшилось содержание ANA и криоглобулинов в крови, а у больных с кожным васкулитом и гломерулонефритом наступило клиническое улучшение. Побочный эффект от лечения не наблюдался. Метод может использоваться как монотерапия так и в комплексном лечении больных ХГ с внепеченочными поражениями.

Ключевые слова: хронический гепатит, внепеченочные поражения, криоглобулинемия.

Treatment of autoimmune process at chronic hepatitis by immunization of autoleukocytes

B.A. Herasun, O.B. Vorozhbyt, V.V. Chopyak

The new method of decreasing intensity of autoimmune process by means of intraskin introduction of autoleukocytes was developed.

As a result of treatment most patients got better: decrease of general weakness, normalization of activity of ALAT, acceleration of reverse development of rash in patients with vasculitis, remission of different duration, essential decrease of titre of ANA in serum of blood.

As well clinical improvement of various duration in patients with cutaneous vasculitis who didn't have relapses after treatment or interval between them increased. Side effects after intrascin introduction of own leukocytes didn't occur.

Method can be used separately and in complex therapy of patients with chronic hepatitis with extrahepatic manifestations

Keywords: chronic hepatitis, extrahepatic manifestations, cryoglobulinemia.

Хронічні гепатити супроводжуються автоімунними процесами. Про це, зокрема, свідчить виявлення у таких хворих широкого спектра автоантитіл. Частіше за інших виявляються антинуклеарні антитіла (АНА) різної специфічності, в т.ч. до нативної ДНК і екстрагованих ядерних антигенів (рибонуклеопротейдів та ін.). Антитіла до ДНК зв'язують і активують комплемент і тому сприяють руйнуванню клітин, активують нейтрофіли і макрофаги [1]. Для системних васкулітів, що виникають при хронічних гепатитах, типові антитіла до цитоплазми нейтрофілів (АНЦА), зазвичай, протезази-3 і мієлопероксидази. Відносно недавно у хворих на ХГС виявлені нові автоантигени, що відносяться до інших цитоплазматичних і перинуклеарних структур нейтрофілів [2,3]. Не дивлячись на те, що роль АНЦА в розвитку васкулітів не до кінця вивчена, не викликає сумнівів те, що їх патогенетичне значення пов'язане з антиендотеліальною активністю, до того ж вони здатні викликати активацію нейтрофілів [4]. Мішені АНЦА продовжують вивчатися і спектр їх розширюється. У патогенезі автоімунних реакцій при хронічних вірусних гепатитах (ХВГ) важливу роль грає тропізм HBV і HCV до лімфоцитів: моноклеарні клітини крові, як і гепатоцити, служать мішенню для даних вірусів. Має значення і те, що вбудовування антигенів вірусу в поверхневі мембрани клітин призводить до зміни HLA і утворення комбінованих антигенів з властивостями автоантигенів. Ан-

тигенна стимуляція В-лімфоцитів CD-5 супроводжується посиленням синтезом в печінці поліклональних і моноклональних IgM (антитіла до Fc-фрагменту IgG – ревматоїдний фактор), що реагують з anti-HCV IgG утворенням змішаних кріоглобулінів. Змішана кріоглобулінемія визначається майже у половини хворих на ХГС, а RNA HCV є у більшості хворих з кріоглобулінемічним мезангіокапілярним гломерулонефритом і геморагічним васкулітом [5-10].

Хронічний гепатит С часто маніфестує системним васкулітом з пурпурою і нефропатією, рідше виникає синдром Рейно [11-14]. Терапія хворих на хронічний вірусний гепатит з автоімунними процесами розроблена недостатньо, зазвичай, особливо при системних васкулітах, застосовують глюкокортикостероїдні гормони і цитостатики, що часто небажано або протипоказано хворим з інтенсивною вірусною реплікацією.

У даному повідомленні пропонується новий спосіб лікування таких хворих за допомогою внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами. Метод застосовується самостійно або в комплексній терапії (ангіопротектори, противірусні препарати, гепатопротектори).

Як прототип способу можна розглядати розроблений В.І. Говалло метод профілактики самовільних викиднів шляхом внутрішньошкірної імунізації вагітної жінки лімфоцитами біологічного батька дитини ("навчальний чинник"). Після такої імунізації до того неімунні, по відношенню до антигенів плоду,

лімфоцити вагітної жінки ставали сенситивізованими, внаслідок чого, відбувалася опосередкована стабілізація гормонального дисбалансу [14,15].

У нашій роботі для зменшення інтенсивності автоімунних процесів використовувалися автогенні лейкоцити. Проте, обидва підходи (не дивлячись на принципові відмінності між ними) об'єднує те, що імунізація лейкоцитами/лімфоцитами застосовується з метою корекції особливостей імунологічних дисрегуляторних процесів.

Матеріал і методи. Проліковано 42 пацієнти (12 ХГВ і 30 ХГС), з них у 26 спостерігалися явища васкуліту, в т.ч. 19 пацієнтів з судинними ураженнями шкіри. Серед останніх трое з дермальним некротизуючим васкулітом, 10 з геморагічним артеріолітом Рюїтера, один хворий з важким геморагічним некрозом і 5 пацієнтів з часто рецидивуючим уртикарним васкулітом. Підвищений рівень АНА виявлено у 27 пацієнтів в титрі $\geq 1:80$ (норма до 1:80), а кріоглобулінів – у половини обстежених.

Методика внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами.

1. Виділення автолейкоцитів.

Лейкоцити виділяли з гепаринізованої венозної крові. Для цього венозну кров в об'ємі 10—50 мл (залежно від важкості й тривалості хвороби) набирали в шприц або флакон з гепарином з розрахунку 50 од. гепарину на 10 мл крові. Розливали по пробірках і відстоювали при $t\ 37^{\circ}\text{C}$ протягом 90-100 хв (залежно від показників ШОЕ). З плазми виділяли

лейкоцити, двічі відмивали в надлишку охолодженого 0,9% розчину NaCl шляхом центрифугування при 200 g протягом 10 хв. Осад ресуспендували в 1,0 мл розчину NaCl. Ніяких інших компонентів, в т.ч. тих, що зазвичай застосовуються для створення градієнта щільності, ми не використовували. Всі етапи роботи проводилися стерильно, а маніпуляції з лейкоцитами у ламінарному боксі. Кількість живих клітин, отриманих за допомогою описаної методики, перевищує 80%. Деякий домішок еритроцитів, неминучий при такому отриманні лейкоцитарної маси, на результати лікування не впливає.

2. Імунізація.

Суспензію автоклітин вводили пацієнтам внутрішньошкірно по 0,1 мл в 10 точок в шкіру спини (між лопатками).

Результати оцінювали за ступенем вираженості клінічних проявів до імунізації та через 24, 48, 72 години після неї, а також у віддалені терміни (через 1, 3, 6 місяців, 1-4 роки). Враховували вираженість проявів шкірного васкуліту, інтенсивність артралгій при суглобових ураженнях, функціональний стан нирок при гломерулонефриті. Безпосередньо перед процедурою і через 48–72 години після неї визначали вміст АНА методом ІФА.

Паралельно трьох пацієнтів обстежували в лабораторії “Доктора Редгера” (Берлін, Німеччина) на наявність АНА і АНЦА методом імуофлюоресценції. Кількість кріоглобулінів визначали спектрофо-

тометрично методом Е. Kalovidoris (1983). Співставляли результати гематологічних і біохімічних досліджень. У чотирьох хворих проводили термографію уражених ділянок до і після автоімунізації.

Пацієнти добре переносили імунізацію автолейкоцитами, видимі місцеві і загальні реакції були відсутні.

Результати та обговорення. В результаті лікування у більшості хворих (39 із 42; 92,9%) наступило покращення, яке проявлялося зниженням загальної слабкості, нормалізацією активності АлАТ, прискоренням зворотного розвитку висипу у хворих з васкулітом, зниженням рівня кріоглобулінів, ремісією різної тривалості, тощо. Нижче наводимо клінічні спостереження, що ілюструють ефективність даного методу лікування.

Хворий Р., 46 років, поступив на лікування в 1998 р. з приводу суперінфекції дельта. Протягом 12 місяців отримував Інtron-A по 5 млн. на добу. В результаті лікування маркери реплікації (DNA HBV, RNA HDV) зникли, активність АлАТ нормалізувалася, загальний стан покращав. Через 7 місяців після закінчення лікування, при відсутності DNA HBV, періодично стала підвищуватися активність АлАТ, з'явилися артралгії, після теплових процедур (ванна, душ) – розеолезний висип. При обстеженні в лабораторії “Доктора Редгера” (Берлін) методом імунофлюоресценції виявлені АНА в титрі 1:80 (норма – до 1:80). При повторному обстеженні в цій же лаборато-

рії через 72 години після імунізації автолейкоцитами, вищевказані автоантитіла не виявлені. Артралгії припинилися, перестали виникати висипи після теплових процедур. Проте, як і раніше, періодично проявлялося помірне підвищення активності АлАТ (термін спостереження 4 роки).

Хвора Г., 50 років, з приводу ХГС отримувала пегінтрон у дозі 80 мг/тиждень і ребетол по 600 мг / добу. Через 4 місяці, від початку лікування, титр АНА з 1:80 (початковий рівень) підвищився до 1:1280. Внутрішньошкірне введення автолейкоцитів ефекту не дало. Протівірусна терапія була припинена. Через 8 місяців пацієнтка звернулася зі скаргами на загальну слабкість і артралгії. Обстежена методом імунофлюоресценції в лабораторії “Доктора Редгера”, виявлені АНА у титрі 1:80, флюоресцентний малюнок ніжно-гранулярний (трактується як вказівка на можливий початок автоімунного захворювання); АНА-мітози – негативні, цитоплазма – виявлені АНЦА (як правило, мітохондріальні і відповідно Jo1-АТ). Через 72 години після імунізації лейкоцитами при дослідженні в тій же лабораторії автоімунні антитіла перестали визначатися. Одночасно припинилися артралгії. Ремісія утримується 3 роки (період спостереження).

У хворої Д., 1968 р.н., з діагнозом ХГС (HCV RNA +; генотип 1b) та неходжкінська лімфома розвинувся тяжкий геморагічний васкуліт з некрозом (уражено більше 15% поверхні шкіри). (Фото 1). Введення

автолейкоцитів у даному випадку виявилось безрезультатним.

Хворий Б., 38 років, поступив на лікування з діагнозом „ХГВ, часто рецидивуючий васкуліт Рюїтера”. Протягом останніх 3 років регулярно (1-2 рази на місяць) появляється шкірний висип. Пацієнт був госпіталізований в ІКЛ на 3-й день загострення. На шкірі нижніх кінцівок, більше в області гомілок, рясні набряклі запальні плями (3-5 мм) і дрібний геморагічний висип. Загальний стан незначно порушений. Через 8 годин після імунізації на шкірі передпліч, переважно біля місць введення лейкоцитів, з'явилися крупніші набряклі запальні плями розміром 6-7 мм. Проте, вже через 2 години вони безслідно зникли, швидко став згасати і висип на ногах. У подальшому, протягом 2 років (період спостереження), загострень не було.

Детальнішого розгляду заслуговують результати лікування 3-х хворих із важкою кріоглобулінемією. Наводимо короткі описи цих спостережень.

Хворий К., 42 р., діагноз: ХГС (HCV RNA+, генотип 3a), кріоглобулінемія: гломерулонефрит, геморагічний васкуліт, що часто загострюється (шкірно-суглобова форма). У стаціонарі, в день госпіталізації, чергове загострення. З'явився сильний біль і в подальшому крововилив

в другому пальці лівої ноги; через дві години – набряк і гіперемія кистей рук і лівої стопи. У зв'язку з цим проведена імунізація автолейкоцитами (через 4 години після початку загострення). Вже через 18 годин зона гіперемії скоротилася приблизно на 75-80%, різко зменшилася набряклість. Відмічено прискорення зворотного розвитку «старих» елементів висипу. Через 10 днів – повторний рецидив, клінічний перебіг якого був значно легшим. Зроблено повторну імунізацію. Через 24 години висипи і набряки зникли повністю. Надалі проведено ще дві імунізації. Частота загострень зменшилася, клінічний перебіг їх став легшим, з швидким зворотним розвитком. Ефект частковий, стійкої ремісії добитися не вдалося. Разом з тим, досягнуто значне зменшення явищ нефропатії: стабільно висока концентрація білка в сечі (3-3,5 г/л) після імунізації знизилася до 0,47 г/л і надалі утримувалася в межах від 0,2 до 0,5 г/л (тривалість спостережень 7 місяців).

Хвора М., 60 р., діагноз: хронічний гепатит С (HCV RNA +, генотип 1a), кріоглобулінемія, тяжкий геморагічний васкуліт з частими загостреннями. Ремісія у даної пацієнтки наступила лише після 4-кратної імунізації з інтервалом в 1-3 тижні (фото 2).



Фото 1.

Хвора Д., 1968 р.н., ХГС (HCV RNA +; генотип 1b) тяжкий геморагічний васкуліт, стадія некрозу (уражено понад 15% поверхні шкіри).



а) шкірні зміни до імунізації



в) шкірні зміни через 48 годин після імунізації



с) шкірні зміни через 72 години після імунізації

Фото 2

Динаміка проявів васкуліту після імунізації автолейкоцитами у хворой М., 60 р.

**Результати дослідження холодкових проб у хворої М. 60 р.,
до і після лікування:**

Види кріопроб	До лікування	Після імунізації
Холодовий преципітат плазми	+++++	+
Холодові автогемаглютиніни (титр)	1:128	1:8 (норма)
Холодові ізогомаглютиніни (титр)	1:64	1:32
Кріоглобуліни (г/л)	1,46	0,67

Хвора Ф. 40 р., в анамнезі гострий гепатит В, в даний час HBsAg, HBV DNA не виявлені, HBsAb присутні. Важка форма кріоглобулінемії. У зв'язку із загостренням госпіталізована в ревматологічне відділення, де отримувала терапію ГКСГ, цитостатичними препаратами, плазмаферез. Виписана із значним поліпшенням. Проте, продовжувала утримуватися болючість дрібних суглобів рук; чутливість до холоду, хоч і зменшилася, продовжувала турбувати хвору. Зберігався багрово-синюшний відтінок кистей рук і кінчика носа. За два тижні у стадії субкомпенсації проведена

імунізація автолейкоцитами. Ефект наступив швидко: покращав загальний стан, зменшився ціаноз верхніх кінцівок (на 80%); припинилися болі в суглобах, значно покращала переносимість холоду. За даними термографії уражених ділянок, гіпотермія з -5 °С зменшилася до -2 °С. Активність АлАТ з 1,7 мЛм/л/год знизилася до 0,45 мЛм/л/год.

У більшості хворих внутрішньошкірне введення автореактивних лейкоцитів супроводжувалося зменшенням кількості АНА (при дослідженні вже через 24—72 години). Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Титри АНА до і через 72 години після внутрішньошкірного введення автолейкоцитів.

	Титри АНА після автоімунізації						
	0*	1:20	1:40	1:80	1:160	1:1280	Всього пацієнтів (n, 23)
1:80	6						6
1:160		3	2				5
1:320		3	3	2			8
1:640			2		1		3
1:1280						1	1

* число хворих з відповідним титром АНА

З наведених в таблиці даних видно, що у хворих з початковим титром АНА 1:80 після імунізації антитіла виявити взагалі не вдалося. В інших – кратність зниження складала 4—16. І тільки в одному спостереженні досягнути позитивного ефекту не вдалося. У загальному, даний метод лікування, як видно з результатів представлених у таблиці 1 і наведених вище клінічних спостережень, зарекомендував себе позитивно.

Ефективність внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами можна пояснити комплексною дією автореактивних клітин на механізми імунної відповіді. Відомо, що клітини, які були ізольовані з організму і піддавалися навіть простим, мало-травмуючим маніпуляціям, певною мірою стають для організму чужими. Мабуть, це підсилює імунологічне реагування, можливо за рахунок активації неспецифічних чинників імунітету (система комплементу, макрофаги та ін.). Ймовірно, що в умовах внутрішньошкірної імунізації лімфоцит периферичної крові втрачає частину захисних механізмів (страждає здатність до зміни форми і «маскування» рецепторів). Можливо, має місце і перехресне реагування за рахунок часткової ідентичності антигенних структур. Так чи інакше, але лише взаємодією між імунізуючими клітинами (мішень) і автоантитілами можна пояснити досить швидке зниження концентрації останніх. На користь такої гіпотези свідчить і те, що в дослідях *in vitro*

АНА реагують з лейкоцитами; для виявлення АНЦА як субстрат використовують фіксовані етанолом нейтрофіли. Проте, лише взаємодією з антитілами не можна пояснити віддалені результати лікування. Відомо, що Т-лімфоцити можуть пасивно переносити автоімунні хвороби [15]. З цього виходить, що при внутрішньошкірному введенні, автореактивні клітини можуть викликати стан активності клітинної лімфоцитарно опосередкованої імунної відповіді, тобто запускати противірусний нагляд, за рахунок генерації цитотоксичних лімфоцитів [4,15,16]. Важливим є і процес корекції сітки Ерне – ідіотип-антиідіотипічної регуляції імунної відповіді, що підтверджується зростанням антиідіотипічних антитіл в сироватці крові хворих після лейкоцитарної автоімунізації [4,15]. Ще один механізм може включитися при цій імунній маніпуляції: активація CD3+, CD4+, CD25+-лімфоцитів, а також CD3+, CD8+, CD28+-лімфоцитів, одночасно з блокуванням Fc-рецепторів, а також глікопротеїнових, лектинових рецепторів на В-лімфоцитах [1,15,16].

Відомо також, що в периферичній крові дорослих людей міститься певна кількість стовбурових клітин [4,15]. Не виключено, що при внутрішньошкірному введенні, вони можуть сприяти регенерації судин. В усякому разі, на таку можливість вказує динаміка відновних процесів у хворих з ураженням дрібних судин шкіри

Література

1. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. // Перевод с англ. М., Практика, 2000. – 806 с.
2. Чоп'як В.В., Господарський І.Я., Б.А. Герасун Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поліклонову криоглобулінемію // Метод. рекомендації.- К.,2005.-23с.
3. Lamprecht P, Gutzzeit O, Csernok E. et al. Prevalence of ANCA in mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21. – P. 89—94.
4. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шишкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. – Ярославль: Верхняя Волга, 1999. – 616 с.
5. Вермель А.Е. Криоглобулины и криоглобулинемия // Клини. мед.— 2000.—№12.—С.14—19.
6. Козловская Л.В., Мухин Н.А., Гордовская Н.Б. и соавт. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С // Клини. мед. – 2001. – № 4. – С. 32—35.
7. Константинова Н.А. // Криоглобулины и патология. — М.:1999.—176с.
8. Малый В.П. HCV-инфекция (острая и хроническая) // Киев.,— 2005.— 295с.
9. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С // Тер.арх.—2000.—№6.— С.1—5.
10. Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins // J. Clin. Pathol.— January 1, 2002.— V.55 (1).— P.4—13.
11. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь - вирусные гепатиты. Русско-украинское издание. Львов: ЛДМУ, 2000. – 584 с.
12. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей // Перевод с англ. М. Гэотар, Медицина, 1999. — 864с.
13. Renversez J.C., Roussel S., Valle M.L., Lambert P.H. // Antiglobulins, cryoglobulins and glomerulonephritis// Ed. By ponticelly C., Minetti L., D'Amico G.D. — Dordrecht, Boston, Lancaster: Martinus nijhooff.—1996. — P.147—160.
14. Говалло В.И., Сидельникова В.М. Иммунизация беременных женщин аллогенными лимфоцитами мужа как метод профилактики самопроизвольных выкидышей // Акуш. и гин. — 1983. — №12. — С. 25—27.
15. Якобияк М. Імунологія // Переклад з польської під ред. В.В. Чоп'як. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 672 с. (укр.)
16. Trendelenburg M., Schifferli J. Cryoglobulins are not essential // Ann Rheum Dis. — 1998. — V.57. — P.3—5.

**КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ В У ХВОРИХ З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПРОСТИМ ГЕРПЕСОМ
(Повідомлення перше)**

Г.М. Дубинська, Т.М. Котелевська, О.М. Ізюмська, В.А. Боднар, О.М. Минак
Вищий державний навчальний заклад України „Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

Ключові слова: гострий гепатит В, простий герпес, клінічний перебіг.

**Клиническая характеристика острого гепатита В у больных с рецидивирующим простым герпесом
(Сообщение первое).**

Г.М. Дубинская, Т.М. Котелевская, О.М. Изюмская, В.А. Боднар, О.М. Минак

В статье приведены результаты изучения особенностей клинического течения острого гепатита В у больных с рецидивирующим простым герпесом в анамнезе. Установлено, что у таких больных продромальный период более длительный и характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, в 30,45% случаев сопровождается лихорадкой без катаральных проявлений; желтушный период отличается большей продолжительностью основных клинических симптомов.

Ключевые слова: острый гепатит В, простой герпес, клиническое течение.

Clinical peculiarities acute hepatitis B in patients with recurrent herpes simplex

Н.М. Dubyns`ka, Т.М. Kotelevs`ka, V.A. Bodnar, О.М. Izums`ka, О.М. Minak

Results of research of peculiarities of clinical duration of acute hepatitis B at patients with recidive herpes simple in anamnesi are given in the article. It was established that at such patients prodromal period is much longer and is characterized with polyomorfism of clinical manifestations. 30,45% of cases is accompanied with fever without catharal manifestation. Jaundice period differs with higher prolongation of main clinical symptoms.

Keywords: acute hepatitis B, herpes simplex.

Вступ. Поширеність гострого гепатиту В (ГВ) та простого герпесу (ПГ) призвела до значного зростання кількості хворих з поєднаними формами цих інфекцій. Відомо, що у хворих із супутньою патологією, гострий ГВ (ГГВ) має особливості [1,2]. Доведено обтяжуючий вплив на перебіг гепатиту хронічного бронхіту [3], цукрового діабету [4,5], виразкової хвороби

шлунка та 12-палої кишки [4], atopічного дерматиту [6], хламідійної та ВІЛ-інфекцій [7,8] тощо. Останніми роками з'явилися повідомлення про етіологічну роль ПГ у розвитку фульмінантних форм гострого гепатиту [9,10]. Проте, вивчення особливостей перебігу та наслідків ГГВ у осіб з ПГ потребує подальшого дослідження.

Мета роботи – охарактеризувати клінічний перебіг ГГВ у осіб з рецидивуючим ПГ.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети обстежено 44 хворих на ГГВ, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні протягом 2005–2006 років. Усі хворі були поділені на групи – основну та контрольну. До основної групи увійшли 29 хворих на ГГВ, в анамнезі у яких був рецидивуючий ПГ з ураженням шкіри та слизових оболонок. За статтю хворі розподілялись так: чоловіків 8 (27,59%), жінок – 21 (72,41%).

До контрольної групи увійшли 15 хворих на ХГВ, що заперечували наявність клінічних проявів ПГ в анамнезі. Серед них жінок було 9 (60%), чоловіків – 6 (40%). Вік хворих основної групи – від 16 до 54, контрольної – від 15 до 50 років. В обох групах переважали особи молодого віку, середній вік в основній групі становив $28,41 \pm 2,26$, у контрольній – $25,67 \pm 2,67$, тобто за статтю та віком групи були зіставні.

Діагноз ГГВ встановлювали на підставі загальноприйнятих клініко-епідеміологічних критеріїв та наявності анти-HBcor-IgM, HBsAg, HBeAg і відсутності маркерів інших вірусних гепатитів (анти-HAV IgM, анти-HCV-

сумарні, анти-HDV). HBV DNA визначали у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням набору реагентів “АмпліСенс HBV” (Росія).

ПГ діагностували клініко-анамнестично з визначенням специфічних серологічних маркерів (анти-HSV1/2 IgM та IgG) в динаміці методом імуноферментного аналізу (ІФА). Результати дослідження перевіряли за допомогою підтверджуючих тест-систем НВК “Діапроф-Мед” (Україна), ЗАТ “Вектор-Бест” (Росія), НВО “Диагностические системы” (Росія).

Клінічні форми ПГ в анамнезі хворих основної групи, з врахуванням МКХ-10 (ВООЗ, 1985), розподілялись так: герпетичний гінгівостоматит (B00.2) – 3,45%, везикульозний дерматит з ураженням губ (B00.1) – 89,65%, носа – 3,45%, губ та статевих органів (A60.0) – 3,45%. Інших клінічних проявів герпетичних інфекцій не було.

У більшості хворих на ХГВ (51,72%) рецидиви ПГ виникали не частіше одного разу на рік, у 34,48% – 2-3 рази, у 13,80% – 4 рази і більше.

Результати та їх обговорення. Аналіз клінічних даних показав, що перебіг ГГВ в групах зіставлення має певні відмінності. Так, за важкістю перебігу ГГВ хворі розподілилися наступним чином: в основній групі легкий перебіг зареєстровано в 1 пацієнта (3,45%), середньої важкості – у 23 (79,31%), важкий – у 5 хворих (17,24%); у хворих з контрольної групи легкий перебіг ГГВ зареєстровано у 4 випадках (26,67%), середньої важкості – у 9 (60,0%) та важкий – у

2 пацієнтів (13,33%). Отже, у хворих основної групи спостерігався важчий перебіг гепатиту.

Важливо, що між частотою рецидивів ПГ та важкістю ГГВ встановлена залежність. Так, у всіх хворих з легким перебігом ГГВ (100%) попередні рецидиви герпесу виникали не частіше одного разу на рік, у анамнезі хворих на гепатит середньої важкості таке спостерігалось лише в 47,83% пацієнтів, натомість, по 2–3 рецидиви були у 39,13% хворих; 4 і більше рецидивів мали 13,04% осіб. У 20% хворих з тяжким перебігом ГГВ в анамнезі було по 2–3 рецидиви, 4 та більше рецидивів також мали 20% пацієнтів. Отже, із збільшенням кількості рецидивів ПГ зростала ймовірність тяжкого перебігу ГГВ.

Клінічну маніфестацію ПГ на фоні ГГВ спостерігали в 7 осіб (24,13%) основної групи (попередня частота рецидивів протягом останнього року в анамнезі цих хворих становила 2–3 або 4 і більше разів на рік).

Маніфестні форми ПГ розподілилися рівномірно (по 50,0%) між хворими із середньоважким та важким ГГВ. Клінічними проявами маніфестації ПГ на тлі ГГВ були везикульозний дерматит з ураженням слизових губ – 71,42%, носа – 14,29% та статевих органів – у 14,29%. Тривалість рецидивів ПГ у переважної більшості хворих на гепатит (72,42%) становила 1–4 доби, у 24,14% – 5–7 та у значно меншій кількості (3,45%) – 7 днів і більше. Тривалий період загострення (понад 7 днів) спостерігався лише у хворих з часто рецидивуючим ПГ в анамнезі. У хворих контрольної групи на фоні

ГГВ первинних клінічних проявів ПГ не було.

Виходячи з даних наукової літератури про генетично детерміновану схильність до герпетичної інфекції [11], вважали за доцільне поглиблено проаналізувати анамнез хворих обох груп. При вивченні анамнезу ознак первинного імунodefіциту (перенесені генералізовані інфекції, патологічні реакції на щеплення тощо) у хворих обох груп не виявлено. Серед гострих інфекцій дитячого віку в групах зіставлення найчастіше реєструвалася вітряна віспа (65,52% – в основній, 73,33% – в контрольній). Практично з однаковою частотою відмічалася краснуха (34,48% та 33,33%, відповідно).

Хворі основної групи в 2 рази частіше вказували на епідемічний паротит в анамнезі, в 1,5 рази – на кір, але без вірогідної різниці між групами. Скарлатину в дитинстві відмічали лише 6,67% обстежених з контрольної групи. Проте, на підставі аналізу частоти супутньої фонові патології, встановлено у хворих основної групи вірогідно вищу сприйнятливність до таких хронічних запальних захворювань дихальних шляхів як риніт, тонзиліт, бронхіт, синусит (34,48% проти 3,33% у контрольній групі; $p < 0,05$). Супутня патологія шлунково-кишкового тракту (гастрит, холецистит, панкреатит), навпаки, частіше реєструвалася в контрольній групі (60,00% проти 17,24% в основній групі, $p < 0,05$). В поодиноких випадках в осіб основної групи діагностували хронічні захворювання сечостатевої системи (6,90%) та гіперплазію щитоподібної

залози (3,45%), чого не спостерігалось в контрольній групі.

Несприятливий алергологічний анамнез встановлено у 17,24% осіб основної та 13,33% контрольної груп. Клінічні прояви та частота алергічних реакцій, а також алергени, що їх викликали, в осіб з груп зіставлення мали деякі відмінності. Хворі основної групи найчастіше вказували на респіраторний алергоз – 60,0% (в контрольній – 50,0%), кропивницю – 40,0% (в контрольній – 50,0%) та atopічний дерматит – у 20,0% (в контрольній – відсутні). Провокуючими алергенами у хворих основної групи були пилок рослин – 60,0% (в контрольній групі – 50,0%), медичні препарати – 40,0% (в контрольній – 50%) та цитрусові – 20,0% (в контрольній – відсутні).

З'ясувалося, що на шкідливі звички вказували 31,01% обстежених основної та 40,00% контрольної груп. Серед осіб, які мали шкідливі звички, в основній групі куріння відмічали 88,89% (в контрольній – 100%), надмірно вживали алкоголь – 44,44% (в контрольній – 66,67%), використовували наркотичні речовини – 11,11% (в контролі – 16,67%) та зловживали інсоляцією – 11,11% (в контрольній – відсутні). Отже, порівняльний аналіз анамнестичних даних показав, що в осіб основної групи частіше виникали запальні захворювання дихальних шляхів, які у переважної більшості хворих поєднувалися з респіраторним алергозом.

За даними епідеміологічного анамнезу з'ясовано, що переважна більшість хворих обох груп протягом останніх 6 місяців отримували

лікувально-діагностичні маніпуляції (62,07% – в основній, 73,33% – в контрольній групі). В основній групі спостерігалися наступні парентеральні втручання: стоматологічні (20,69%), гінекологічні (10,34%), хірургічні (3,45%), лабораторно-інструментальні обстеження у стаціонарах терапевтичного профілю (6,90%). Статевим шляхом інфікувалися 6,90% хворих. Серед обстежених були особи з групи ризику – медичні працівники (10,34%) та ін'єкційні наркомани (3,45%).

Хворі контрольної групи до захворювання на гепатит піддавалися стоматологічним (26,67%) та гінекологічним (13,33%) маніпуляціям, лабораторно-інструментальним обстеженням у стаціонарах терапевтичного профілю (13,33%). Статевим шляхом інфікувалися 20,0% пацієнтів.

Встановити можливий шлях інфікування не вдалося у 37,95% осіб основної та 26,67% контрольної груп. Загалом, за даними епідеміологічного анамнезу вірогідної різниці між групами не встановлено.

В час госпіталізації скарги хворих з обох груп відповідали типовій клінічній картині дожовтяничного або жовтяничного періоду ГГВ. Дожовтяничний період у переважної більшості хворих основної (78,26%) та контрольної (77,78%) груп перебігав за змішаним варіантом.

Клінічні прояви основних синдромів дожовтяничного періоду ГГВ та їх тривалість у групах зіставлення мали певні особливості (рис.1).

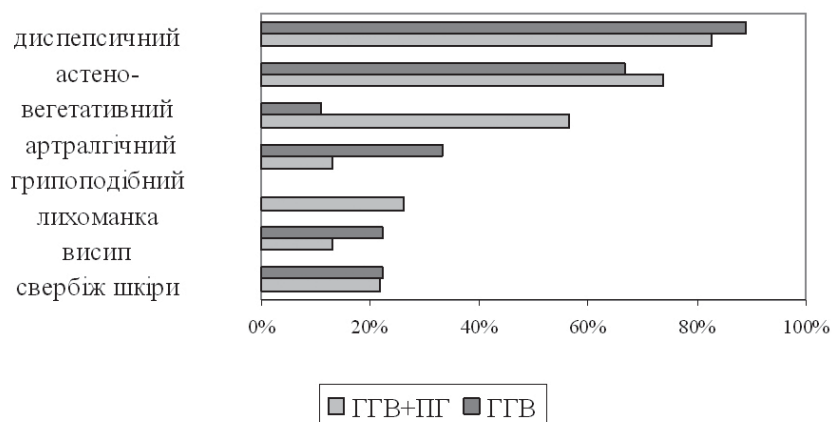


Рис.1. Частота основних клінічних симптомів дожовтяничного періоду у хворих на ГГВ з рецидивуючим ПГ.

У переважної більшості хворих основної (82,61%) та контрольної (88,89%) груп спостерігався диспепсичний синдром, основними клінічними проявами якого були: зниження апетиту, нудота, блювання, важкість та/або біль у різних ділянках живота, проноси тощо. Так, зниження апетиту, нудота, повторне блювання, дисфункція кишечника частіше реєструвалися та були інтенсивнішими у хворих контрольної групи, а за тривалістю цих симптомів групи зіставлення не відрізнялися. Натомість, на відчуття важкості в епігастральній ділянці хворі основної групи скаржилися в 1,4 рази частіше, але тривалість цього симптому в осіб контрольної групи була довшою на 3-4 дні.

Астеновегетативний синдром у дожовтяничному періоді ГГВ частіше діагностували у хворих основної групи – 73,91% (в контрольній групі у 66,67% пацієнтів). Основними клінічними ознаками синдрому були загальна слабкість, легка втомлюваність, головний біль, зниження працездатності. Вираженість цих симптомів у

групах зіставлення була однаковою, проте їх тривалість в основній групі виявилась довшою на 2-3 дні.

Характерний для ГГВ артралгічний синдром в 5,1 рази частіше спостерігався в обстежених хворих основної групи – 56,52% (в контрольній – 11,11%) і проявлявся болем суглобів, м'язів та кісток. У переважної більшості осіб основної групи спостерігалась поліартралгія (61,54%) з ураженням великих суглобів – колінного, гомілкового та плечового; 15,38% хворих з цієї групи скаржились на біль у спині. Артралгії мали летючий (53,84%) або стійкий (46,15%) характер. У 1 (4,35%) хворого із основної групи біль у суглобах супроводжувався почервонінням та припухлістю. У хворих контрольної групи поліартралгії були слабшими, переважно виникали у великих суглобах нижніх кінцівок.

Тривалість артралгічного синдрому у хворих основної групи виявилась довшою на 4-5 днів.

Грипоподібний синдром спостерігався у 13,04% осіб основної та 33,33%

– контрольної груп. Привертає увагу, що у 6 хворих (26,10%) з основної групи в дожовтяничному періоді хвороби спостерігалась гарячка, при відсутності катаральних явищ верхніх дихальних шляхів, що нетипово для грипоподібного синдрому. У переважної більшості хворих (66,67%) гарячка була субфебрильною і тривала 1–3 доби (в середньому – $1,8 \pm 0,37$), а у 33,33% – високою та тривалішою – 6–11 (в середньому – $8,5 \pm 2,49$ діб).

Дрібнокрапковий висип на шкірі тулуба та кінцівок, що супроводжувався свербіжем, відмічали у 13,04% обстежених основної та у 22,22% контрольної груп. В основній групі у 2 (8,70%) хворих в цей період від-

мічався свербіж шкіри без висипу та чіткої локалізації.

Тривалість дожовтяничного періоду у хворих основної групи була на 2-3 доби довшою: $10,17 \pm 1,07$ проти $7,67 \pm 1,30$ в контрольній групі.

Поліморфізм клінічних проявів початкового періоду у хворих основної групи ускладнював ранню діагностику і відбивався на термінах госпіталізації ($14,27 \pm 4,24$ доби – в основній і $11,45 \pm 2,0$ – в контрольній групах).

Основними клінічними проявами жовтяничного періоду ГГВ у хворих обстежених груп були інтоксикація, диспепсичні розлади, жовтяниця, гепатомегалія (таб. 1).

Таблиця 1.

Частота основних клінічних симптомів жовтяничного періоду у хворих на ГГВ

Симптоми	Групи хворих			
	основна (n=23)		контрольна (n=9)	
	абс.	%	абс.	%
Загальна слабкість	23	100	9	100
Головний біль	2	8,70	4	44,44
Зниження апетиту	22	95,65	9	100
Нудота	16	69,57	8	88,89
Блювання однократне	3	13,04	1	11,11
Блювання повторне	2	8,70	3	33,33
Здуття живота	4	17,39	0	-
Закрепи	2	8,70	0	-
Важкість/біль в епігастрії	21	91,30	7	77,78
Важкість/біль в правому підребер'ї	16	69,57	7	77,78
Жовтяниця	23	100	9	100
Гепатомегалія	23	100	9	100
Спленомегалія	8	34,78	4	44,44
Артралгії	5	21,74	0	-
Лихоманка	8	34,78	5	55,56

Практично всі обстежені хворі з груп зіставлення скаржились на загальну слабкість та поганий апетит. У хворих основної групи рідше спостерігалися біль голови (у 5,1 рази), нудота (в 1,27 рази), повторне блювання (в 2,6 рази). З настанням жовтяничного періоду у частини хворих з основної групи (17,39%) реєструвалися здуття живота та закрепи (8,70%). Відчуття важкості в епігастрії обстежені з цієї групи відмічали в 1,17 разів частіше (91,30% - в основній, 77,78% - в контрольній). На дискомфорт у правому підребер'ї, навпаки, частіше скаржилися хворі з контрольної групи - в 1,12 рази. В період розпаду хвороби в осіб основної групи (30,44%) продовжувалися артралгії (цього не було в групі зіставлення). Жовтяницю та гепатомегалію спостерігали у всіх об-

стежених.

У переважної більшості хворих основної групи пальпація печінки супроводжувалася болем (82,62% проти 33,33% у контрольній групі). У 39,13% хворих з основної групи гепатомегалія поєднувалася зі спленомегалією, в контрольній групі таке спостерігалось у меншій кількості хворих - 22,22%.

У хворих основної групи довше, ніж у контрольній, тривали такі основні клінічні симптоми жовтяничного періоду: загальна слабкість та втомлюваність (на 2-3 доби), жовтяниця (на 3-4 доби), гепатомегалія (на 4-5 діб); у контрольній групі тривалішим було відчуття важкості/болу в епігастрії (на 1-2 доби) та в правому підребер'ї (на 4-5 діб) (рис. 2).

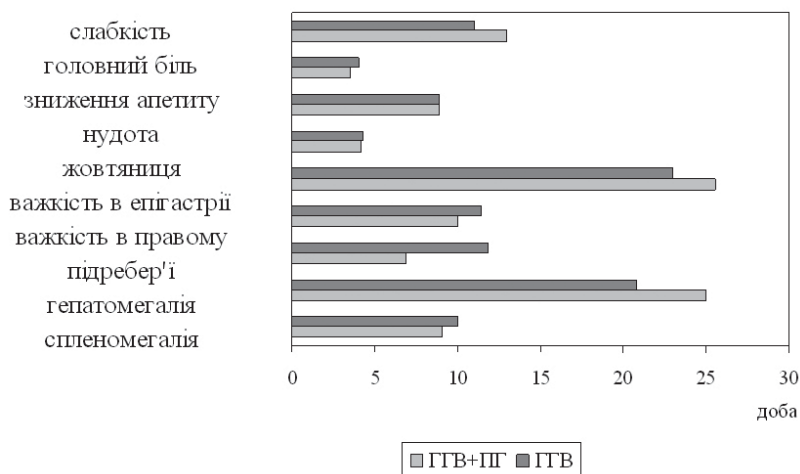


Рис. 2. Тривалість основних клінічних симптомів жовтяничного періоду у хворих на ГТВ з рецидивуючим ПГ.

Варто відмітити, що у більшості хворих основної групи порушувалася циклічність перебігу ГТВ: у 13,04% з них мали місце клінічні, а у 60,87% ферментативні загострення хворо-

би. У контрольній групі лише в одного хворого (11,11%) у період спаду жовтяниці спостерігали підвищення активності АлАТ. При виписуванні із стаціонару помірна гепатомегалія

зберігалася у 43,48% хворих основної та 22,22% контрольної груп, гіперферментемія – у 39,13% та 33,33% відповідно.

Висновки. Встановлено, що преморбідний фон впливає на перебіг ГГВ. У хворих на ГГВ з рецидивуючим ПГ в анамнезі частіше реєструвалися запальні захворювання дихальних шляхів, у переважної більшості пацієнтів вони супроводжувалися респіраторним алергозом.

Аналіз клінічного перебігу ГГВ у осіб з рецидивуючим ПГ в анамнезі

показав, що гепатит в них зберігає типову клінічну картину, але є такі особливості: дожовтяничний період триває довше на 2-4 доби, характеризується поліморфізмом клінічних проявів з переважанням астеновегетативного, диспепсичного та артралгічного синдромів, які у 30,45% хворих супроводжувалися гарячкою без катаральних явищ; жовтяничний період відрізняється довшою тривалістю основних клінічних симптомів (астеновегетативного, артралгічного, гепатомегалії).

Література

1. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч. Проблема вірусних мікс-гепатитів // Сучасні інфекції. – 2001. – №1. – С.30–33.
2. Шкурба А.В. Перебіг переджовтяничного періоду вірусних гепатитів на сучасному етапі // Сучасні інфекції. – 2001. – №3. – С.10–16.
3. Андрейчин М.А., Баб'як Н.І. Клінічні аспекти поєднання хронічного бронхіту з HBV-інфекцією // Інфекційні хвороби. – 1999. – №2. – С.19–24.
4. Вовк А.Д. Клиническое течение инфекционного гепатита у больных сахарным диабетом и язвенной болезнью // Дис. ... канд. мед. наук. – К. – 1966. – 27 с.
5. Хамнуева Л.Ю., Андреева Л.С. Значение выявления маркеров вирусного гепатита у больных сахарным диабетом // Материалы конгр. инф. – 2004. – С. 278–280.
6. Ковальчук М.Т. Клініко-патогенетичні особливості поєднання гепатиту В з atopічним дерматитом: Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. – Одеса. – 2002. – С.135–137.
7. Зайцев И.А., Заплотная А.А., Домашенко О.Н. Вирусный гепатит В у ВИЧ-инфицированных // Сучасні інфекції. – 2005. – № 3–4. – С. 79–86.
8. Иванова Е.И. Сочетанное течение вирусного гепатита В с хламидийной инфекцией // Дис. ... канд. мед. наук // Центр. научно-иссл. инст. эпид. – М., 2002.
9. Маричев І.Л. Герпес-віруси у патології травного каналу // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №3. – С. 40–43.
10. Майер К-П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 720 с.
11. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей // под ред. Исакова В.А. – СПб: СпецЛит. – 2006. – 303 с.

ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ В У ХВОРИХ З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПРОСТИМ ГЕРПЕСОМ

(Повідомлення друге).

Г.М. Дубинська, Т.М. Котелевська, О.М. Ізюмська, В.А. Боднар, О.М. Минак
Вищий державний навчальний заклад України „Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

Ключові слова: гострий гепатит В, простий герпес, віддалені наслідки

Отдаленные последствия острого гепатита В у больных с рецидивирующим простым герпесом (Сообщение второе).

Г.М. Дубинская, Т.М. Котелевская, Е.М. Изюмская, В.А. Боднар, Е.Н. Минак

Анализ последствий острого гепатита В у лиц с рецидивирующим простым герпесом в анамнезе показал, что частота хронизации гепатита у них в 1,7 раза выше.

Ключевые слова: острый гепатит В, простой герпес, отдаленные последствия.

Late effects of acute hepatitis B in patients with recurrent herpes simplex

H.M. Dubyns'ka, T.M. Kotelevs'ka, V.A. Bodnar, O.M. Izums'ka, O.M. Minak

Analysis of late effect of acute hepatitis B in patients with recurrent herpes simplex in anamnesis showed that frequency of development of chronic hepatitis in these patients is 1,7 times higher.

Key words: acute hepatitis B, Late effects, herpes simplex.

Відомо, що частота хронізації ГВ коливається в межах від 12 до 20% [1], за даними окремих авторів сягає 30–40% [2]. Однією з причин несприятливих наслідків гострого гепатиту В (ГГВ) може бути фон, на якому він розвивається. Останніми роками увагу дослідників привертають мікст-форми ГВ з іншими вірусними інфекціями: цитомегаловірусною [3], хламідійною [3,4], ВІЛ [5] та гепатитом D, C [6].

Однією з найпоширеніших вірусних інфекцій є герпес-вірусна,

обумовлена вірусом простого герпесу (ВПГ). Характерною особливістю ВПГ ½ є здатність до тривалої персистенції в інфікованому організмі та пригнічення клітинної ланки імунітету [7,8]. Доведено, що при мікст-інфекціях ВПГ ½ може гальмувати процеси елімінації патогенних мікроорганізмів, що в свою чергу, сприяє хронізації інфекційного процесу [9]. Останніми роками з'явилися роботи про етіологічну роль ВПГ ½ у розвитку фульмінантних форм гострого гепатиту [10], а також про його

вплив на перебіг гострих гепатитів [2]. Проте, питання про віддалені наслідки ГГВ у осіб з рецидивуючим простим герпесом (ПГ) є недостатньо з'ясованим та потребує подальшого вивчення.

Мета роботи – з'ясувати віддалені наслідки ГГВ у осіб з рецидивуючим ПГ.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилося 44 хворих на ГГВ, які протягом 2005-2006 рр. лікувалися в Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні. Хворі, що мали в анамнезі випадки рецидивуючого ПГ, увійшли до основної групи, інші – склали контрольну групу. Характеристика цих хворих наведена у першому повідомленні.

Хворих на ГГВ обстежували в динаміці: через 6 та 12 місяців після виписки із стаціонару.

Отримані дані піддавали статистичному аналізу з використанням критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення.

На контрольний огляд через 6 місяців після виписки із стаціонару з'явилося 20 (68,97%) реконвалесцентів основної та 10 (66,67%) контрольної груп. Серед обстежених не скаржилися та почували себе задовільно лише 5 (25%) осіб основної групи, у контрольній групі таких було вдвічі більше (50%). В обстежених хворих основної групи в 5 разів частіше реєструвалися астено-вегетативні порушення – слабкість, втомлюваність, підвищена пітливість (50% проти 10% у контрольній групі); у

4 рази частіше спостерігалися в них диспенсичні розлади: сухість та гіркий присмак в роті (у 40% проти 10% у контрольній групі). Переважна більшість обстежених з основної групи (70%) скаржилися на відчуття важкості в правому підребер'ї, у контрольній таких було значно менше (40,0%). Відчуття дискомфорту в епігастральній ділянці, навпаки, частіше відмічали обстежені з контрольної групи (30% проти 15% в основній групі). В осіб з основної групи частіше спостерігалася субіктичність склер (відповідно 35% та 20%), гепатомегалія (40% проти 20% у контрольній групі) та "міхурові" симптоми (відповідно 45% та 20%).

При біохімічному дослідженні крові у 6 реконвалесцентів з основної групи (30%) реєструвалася гіпербілірубінемія (в контрольній групі – у 2; 20%), у 4 (20%) – гіперферментемія (в контрольній групі в 1; 10%) та у 5 (25%) – підвищення показників тимолової проби (в контрольній групі у 2; 20%). Різниця між групами виявилася несуттєвою.

Клінічні ознаки холецистити та дискинезії жовчного міхура діагностували у 17 (68,0%) реконвалесцентів з основної та у 5 (50,0%) з контрольної групи. Результати клінічних та біохімічних методів дослідження дозволили діагностувати затяжну форму ГГВ у 7 (35,0%) хворих з основної та у 2 (20,0%) з контрольної груп.

Наслідки ГГВ через 6 місяців після виписки наведені на рис.1.

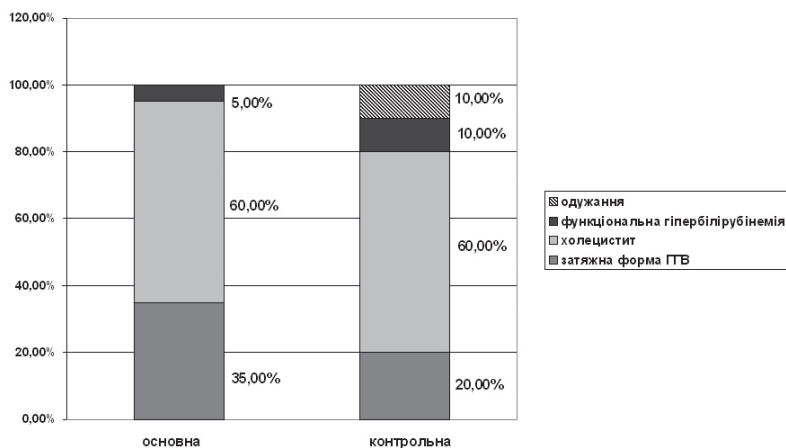


Рис.1. Наслідки ГГВ у реконвалесцентів через 6 місяців після виписки.

На контрольний огляд через 12 місяців після виписки із стаціонару з'явилося 25 (86,21%) осіб основної та 14 (93,33%) контрольної групи. Серед реконвалесцентів основної групи скарги не пред'являли та почували себе задовільно 4 (16,00%) обстежених, що виявилось в 1,6 рази менше, ніж при огляді через півроку після виписки. У контрольній групі також спостерігалась аналогічна тенденція – кількість осіб зі скаргами зменшилася до 3 (21,43%). Частота виявлення астено-вегетативних, диспепсичних та больових розладів у реконвалесцентів основної групи не змінилася.

У контрольній групі на момент огляду 6 (42,86%) осіб відмічали астено-вегетативні порушення. Це було в 4,3 рази частіше ніж через півроку після виписки з лікарні. У 2,1 рази зросла і частота (28,57%) диспепсичних проявів, в 1,6 рази частіше встановлені больові відчуття в правому підребер'ї. У хворих основної групи частота таких клінічних симптомів як субіктеричність склер, гепато- і

спленомегалія, "міхурові" симптоми зберігалися на попередньому рівні. У 5 (35,71%) обстежених з контрольної групи спостерігалась субіктеричність склер та чутливість в точці проекції жовчного міхура, що було в 1,8 разів частіше, ніж через 6 місяців після виписки із стаціонару. Гепато- і спленомегалія в контрольній групі були на попередньому рівні.

При біохімічному дослідженні крові в обстежених з основної та контрольної груп з однаковою частотою реєструвалися помірна гіперферментемія (8,00% та 7,14% відповідно), підвищення показників тимолової проби (16,00% та 14,29% відповідно) та вміст білків гострої фази (8,00% та 7,14% відповідно). Гіпоальбумінемію та гіпергаммаглобулінемію у реконвалесцентів з основної групи зареєстровано в 1,8 разів частіше ніж в контрольній. Натомість, гіпербілірубінемія в контрольній групі (24,57%) визначалась в 2,4 рази частіше ніж в основній (12,0%). Крім того, в цій групі в 1 реконвалесцен-

та (7,14%) встановлено підвищений рівень лужної фосфатази. Показники ГГТП, креатиніну, тригліцеридів та холестерину у групах зіставлення були у межах «норми». Клінічні прояви холециститу та ДМЖ діагностували у 27 (93,1%) осіб основної та у 12 (80,0%) контрольної груп.

Отже, загальний стан хворих основної групи зберігався на попередньому рівні, а в контрольній групі зросла частота запальних проявів в жовчному міхурі.

Клінічне узагальнення отриманого матеріалу дозволило підсумувати наслідки ГГВ у групах обстежених через 12 місяців після виписки із стаціонару (рис. 2). Висхід ГГВ у хронічний спостерігався у 10 (34,48%) обстежених з основної та у 3 (20,00%) з контрольної груп. ХГВ реєструвався лише у хворих з середньо-важким та важким перебігом ГГВ. Доцільно відмітити, що в усіх хворих основної групи (100,0%), в яких діагностовано ХГВ, середньо-важкий перебіг го-

строого гепатиту мав хвилеподібний характер. Всі хворі (100,0%) контрольної групи з середньоважким перебігом ГГВ, в яких через 12 місяців виявлено ХГВ, у період ранньої реконвалесценції грубо порушували режим та дієту, чого не було в основній групі.

Динамічне спостереження за реконвалесцентами триває.

Отже, проведені дослідження показали, що висходи ГГВ у хворих з рецидивуючим ПГ є типовими: одужання – 3,45%, холецистит – 62,07% та ХГВ – 34,48%, у контрольній групі – 6,67%, 66,67% та 20,00% відповідно. Тобто, частота хронізації гепатиту в них у 1,7 рази вища, ніж в осіб без герпесу в анамнезі.

На підставі отриманих даних обґрунтована доцільність індивідуалізації лікувально-діагностичних підходів у осіб з рецидивуючим ПГ у період відновлення ГГВ та під час диспансерного нагляду.

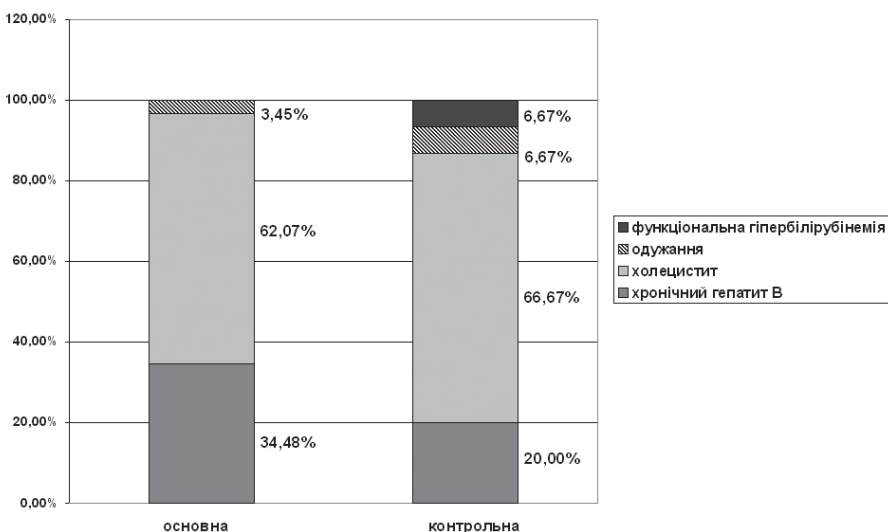


Рис. 2. Наслідки ГГВ у реконвалесцентів через 12 місяців після виписки.

Література

1. Андрейчин М.А., Баб'як Н.І. Клінічні аспекти поєднання хронічного бронхіту з HBV-інфекцією // Інфекційні хвороби. – 1999. - № 2.- С.19-24..
2. Майер К-П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство - М.: ГЭОТАР-МЕД., 2004. - 720 с.
3. Ожегов А.М., Мальцев С.И., Мякишева Л.С. и др. Клинико–цитохимическая характеристика и отдаленные последствия гепатита у детей грудного возраста с активной цитомегаловирусной инфекцией и сочетанной с ней хламидийной инфекцией. // Педиатрия. – 2000. – №4. – С. 11-15.
4. Иванова Е.И. Сочетанное течение вирусного гепатита В с хламидийной инфекцией // Дис...канд. мед. Наук. //Центр. научно- иссл. инст. эпид. – М., 2002.
- 5.Зайцев И.А., Заплотная А.А., Домашенко О.Н. Вирусный гепатит В у ВИЧ-инфицированных // Сучасні інфекції.- 2005.- № 3-4.- С. 79-86.
6. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч. Проблема вірусних мікст-гепатитів.// Сучасні інфекції .- 2001. - № 1.- С. 30-33.
7. Исаков В.А., Архипова Е.И, Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей // под ред. Исакова В.А. - СПб: СпецЛит. - 2006. - 303 с.
8. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Рузаева А.Л., Шмидт А.Р. Особенности метаболизма иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпетической инфекцией //Вопросы вирусологии. – 2002. – № 3.–С. 45–48.
9. Нелюбин В.Н., Мудров В.П., Скворцова С.В., Кузнецов Е.О. Инфекционная составляющая и иммунопатология при хронических воспалительных заболеваниях слизистой оболочки гастроудоденальной области // Международный медицинский журнал. –2005. – № 2 – С. 128-131.
- 10.Маричев І.Л.. Герпес-віруси у патології травного каналу // Сучасна гастроентерологія.- 2005. - № 3.- С. 40-43.

КОНФЕРЕНЦІЇ

МІЖНАРОДНА ШКОЛА ГЕПАТОЛОГІВ У КРИМУ

З 26 до 30 травня 2008 р. у Криму проходила чергова міжнародна школа гепатологів, яку проводять провідні фахівці клініки нефрології, внутрішніх та професійних хвороб ім. Є.М.Тарєєва (Московська медична академія ім. І.М.Сеченова). За 12 років існування цієї школи, відомої також як «Тарєєвська школа», сотні лікарів пройшли на її базі тематичне удосконалення «Хвороби печінки».

Доцільно звернути увагу на те, що у цьому році вперше за всю історію Тарєєвської школи відбулась її виїзна «сесія», до того ж за межі Росії – в Україну. Навчання проходило в мальовничому куточку Криму – Місхорі, у санаторії «Перлина». У роботі школи прийняли участь 56 лікарів зі всіх регіонів України та 59 лікарів з Росії. Ця можливість була надана лікарям обох країн завдяки об'єднаним зусиллям Schering Plough Росія та Україна.

Місцем проведення «школи» завжди була клініка ім. Є.М.Тарєєва. Створена у 1967 р., упродовж 19-ти років її очолював Є.М. Тарєєв. У роботах Є.М.Тарєєва велика увага приділялась проблемам патології печінки, особливо її вірусним ураженням. Гострі та хронічні вірусні гепатити, їх позапечінкові прояви, цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома як наслідок хронічних вірусних гепатитів є тими актуальними проблемами, які упродовж п'ятдесяти

років з успіхом розробляються у гепатологічному відділенні клініки ім. Є.М.Тарєєва.

Роботу «школи» розпочала провідний науковий фахівець клініки Т.М.Ігнатова. Вона прочитала низку лекцій, присвячених таким аспектам гепатології як класифікація і сучасні методи діагностики хвороб печінки, розглянула спадкові ураження печінки, зокрема гемохроматоз і хворобу Вільсона-Коновалова. Окрема лекція була присвячена ураженням печінки у вагітних жінок. Про актуальність цієї проблеми свідчить той «шквал» запитань, що стосувався особливостей ведення та лікування вагітних з патологією печінки (інформацію з цих питань можна отримати зі статті Т.М.Ігнатової «Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных», що міститься в журналі «Информационный бюллетень: Вирусные гепатиты» за 2002 р., №1, с 3–10).

Значну увагу Т.М.Ігнатова приділила позапечінковим ураженням вірусних гепатитів. Так, за даними клініки ім. Є.М. Тарєєва позапечінкові ураження виникають у 22% хворих на хронічний гепатит В (ХГВ) і в 47% хворих на хронічний гепатит С (ХГС). У хворих на ХГВ переважають такі позапечінкові прояви як суглобовий синдром (7,5%), шкірний васкуліт (7,5%), синдром Шегрена (5,5%), вузликосий періартеріт (4,5%) та авто-

імунний тиреоїдит (4,5%).

Найчастішим позапечінковим проявом ХГС є кріоглобулінемія, що виникає у 43% хворих. Т.М. Ігнатова ознайомила присутніх з досвідом лікування хворих на тяжкий кріоглобулінемічний синдром з використанням ритуксимаба (хімерні моноклональні антитіла до CD20 молекули на поверхні В-лімфоцитів), який призначають упродовж 4-х тижнів з наступною комбінованою противірусною терапією пегінтерфероном та рибавірином.

Протягом другого та третього дня навчання лекції читали співробітники клініки Є.М. Тарєєва – Т.Н. Лопаткіна та Е.З. Бурневіч. Тематика лекцій другого дня стосувалась епідеміології, патогенезу, діагностики та лікування вірусних гепатитів В та С.

У лекції Е.З. Бурневіча були проаналізовані результати першого прямого порівняння двох відомих стратегій противірусної терапії ХГС: дослідження IDEAL (Individualized Dosing Efficacy vs. flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy). Перша з них передбачає дозування пегінтерферону $\alpha 2b$ (ПегІнtron) та рибавіріну (Ребетол) з розрахунку на масу тіла, друга – базується на фіксованому стандартному дозуванні пегінтерферону $\alpha 2a$ (Пегасіс) та рибавіріну (Копегус), дозу якого частково корегують за масою тіла. Проаналізовані результати дослідження, яке проводили у США на базі 118 дослідницьких центрів (воно охопило 3070 раніше нелікованих хворих на ХГС).

Дві групи хворих отримували пегінтерферон $\alpha 2b$ – перша у дозі 1,5 мкг/кг/тиж., друга – по 1,0 мкг/кг/тиж. Хворі 3-ої групи отримували пегінтерферон $\alpha 2a$ у дозі 180 мкг/тиж.

Відповідно до протоколу дослідження рибавірин у комбінації з пегінтерфероном $\alpha 2a$ дозували з урахуванням двох вагових категорій: 1000 мг/день хворим з масою тіла до 75 кг та 1200 мг при масі тіла понад 75 кг; натомість дозування рибавіріну у комбінації з пегінтерфероном $\alpha 2b$ враховувало чотири вагових категорії: препарат відповідно до маси тіла призначався у дозі 800, 1000, 1200 і 1400 мг/добу. У разі побічної дії рибавіріну корекція дози цього препарату у хворих, що отримували пегінтерферон $\alpha 2b$ або пегінтерферон $\alpha 2a$ також відрізнялась. Лікування тривало 48 тижнів. У всіх трьох групах пацієнтів досягнута практично однакова частота (у межах 40%) стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), проте частота рецидивів залежала від схеми лікування. Так, у хворих, що отримували низьку і стандартну дозу пегінтерферону $\alpha 2b$, рецидиви виникали у 20 та 23,5% пацієнтів відповідно, тоді як у лікованих пегінтерфероном $\alpha 2a$ рецидиви виникали вірогідно частіше (31,5%). І це попри те, що безпосередня вірусологічна відповідь на лікування пегінтерфероном $\alpha 2a$ була вищою.

Важливо, що в середньому у хворих, які лікувалися пегінтерфероном $\alpha 2b$, доза рибавіріну була меншою, ніж у пацієнтів, лікованих інтерфероном $\alpha 2a$. Проте частота стійкої ві-

русологічної відповіді в обох групах хворих виявилась однаковою, однак рецидиви у лікованих пегінтерфероном $\alpha 2b$ виникали рідше. Це наводить на думку, що меншу стійкість ефекту від лікування пегінтерфероном $\alpha 2a$ неможливо пояснити невідповідною дозою рибавіріну.

Е.З. Бурнєвич також звернув увагу на прогностичне значення факторів ризику рецидиву: високий вихідний рівень вірусного навантаження понад 600000 МО/мл, вік понад сорок років, виражений фіброз печінки та будь-який ступень стеатозу.

У хворих із швидким реагуванням на терапію (HCV RNA на 4-му тижні лікування не виявлялась) СВВ після призначення пегінтерферону $\alpha 2b$ становила 92%, а під впливом пегінтерферону $\alpha 2a$ – 80%.

Особливий інтерес викликали результати лікування пацієнтів з високою прихильністю до терапії, яка визначається правилом 80/80/80: пацієнти отримують не менше ніж 80% курсової дози пегінтерферону та рибавіріну протягом не менше ніж 80% тривалості курсу лікування. За цієї умови в пацієнтів, що лікувалися пегінтерфероном $\alpha 2b$ у стандартному дозуванні, частота СВВ сягала 70%, тоді як у пацієнтів, які отримували пегінтерферон $\alpha 2a$, – 61%.

Отже, у хворих на хронічний гепатит С є високий шанс одужання, за умови дотримання терапевтичного режиму. Лікар зобов'язаний зробити все можливе для розвитку у пацієнта прихильності до лікування та здійснювати постійний контроль за розвитком небажаних явищ, що

виникають в час лікування. Ця тема була піднята в лекції Т.Н. Лопаткіної «Сучасні можливості корекції небажаних явищ протівірусної терапії хронічного гепатиту С».

Третій день «школи» був присвячений обговоренню проблеми цирозу печінки, її автоімунних уражень (автоімунний гепатит, первинний біліарний цироз печінки), а також стеатогепатиту. Особливу зацікавленість слухачів викликало обговорення проблеми протівірусної терапії цирозу печінки, що є наслідком ХГС. Розглядалося питання вибору між LARD-терапією та підтримуючою терапією малими дозами інтерферону.

Заключного дня лекції читали представники української школи гепатологів І.А.Зайцев та А.А.Заплотна – співробітники кафедри інфекційних хвороб Донецького державного медичного університету. Вони прочитали лекції з проблем коінфекції ВІЛ/гепатит В та ВІЛ/гепатит С. Лектори наголосили на тому, що сьогодні хронічним хворобам печінки належить перше місце у структурі смертності від СНІДу.

У лекціях І.А.Зайцева знайшли відображення досягнення світової медичної науки з питань діагностики та лікування коінфекції ВІЛ/вірусні гепатити; у лекціях А.А. Заплотної розглядалися схеми протівірусної терапії гепатиту С у хворих на коінфекцію ВІЛ/вірусний гепатит С, запропоновані Європейським Клінічним Товариством СНІД (ЕАКС). На відміну від попередніх рекомендацій, у яких тривалість терапії не за-

лежала від генотипу вірусу, сьогодні рекомендована 24-х тижнева терапія пацієнтів, інфікованих ВГС 2/3 генотипу та збільшення тривалості лікування до 72 тижнів хворих з 1 генотипом вірусу.

Усі учасники Тареевської школи гепатологів відмітили її високий рівень, що важливо, практичну скерованість лекцій. Ця «школа» дала змогу лікарям з України та Росії об-

мінитися практичними досвідом (жваві дискусії відбувалися і поза засіданнями), сприяла діалогу, співробітництву та розвитку дружніх відносин між представниками української та російської медичних шкіл.

Учасники Тареевської школи гепатологів висловили бажання знову зустрітися на гостинній українській землі наступного року.

УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ МАТЕРІАЛІВ У ЖУРНАЛІ “ГЕПАТОЛОГІЯ”

1. Статті публікуються українською або російською мовою.
2. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи, завірені печаткою. Під текстом підписи авторів (окремо необхідно вказати ім'я, по батькові, посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора(ів), адресу, телефон/факс, електронну адресу для спілкування).
3. Авторський оригінал складається з двох примірників (одного – на папері, другого в електронному вигляді). Стаття друкується на аркуші формату А4 (210×297 мм), через 2 інтервали (28–30 рядків на сторінці, 60–65 знаків у рядку). Електронний варіант необхідно надсилати на магнітних носіях, компакт-диску, чи електронною поштою. Файли повинні бути записані у форматі Microsoft Word 2003–2007 (*.doc, *.docx). Таблиці й малюнки до статті потрібно вмонтувати у єдиний файл із текстом роботи, а скановані фото підготувати ще й у вигляді окремих файлів у форматі *.jpg (розміром не менше ніж 300 dpi).
4. Обсяг оригінальної статті, включаючи малюнки, літературу, резюме, не повинен перевищувати 10 сторінок; обсяг огляду літератури, лекції – 12 сторінок; короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок; інших повідомлень (ювілеї, події) – 2 сторінки.
5. Структура основного тексту повинна відповідати загальноприйнятій структурі наукових статей. На першій сторінці вказують: УДК, назву статті, прізвища та ініціали авторів, назву установи, де працюють автори (у разі, якщо автори працюють у різних установах, тоді після прізвища автора цифрою у степені позначають належність до певної установи – напр. 1, 2), ключеві слова.
Оригінальні дослідження повинні містити: вступ, матеріали і методи, результати досліджень, обговорення результатів, висновки, літературу. Кожен із цих розділів тексту слід відокремити.
У заголовку статті зазначають УДК, назву роботи великими літерами, ініціали та прізвище(а) автора(ів), назву установи, де робота виконана
Усі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (СІ).
До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші. Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті (незалежно від мови оригіналу):
- у роботі кількох авторів (не більше чотирьох) вказують усіх авторів. У працях численнішого колективу вказують прізвища перших трьох, а решту зазначають – “та ін.” “и др.”, “et al.”, ініціали пишуть після прізвища.
- схема опису книги: автори, назва (підзаголовок) / відомості про наукового редактора, перекладача, інших відповідальних осіб чи відповідальних установ. – яке за порядком видання, чи є переробки та доповнення. – місце видання: видавництво, рік видання. – сторінки.
- схема опису окремого тому з багатотомного видання: автори, назва: (підзаголовок). – номер тому, яке за порядком видання, чи перероблене і доповнене. – місце видання: видавництво, рік видання. – сторінки.
- схема опису частини (розділу) книги чи статті у збірнику: автори, назва матеріалу // автори книги (редактор), назва книги. – місце видання, рік видання. – на яких сторінках вміщено матеріал.
- схема опису статті з періодичного видання: автори, назва статті // Назва видання. – рік. – том (випуск, номер), – сторінки на яких вміщено статтю.
- схема опису авторефератів дисертаційних робіт: автор. повна назва теми: на здобуття якого наукового ступеня і в якій галузі науки виконано автореферат, – місце видання, – рік видання. – кількість сторінок.
6. До статті необхідно додавати резюме (не більше ніж 1/3 сторінки) українською або російською, та англійською мовами.

7. Резюме оформляти за такою схемою: УДК, назва роботи, прізвище(а) авторів, ключові слова, основний текст.

6. Редакція залишає за собою право редагування статей, відмову в публікації, що не відповідають профілю журналу та правилам оформлення. Авторський гонорар не виплачується. Авторам надсилаються відбитки статей, рукописи не повертаються.

Статті надсилати за адресою: редакція журналу "Гепатологія". Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра інфекційних хвороб, 79010 м. Львів. вул. Пекарська, 54.

Редакція журналу.