

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

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

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

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

ГЕПАТОЛОГІЯ GERATOLOGIA

№ 1 (43), 2019

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

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

Львів – 2019
Lviv – 2019

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)

Ж.І. Возіанова (Київ)

О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар, Львів)

О.А. Голубовська (Київ)

А.М. Задорожний (зав. редакцією, Львів)

Б.С. Зіменковський (Львів)

О.М. Зінчук (Львів)

М.К. Мамедов (Баку, Азербайджанська Республіка)

В.Ф. Марієвський (Київ)

Г.А. Мартинюк (Рівне)

Л.В. Мороз (Вінниця)

Є.В. Нікітін (Одеса)

Є.Я. Склярів (Львів)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

М.А. Андрейчин (Тернопіль)

І.А. Боброва (Київ)

К.І. Бодня (Харків)

Н.О. Виноград (Львів)

Б.М. Дикий (Івано-Франківськ)

Г.М. Дубинська (Полтава)

Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)

Ю.І. Мазур (Львів)

В.П. Малий (Харків)

М.І. Михайлов (Москва, Росія)

М.С. Регеда (Львів)

С.І. Ткачук (Львів)

С.В. Федорченко (Київ)

Н.В. Харченко (Київ)

В.В. Чоп'як (Львів)

Заснований у 2008 р.

Виходить щоквартально.

ISSN 2070-8904

Розповсюдження журналу через редакцію.

Свідцтво про державну реєстрацію

Серія КВ № 13915-2888Р

Відповідно до постанови ВАК України від 13 липня 2015 р. № 747 журнал «Гепатологія» включено до переліку фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини.

Засновник і видавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

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

Адреса редакції:


Кафедра інфекційних хвороб ЛНМУ імені Д. Галицького,

м. Львів, 79010, вул. Пекарська, 54.

тел./факс: (032) 276-92-20

e-mail: hepatology@i.ua

www.hepatology.org.ua

 facebook.com/Gepatologia

Друк:

ФОП С. А. Прокопович

e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Технічний редактор:

Тарас Захарів

Матеріали друкуються українською та російською мовами.

Рукопис рецензується.

Редколегія залишає за собою право редагування.

За вірогідність інформації та реклами

відповідають автори та рекламодавці.

У разі передруку – обов'язкове посилання на журнал.

Рекомендовано до видання Вченою радою ЛНМУ імені Данила Галицького (Протокол № 4-ВР від 25.04.2019 р.)
Здано на складання 29.04.2019.
Підписано до друку 30.04.2019.
Папір офсетний. Друк офсетний.
Наклад 500 прим.

EDITOR-IN-CHIEF

B.A. H(G)erasun

EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL COUNCIL

M.A. Andreichyn (Ternopil)
I.A. Bobrova (Kyiv)
K.I. Bodnya (Kharkiv)
N.O. Vynograd (Lviv)
B.M. Dykyi (Ivano-Frankivsk)
H.M. Dubynska (Poltava)
T.N. Lopatkina (Moscow, Russia)
Yu.I. Mazur (Lviv)
V.P. Maliy (Kharkiv)
M.I. Myhailov (Moscow, Russia)
M.S. Reheda (Lviv)
S.I. Tkachuk (Lviv)
S.V. Fedorchenko (Kyiv)
N.V. Harchenko (Kyiv)
V.V. Chopyak (Lviv)

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

Founded in 2008.

Quarterly edition.

ISSN 2070-8904

Distribution of the journal at editorial office.

Certificate of state registration

Series KB № 13915-2888P


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

Founders and editor:

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

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

Address of editorial office:

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

Print:

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

Technical editor:

Taras Zaharkiv

Materials are published in Ukrainian and Russian languages.

Manuscript is reviewed.

Editorial board may edit materials submitted. Authors and advertisers are responsible for accuracy of information and advertisements submitted.

Reprinting is allowed with compulsory reference to the journal.

ЗМІСТ

Огляд та лекції

А.Б. Хелемендик, О.В. Рябоконт, О.О. Фурик, Ю.Ю. Рябоконт Фульмінантний гепатит В: імунопатогенетичні механізми розвитку, клінічні спостереження	6
--	----------

Оригінальні дослідження

Л. В. Мороз, К. Д. Чічірельо-Константинович, А. О. Гаврилюк Клініко-морфологічні зміни печінки при вірусному гепатиті Е: досвід власного спостереження	24
--	-----------

Т.Б. Ривак, А.Я. Коваль Вивчення думки населення щодо самолікування гепатотропними лікарськими засобами	35
---	-----------

О.В. Рябоконт, С.О. Білокобила, О.М. Фірюліна, Ю.Ю. Рябоконт Особливості ураження печінки у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу	47
--	-----------

І.В. Пашков Аналіз розповсюженості HBsAg серед донорів крові у південному регіоні України за період 2007-2016 рр.	56
---	-----------

На допомогу практикуючому лікарю

О.М. Радченко Стратегія і тактика профілактики уражень печінки	65
--	-----------

CONTENTS

Reviews and lectures

A.B. Helemendic, O.V. Ryabokon, O.O. Furyk, Yu.Yu. Ryabokon Fulminant hepatitis B: immunopathogenic mechanisms of development, clinical observations	6
--	---

Original researches

L.V. Moroz, K.D. Chichirelo-Konstantynovych, A.O. Havrylyuk Clinical and morphological liver changes in viral hepatitis E: experience of own observation	24
--	----

T.B. Ryvak, A.Ya. Koval Study of the attitude among the population to self-treatment with hepatotropic drugs	35
--	----

E.V. Ryabokon, S.A. Belokobila, O.M. Firyulina, Yu.Yu. Ryabokon Peculiarities of liver damage in adult patients with measles depending on the severity	47
--	----

I.V. Pashkov Analysis of HBsAg prevalence among blood donors in Southern region of Ukraine in 2007-2016	56
---	----

To help practitioner

O.M. Radchenko Strategy and tactics of liver disorders prevention	65
---	----

ФУЛЬМИНАНТНИЙ ГЕПАТИТ В: ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

А.Б. Хелемендик, О.В. Рябоконь, О.О. Фурик, Ю.Ю. Рябоконь

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Зв'язок з авторами: Рябоконь Олена Вячеславівна – д.мед.н., проф., завідувач кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету; тел.: 097-915-49-00; e-mail: RyabokonZSMU@ukr.net.

В статті проаналізовані літературні дані щодо імунопатогенетичних механізмів розвитку гострої печінкової недостатності при фульмінантному гепатиті В. Морфологічною основою цього стану є масивний некроз печінки, який має унікальні патофізіологічні особливості, що обумовлюють надзвичайно швидку загибель паренхіматозних клітин печінки внаслідок сильної імунної відповіді, що викликає серйозніші пошкодження печінки на тлі більш швидкої елімінації вірусу. Наведені два власних клінічних спостережень фульмінантного гепатиту В у осіб молодого віку дозволили продемонструвати різні наслідки цього вкрай тяжкого стану. Проаналізовано летальний випадок фульмінантного гепатиту В у 41-річного хворого, який характеризувався вкрай швидкими темпами клінічної маніфестації ознак гострої печінкової енцефалопатії із подальшою появою відповідних змін в лабораторних показниках. Проаналізовано випадок фульмінантного гепатиту В у 25-річної пацієнтки, лікування якої виявилось успішним, проте особливістю цього випадку був розвиток аспергильозу легень, що потребувало хірургічного лікування.

Ключові слова: фульмінантний гепатит В, гостра печінкова недостатність

ФУЛЬМИНАНТНЫЙ ГЕПАТИТ В: ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.Б. Хелемендик, Е.В. Рябоконь, Е.А. Фурик, Ю.Ю. Рябоконь

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

В статье приведен анализ литературных данных, посвященных изучению иммунопатогенетических механизмов развития острой печеночной недостаточности при фульминантном гепатите В. Морфологической основой этого состояния является массивный некроз паренхимы печени, патофизиологические механизмы развития которого уникальны, что обуславливает крайне быструю гибель паренхиматозных клеток печени вследствие сильного иммунного ответа,

вызывающего тяжелые поражения печени на фоне более быстрой элиминации вируса. В статье приведены два собственных наблюдения фульминантного гепатита В у лиц молодого возраста, которые позволили продемонстрировать разные исходы этого крайне тяжелого состояния. Проанализирован летальный исход фульминантного гепатита В у больного 41 года, который характеризовался крайне быстрыми темпами клинической манифестации признаков острой печеночной энцефалопатии с дальнейшим появлением соответствующих изменений лабораторных показателей. Проведен анализ случая фульминантного гепатита В у 25 летней пациентки, лечение которой было успешным, однако особенностью данного случая явилось развитие аспергиллеза легкого, что потребовало хирургического лечения.

Ключевые слова: фульминантный гепатит В, острая печеночная недостаточность

FULMINANT HEPATITIS B: IMMUNOPATHOGENIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT, CLINICAL OBSERVATIONS

A.B. Helemendic, O.V. Ryabokon, O.O. Furyk, Yu.Yu. Ryabokon

Zaporizhzhia state medical university, Zaporizhzhia, Ukraine

The article analyzes the literature data on immunopathogenic mechanisms of development of acute liver failure in fulminant hepatitis B, which is a rare, but extremely life-threatening syndrome. The morphological basis of this condition is massive liver necrosis, which has unique pathophysiological features that cause extremely rapid death of parenchymal cells of the liver due to the strong immune response, which causes more severe liver damage in combination with more rapid elimination of the virus. Two personal clinical observations of fulminant hepatitis B in young people have been shown to demonstrate the various consequences of this extremely difficult condition. The fatal case of fulminant hepatitis B in a 41-year-old patient was analyzed, which was characterized by extremely rapid pace of clinical manifestation of signs of acute hepatic encephalopathy, with the subsequent occurrence of relevant changes in laboratory parameters. The case of fulminant hepatitis B has been analyzed in a 25-year-old patient whose treatment was successful, but the peculiarity of this case was the development of pulmonary aspergillosis requiring surgical treatment.

Key words: fulminant hepatitis B, acute liver failure.

Незважаючи на високу ефективність профілактичних заходів, щорічно первинно інфікуються вірусом ге-

патиту В (HBV) більше 50 млн і приблизно 2 млн людей вмирають від захворювань печінки, пов'язаних з

цією інфекцією, з них близько 100 тисяч — від фульмінантних форм гепатиту В [1]. При гострій HBV-інфекції майже в 1% пацієнтів розвивається фульмінантний гепатит, при якому смертність становить близько 70% [2].

Мета роботи: проаналізувати сучасні дані літератури щодо імунопатогенетичних механізмів розвитку фульмінантного гепатиту В та навести власні клінічні спостереження.

Гостра HBV-інфекція є головною причиною розвитку гострої печінкової недостатності (ГПН) [3], яка є рідким, але вкрай загрозливим, для життя синдром зі швидким ураженням гепатоцитів, розладом функцій печінки та розвитком поліорганної недостатності [4]. Клінічні прояви ГПН при фульмінантному гепатиті В характеризуються тяжкими ознаками коагулопатії та енцефалопатії, що швидко розвиваються та обумовлюють високий відсоток летальних випадків захворювання [5]. Фульмінантний гепатит В привертає особливу увагу, оскільки його розвиток переважає у осіб молодого віку, що потребує поглиблення уявлень про патогенез розвитку, способів прогнозування та лікування цього стану [6].

Морфологічною основою розвитку ГПН є масивний некроз печінки (МНП), який має унікальні патофізіологічні особливості, що обумовлюють надзвичайно швидко загибель паренхіматозних клітин печінки [7]. У дослідженні [8] з'ясовано, що незважаючи на рівень втрати паренхіми (близько 50% хворих втрачали більше 90% паренхіми печінки, тоді як у ін-

ших зберігалось до 70-90% гепатоцитів) рівень виживання був низьким у всіх пацієнтів. Крім того, не виявлено кореляції між ступенем некротичних змін в печінці та морфологічними змінами в тканині мозку померлих хворих [9]. Не було також кореляції між відсотком і розподілом некрозу та клінічним результатом захворювання [10]. Проте відомо, що МНП швидко індукує активацію печінкових клітин-попередників, чим зумовлює регенерацію печінки. Клінічні наслідки ГПН залежать від того, наскільки ефективно та швидко буде відбуватися регенерація паренхіми печінки, яку опосередковують клітини-попередники [11]. Доведено, що у хворих, які одужали після фульмінантного гепатиту, відмічається висока регенеративна здатність швидко відновлювати втрачені паренхіматозні клітини та відповідні їх функції. Клітинами-попередниками опосередковується регенерація печінки, яка має назву “другий шлях регенерації печінки” на відміну від “першого шляху регенерації печінки”, при якому регенерація відбувається завдяки зрілим гепатоцитам [12].

Механізми, які лежать в основі МНП, докінця не з'ясовані. Прогресування захворювання відбувається дуже стрімко, однак при цьому й некротичні клітини печінки видаляються дуже швидко. Ці особливості обумовлюють вкрай важке дослідження механізмів розвитку МНП. Дані щодо апоптозу або некрозу при МНП суперечливі [13]. В ряді досліджень показано підвищений рівень

CD95L, CD95, туморнекротизуючого фактору- α та каспаз у пацієнтів з ГПН різної етіології [14], припускаючи зв'язок між апоптозом та МНП при прогресуванні ГПН. Залишається незрозумілим співвідношення при розвитку МНП апоптозу, некрозу або некроптозу завдяки тому, що в більшості клінічних досліджень дослідники вимірювали рівень лігандів/рецепторів некрозу тільки в крові, а нечисленні дослідження цих параметрів в тканині печінці не відповідали часу загибелі гепатоцитів [14, 15]. При дослідженні тканини печінки пацієнтів з HBV-асоційованою ГПН було знайдено масивне накопичення плазматичних клітин, що секретують IgG і IgM, та осадження комплекменту в областях некрозу [16]. Дослідження системи комплекменту показали низькі рівні C3 в зразках плазми крові з високою частотою осадження C3a, C5a і C5b/9 в паренхімі печінки. Доведено, що система комплекменту бере участь в дисфункції печінки у випадках ГПН, викликаних вірусом [17]. C3 є основним компонентом каскаду комплекменту, присутнім на ранній стадії запалення печінки [18] та, на думку авторів, [19] може приймати участь в регуляції проліферації гепатоцитів. Зниження рівня C3a в плазмі не може стимулювати поділ здорових гепатоцитів, оскільки біосинтез C3a залежить від нормальної функції печінки. Осадження компонентів системи комплекменту в печінці, яке виявлене в високому відсотку в зразках печінки при ГПН, може припускати спроби її регенерації. З іншого боку, більш низькі

рівні C3a в плазмі і відкладення його в печінці може бути сигналом печінкового “імунологічного шторму”, що спричиняє значне пошкодження печінки. До того ж з'ясовано, що молекулярними мішенями є саме HBcAg [20]. Вивченню імунопатогенезу МНП при ГПН присвячена ціла низка робіт, у тому числі досліджено роль цитокінів інтерлейкіну-6 [21]; туморнекротизуючого фактору- α [22]; трансформуючого фактору росту- β та інших ростових цитокінів [23]; інтерферону- γ [24]; гормонів інсулін та соматостатин [25]; нейротрансмітерів [26]; транскрипційного фактору NF κ B [27] та різних сигнальних шляхів у регуляції цього процесу [28]. З'ясовано, що кількість Th17 клітин та вміст інтерлейкіну-17 значно збільшувались при HBV-асоційованій ГПН, призводячи до імунного ураження печінкових клітин [29]. Також виявлено чотири гени (ORM1, ORM2, PLG і AOX1), які обумовлюють особливості імунної відповіді при фульмінантному гепатиті В. Насьогодні висувається припущення, що можна зробити спробу розглянути їх як можливу терапевтичну мішень при HBV-асоційованій ГПН [30].

Докінця нез'ясованим залишається питання, чому у деяких пацієнтів відбувається одужання, при майже повністю втраченій паренхімі печінки при масивному некрозі, а інші помирають. Вважається, що відновлення паренхіми та функції печінки залежать від печінкових клітин-попередників, які знаходяться у термінальних жовчних протоках – каналах Херінга [11, 31]. Від здатності

швидко компенсувати масивну втрату паренхіми печінки завдяки опосередкованій клітинами-попередниками регенерації залежить клінічний результат. Регенеративний процес при ГПН на сьогодні продовжує вивчатися. Повідомляється, що 50% втрата гепатоцитів є межею для активації клітинно-опосередкованої регенерації печінки із-за значного зниження проліферативної активності в гепатоцитах, що залишилися [32]. В літературі є певна кількість робіт, які демонструють проліферативні зміни в жовчних протоках, що супроводжують МНП при ГПН у пацієнтів вірусними гепатитами, при цьому зазначені морфологічні зміни спостерігаються навіть у хворих з тривалістю клінічного періоду менше доби [33]. Дуктулярні реакції можуть виникати з різних клітин: проліферації попередників холангіоцитів; печінкових клітин-попередників (локальні та/або циркулюючі клітини, можливо, клітини кісткового мозку); рідко – завдяки біліарній метаплазії гепатоцитів [11]. При дослідженні регенерації печінки у 4-х пацієнтів з HBV-асоційованою ГПН, яким була проведена трансплантація печінки протягом 8-ми діб з моменту початку симптомів (2 пацієнтів з МНП та 2 хворих з субмасивним некрозом печінки) було виявлено високорегульовану експресію генів, пов'язаних з маркерами печінкових клітин-попередників, при цьому найвища їх експресія відмічалась при МНП [5]. Тобто масивний некроз печінки сприяв найвищій експресії генів, асоційованих з клітинами-попередниками. Са-

ме ці клітини здатні диференціюватися у гепатоцити або холангіоцити [34]. У процесі некрозу визначається здатність пошкодженої печінки відновити паренхіму і функцію залежно від швидкості та кількості регенованих клітин [11]. На регенерацію завдяки клітинам-попередникам також впливає запальне оточення ураженої печінки [35]. Загоєння уражень відбувається завдяки активації міофібробластів (включаючи печінкові зірчасті клітини та порталні фібробласти) [36]. У дослідженнях показана позитивна кореляція ступеня некрозу печінки з генами фіброгенезу [5], а також між втратою паренхіми та проліферацією клітин-попередників [37]. Фенотипічна орієнтація клітин-попередників регулюється макрофагами завдяки сигналам, які залежні від втраченої паренхіми [38].

Існує небагато клінічних досліджень у зв'язку з рідкістю цієї патології. Жовтяниця є першим симптомом при ГПН [39]. Рівень білірубину має позитивну кореляцію з тяжкістю ураження печінки при гострому гепатиті [40], зростання рівня білірубину поєднується зі зниженням активності амінотрансферази в сироватці крові. Цей феномен білірубін-ферментної дисоціації є чутливим індикатором пошкодження печінки у пацієнтів з ГПН [41]. При HBV-асоційованій ГПН виявляються більш високі титри анти-HBcor IgM, ніж у пацієнтів з гострим гепатитом В без ГПН, що свідчить про більш виражену імунну відповідь. При ГПН сильна імунна реакція пришвидшує диференціювання В-клітин

в IgM-продукуючі плазматичні клітини з подальшою високою продукцією IgM [42]. Високі титри анти-НВс IgM можуть прогнозувати ускладнений перебіг захворювання [43]. Слід зазначити, що при НВV-асоційованій ГПН спостерігається швидка негативація НВV DNA – у 46,2% пацієнтів та НВсAg – 84,6% хворих, що свідчить на користь ГПН, що розвивається. Крім того, у 53,8% пацієнтів відбувається негативація по НВсAg ще до моменту маніфестації печінкової енцефалопатії. Цей феномен пояснюється вкрай швидкою ліквідацією НВV завдяки гіперімунним реакціям [44]. На думку дослідників [45] поєднання збільшеного рівня білірубіну та негативного НВсAg-статусу показали високу чутливість і специфічність для діагностики ГПН та дозволяють швидко відрізнити НВV-асоційовану ГПН від гострого гепатиту В без ускладнень до початку розвитку енцефалопатії. Значущим діагностичним маркером щодо розвитку ГПН є падіння протромбінового індексу $\leq 40\%$ з розвитком енцефалопатії. Зниження протромбінового індексу $< 20\%$, наявність печінкової енцефалопатії III-IV ступенів є предикторами високої ймовірності летального результату [46]. В японській когорті хворих вивчалась прогностична значущість серологічних маркерів фіброзу печінки щодо прогнозу перебігу ГПН [47]. Так, осадження молодого протеїну виявилось однією з гістологічних ознак ГПН [48]. В сироватці крові пацієнтів з ГПН були підвищені рівні тканинного інгібітору металопротеїнази-1, проколагену III

типу, колагену IV типу, фібринолітичних матриксних металопротеїназ, що може свідчити про дизрегуляцію профібриногенезу та компенсаторний фібриноліз, що призводить до затримки регенерації печінки та негативних клінічних результатів [47, 48].

Не існує повністю доведеної медичної терапії цього руйнівного клінічного синдрому. Завдяки рідкості цього стану, контрольовані випробування провести дуже важко, тому доказова медицина в цій області практично не існує. Описова інформація допомагає спрогнозувати перебіг та зрозуміти, де можливо домогтися успіху в терапії НВV-асоційованої ГПН. Насьогодні тактика лікування спрямована на раннє призначення протівірусного лікування, штучну підтримку печінки, ефективну профілактику та лікування ускладнень [49].

Останніми роками в літературі представлені результати вдалого застосування протівірусних засобів в лікуванні хворих з фульмінантним гепатитом В, а саме, нуклеот(з)идних аналогів [50].

У дослідженні, яке проведено в Китаї, при аналізі результатів лікування 80 хворих на фульмінантний гепатит В було показано, що застосування ламівудину дозволило знизити летальність до 7,5% проти 25% в контрольній групі [51]. Аналогічні результати були отримані індійськими дослідниками при аналізі результатів лікування 71 пацієнта з фульмінантним гепатитом В [52]. В Європейському дослідженні було продемонстровано, що терапія нуклеот(з)идними аналогами

хворих з фульмінантним гепатитом В знижує потреби в ургентній трансплантації печінки [50]. В кінцевому підсумку результати багатьох досліджень щодо застосування нуклеот(з)идних аналогів стали основою для рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки щодо застосування нуклеот(з)идних аналогів (ламівудину, тенофовіру) в лікуванні хворих з фульмінантним гепатитом В, при цьому кінцевою метою лікування є кліренс HBsAg [53]. Показана перевага комбінованої терапії ГКС та нуклеот(з)идними аналогами завдяки зменшенню запалення, що сприяє відновленню функції печінки при застосуванні на досить ранній стадії [54].

В сучасній літературі представлено певна кількість досліджень ефективності так званої штучної печінки. Розроблено мембранні картриджі, які заповнені гепатоцитами з клітинних ліній людини або донорів тварин, що дозволяють фільтрувати плазму, але цей спосіб лікування не продемонстрував переконливих клінічних даних щодо підвищення виживання хворих на фульмінантний гепатит В [55]. Загального визнання не отримали й методи екстракорпорального використання трансгенних або трупних печінок [56]. Представлені також спроби використання стовбурових клітин при терапії ГПН [57]. Важливим є контроль коагулопатії, моніторинг внутрішньочерепного тиску та лікування набряку головного мозку [58].

HBV-асоційована ГПН – вкрай важка патологія, яка завершується ле-

тально у високому відсотку випадків. Тому більшість зусиль повинна бути спрямована на специфічну профілактику гепатиту В, яка здатна суттєво знизити захворюваність на гострий гепатит В.

З урахуванням зазначеного вище наводимо два клінічні спостереження, які мали різний результат.

Клінічне спостереження 1. *Хворий К., 1976 р.н. (карта стаціонарного хворого № 7567) надійшов до інфекційної лікарні 25.11.17 р. зі скаргами на нудоту, тяжкість в епігастральній області, слабкість та появу жовтяниці шкіри. Відомо, що захворів 19.11.17 р. з підвищенням температури тіла до 39°C, слабкості, болю в суглобах. Самостійно приймав жарознижувальні препарати у значній кількості, проте ефект після їх застосування був слабкий. В перші дні захворювання хворий вдома займався заготівлею дров (колов дрова, піднімав тяжкості). З 22.11.17 р. температура тіла нормалізувалася, з'явився дискомфорт в епігастрії, підсилюлися артралгії, ввечері хворий помітив жовтяницю. Проте лише 24.11.17 р. він звернувся за медичною допомогою в Обласну клінічну лікарню, де в ургентному порядку були проведені обстеження та виявлено підвищення загального білірубіну до 150,0 мкмоль/л (прямого до 88,8), АлАТ до 6,56 ммоль/год.л (у розведеній сироватці 1:10 активність ферменту 70). Пацієнт був направлений на госпіталізацію в Обласну інфекційну клінічну лікарню з діагнозом «Вірусний гепатит» та 25.11.17 р. в 00¹⁵ був госпіталізований. На момент госпіталізації*

стан хворого було трактовано як середньої тяжкості, об'єктивно нормотермія, пульс 80 хв., клінічні прояви гострої печінкової енцефалопатії та геморагічного синдрому відсутні; склери та шкіра помірно жовтяничні, збільшення розмірів печінки на 1,5 см, ахолія, холурія. Була призначена базисна терапія. Протягом 1-ої доби спостереження об'єктивні клінічні дані залишалися без змін, проте за результатами аналізу крові відзначено лейкоцитоз $12,0 \times 10^9/\text{л}$, лімфоцитоз – 45; тромбоцитопенія – $168 \times 10^9/\text{л}$, збільшення загального білірубіну до $196,2 \text{ мкмоль/л}$ (прямий 85), активність АЛАТ залишалася $6,86 \text{ ммоль/год.л}$ (у розведеній сироватці 1:10 активність ферменту 70).

Різке погіршення стану хворого відбулося вранці 26.11.17 р.: при огляді стан хворого важкий за рахунок розвитку гострої печінкової енцефалопатії: відзначено загальмованість пацієнта, на запитання чітко не відповідає, значне промахування при спробі виконання пальце-носової проби, з'явилися галюцинації (хворий намагався тримати предмети, яких не існувало); пульс 108 хв, артеріальний тиск $110/70 \text{ мм.рт.ст}$, печінка збільшена на 1,5 см, пальпація її безболісна. Хворий був переведений у відділення реанімації, збільшено обсяг інфузійної терапії, призначено L-аргініну-L-аспартат 80 мл та глюкокортикостероїди (преднізолон) 5 мг/кг маси тіла на добу, цефтріаксон 2 г на добу, контрікал 150 тис на добу. Однак протягом декількох годин стан хворого суттєво погіршився,

свідомість трактували як оглушення (за шкалою Глазго 13-12,5 балів). При огляді консистенція печінки стала м'якою, з'явилися болі при пальпації. Нормотермія, тахікардія 106 хв, артеріальний тиск $140/90 \text{ мм.рт.ст}$, SaO_2 100%. Лабораторно зафіксовано лімфопенію 8% при збереженій кількості лейкоцитів $8,0 \times 10^9/\text{л}$ та тромбоцитів $363 \times 10^9/\text{л}$ в крові, нормальному протромбіновому індексу 96,6%. В печінкових пробах загальний білірубін 181 (прямий 66) мкмоль/л , активність АЛАТ в цільній сироватці $7,18 \text{ ммоль/год.л}$ (в розведеній 1:10 сироватці активність ферменту зменшилася до 60), в протеїнограмі зниження загального білка до 51 г/л . В маркерах вірусних гепатитів виявлено HBsAg та anti-HBcorIgM, при відсутності HBeAg та відсутності коінфікування вірусом гепатиту D (HDV-RNA не виявлено). Дослідження крові на ВІЛ-інфекцію дало негативний результат. Діагностовано фульмінантну форму гострого гепатиту В, в лікуванні було призначено тенофовір 300 мг на добу. В епідеміологічному анамнезі були відсутні дані про медичні втручання протягом останнього півріччя, найбільш імовірно інфікування відбулося статевим шляхом, оскільки при обстеженні у жінки хворого в крові було вперше виявлено HBsAg.

Незважаючи на терапію, що проводилася, стан хворого прогресивно погіршувався. Вже вранці 27.11.17 р. стан свідомості сопор, пацієнт був переведений на ШВЛ. Корекції в лікуванні: преднізолон замінено на метипред 7 мг/кг на добу, призначено ма-

нітол. В печінкових пробах загальний білірубін 192 (прямий 89) мкмоль/л, активність АлАТ зменшилася до 5,75 ммоль/год.л (в розведеній 1:10 сироватці – до 42). Вперше з'явилося різке зниження протромбінового індексу до 28,5%, фібриногену до 0,53 г/л при збереженій кількості тромбоцитів 373×10^9 /л; зафіксовано підвищення сечовини до 10,2 ммоль/л та креатиніну до 160 мкмоль/л при швидкості клубочкової фільтрації 45 мл/хв. В лікуванні призначено свіжозаморожену плазму, діуретики.

В подальшому протягом 28.11-30.11.17 р. стан хворого продовжував погіршуватися за рахунок прогресування печінково-ниркової недостатності та ДВЗ-синдрому. З'явилися виражені набряки обличчя, долоней, стоп, поступово зменшувався діурез, з'явилися клінічні прояви тромбоеморагічного синдрому, суттєво зменшилися розміри печінки (перкуторно нижній край на рівні верхнього краю VII ребра, верхній край печінки на рівні V ребра). В печінкових пробах чітка білірубін ферментна дисоціація: збільшення загального білірубину до 269 мкмоль/л при продовженні зниження активності АлАТ до 5,16 ммоль/год.л (в розведеній 1:10 сироватці – до 15); в коагулограмі дуже низький протромбінів індекс – 16,8%. Протягом наступної доби 01.12.17 р. приєдналася фебрильна лихоманка в межах 37,9-38,2°C, яка не піддавалася дії жарознижувальних засобів. Показник SaO_2 стабільно був 97%. Рентгенологічно діагностовано лівосторонню нижньодольову пневмонію на тлі двостороннього

інтерстиціального набряку легень. В лабораторних показниках збільшення білірубінемії до 350 мкмоль/л, активність АлАТ – 5,3 ммоль/год.л (в розведеній 1:10 сироватці – 7), протромбіновий індекс 16,8% навіть після введення свіжозамороженої плазми, креатинін 424 мкмоль/л, сечовина 8,3 ммоль/л. В гемограмі зафіксовано анемію зі зниженням еритроцитів до $3,4 \times 10^{12}$ /л та гемоглобіну до 99 г/л при збереженні вмісту тромбоцитів 245×10^9 /л. З 02.12.17 р. відзначено нестабільність гемодинаміки, гіпотонію 85/40 мм.рт.ст, зниження SaO_2 до 94%, до лікування підключено дофамін, проте без ефекту, в 10^{00} було зафіксовано летальний результат. Заключний діагноз: «Гострий гепатит В, фульмінантна форма. Ускладнення: гостра печінкова недостатність, гостра печінкова енцефалопатія III ст., гостра ниркова недостатність, набряк-набухання головного мозку, лівостороння нижньодольова пневмонія, гостра дихальна недостатність II-III ст., набряк легень, гостра серцево-судинна недостатність».

При патологоанатомічному дослідженні відзначено зменшення маси печінки до 537 г; печінка коричневатого кольору; дряблї консистенції, поверхня лівої частки – гладка, на діафрагмальній поверхні правої частки місцями дрібно-зерниста, на розрізі з червоними вкрапленнями. При гістологічному дослідженні великі поля некрозу печінкової паренхіми із крововиливами в стромі, в частині жовчних капілярів є жовчні тромби; в збережених острівках печінкової паренхіми

по периферії часточок в гепатоцитах виражена вакуольна дистрофія; в субкапсулярних відділах відзначено формування дрібних вузлів-регенератів, проліферація несправжніх жовчних ходів (рис. 1).

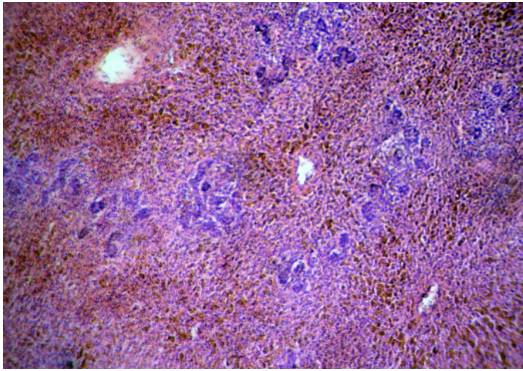


Рисунок 1. Гістологічна картина печінки пацієнта К., 41-річного, з летальним результатом фульмінантної форми гострого гепатиту В (×400).

Як видно з наведеного клінічного спостереження, фульмінантна форма гострого гепатиту В розвинулася у чоловіка молодого віку внаслідок статевого зараження вірусом гепатиту В та характеризувалася вкрай швидкими темпами клінічної маніфестації ознак гострої печінкової енцефалопатії із подальшою появою відповідних змін в лабораторних показниках.

Розвитку фульмінантної форми гострого гепатиту В сприяло неконтрольований прийом жарознижувальних препаратів та фізичне навантаження в продромальному періоді.

Клінічне спостереження 2. Хвора У, 1988 р.н., знаходилась на стаціонарному лікуванні у відділенні № 2 Обласної інфекційної клінічної лікарні з 03.09.2013 по 22.10.13р. з діагнозом: го-

стрий гепатит В (HBsAg+, anti-HBcor IgM+, DNA HBV+), фульмінантна форма, тяжкий перебіг, який ускладнився гострою печінковою енцефалопатією, комою I, ДВС-синдромом.

Із анамнезу відомо, що захворювання почалося гостро з 30.08.2013 р., мав місце продромальний період тривалістю 3 доби за змішаним варіантом (диспепсичний, астеновегетативний, грипopodobний). Переважали болі в епігастрії, підвищення температури тіла до 37,5°C. 01.09.13 р. хвора була госпіталізована у хірургічне відділення 5-ї міської лікарні з діагнозом хронічний гастродуоденіт. При обстеженні 02.09.13.р. за даними ФГДС – ерозивний гастродуоденіт; УЗД – хронічний холецистит; лабораторно загальний білірубін – 132 мкмоль/л, АЛТ – 4,85 ммоль/л, протромбіновий індекс– 73%, лейкоцити $5,2 \times 10^9$ /л. За даними епідеміологічного анамнезу за останні 6 місяців мала незахищений статевий контакт, гінекологічне втручання, манікюр у салоні краси. При виключенні хірургічної патології хвора була спрямована до інфекційного стаціонару з підозрою на гострий вірусний гепатит.

На 5-й день захворювання 03.09.13 р. пацієнтка була госпіталізована до інфекційного стаціонару зі скаргами на виражену загальну слабкість, зниження апетиту, нудоту, дворазове блювання, підвищення температури до 37,6°C, жовтяницю. Об'єктивно о 12³⁰ – стан середнього ступеня тяжкості, нормометрія, установчий горизонтальний ністагм. При пальпації печінка +1,5 см, селезінка +1,0 см. Хо-

лурія, ахолія. Призначена базисна терапія. О 21⁰⁰ черговий лікар зареєстрував тяжкий загальний стан хворої за рахунок значно виражених симптомів інтоксикації. При огляді: температура тіла – 38,3°C, пульс – 94 за хв., печінка – +1,0 см, чутлива при пальпації, установчий горизонтальний ністагм, проте чіткі ознаки гострої печінкової енцефалопатії відсутні. В динаміці підвищився загальний білірубін до 215 мкмоль/л, знизився протромбіновий індекс до 51%, лейкопенія до $3,3 \times 10^9$ /л, тромбоцити – 200×10^9 /л. При рентгенографії органів грудної клітини – (ОГК) без патології. В терапії додатково призначено вікасол.

При динамічному спостереженні 04.09-05.09.13 р. стан хворої тяжкий, різко виражена слабкість, швидка втомлюваність, з'явилося зниження пам'яті на поточні події, помірний головний біль, головокружіння. Об'єктивно артеріальна гіпотензія до 90/55 мм.рт.ст., тахікардія – 85 за хв., зберігався установчий горизонтальний ністагм, печінка – +1,5 см м'якоеластична, чутлива при пальпації. У зв'язку з ризиком розвитку гострої печінкової енцефалопатії хвора переведена до реанімаційного відділення. Лабораторно рівень загального білірубіну підвищився з 221 до 234 мкмоль/л, АлАТ знизилась з 4,5 (1:10 – 40) до 3,3 (1:10 – 32) ммоль/л, протромбіновий індекс – 49%. Додатково призначено преднізолон 3 мг/кг на добу, інгібітори протеолізу 50 тис. ОД, збільшено об'єм інфузійної терапії до 4000 мл з діуретиками, ампіцилін.

06.09.13 р. на 8-й день захворюван-

ня (5-й день жовтяничного періоду) стан хворої вкрай тяжкий за рахунок розвитку гострої печінкової енцефалопатії: різко виражена слабкість, швидко виснажується при огляді, загальмована, плутається в подіях, повільно виконує вказівки, печінка перкуторно під реберною дугою. О 20⁰⁰ зареєстровано сонор. Загальний білірубін 218 мкмоль/л, АлАТ 3,45 (1:10 – 26) ммоль/л, протромбіновий індекс – кров не згортається. У крові позитивні HBsAg, anti-HBcor IgM; негативні: HBeAg, маркери гепатиту С (anti-HCV IgG, anti-HCVcore IgM), гепатиту А (anti-HAV IgM), антитіла до вірусу імунodefіциту людини у сироватці крові – від'ємні. Методом полімеразної ланцюгової реакції виявлено HBV-DNA, HDV-RNA – негативний результат. В лікуванні: переведена на штучну вентиляцію легень, доза преднізолону збільшена до 10 мг/кг на добу, призначено ламівудин 150 мг/добу, свіжозаморожена плазма (500 мл), біовен (250 мл), L-орнітину – L-аспартат.

При спостереженні за хворою 07.09.-09.09.13 р. продовжується штучна вентиляція легень, кома I (6-7 балів за шкалою Глазго: на больові подразники відкриває очі, згинає кінцівки), зареєстровано появу ДВЗ-синдрому (кровотеча з гемороїдальних вузлів, по зонду – прожилки крові) та набряково-асцитичного синдрому (асцит, набряки обличчя, кінцівок, баланс + 300 мл). Розмір печінки у попереку 5 см. Гемодинаміку утримує самостійно. Загальний білірубін 210 → 231 мкмоль/л, АлАТ 5,5 (1:10 – 32) → 5,3 (1:10 – 21) ммоль/л, протромбі-

нів індекс 62% → 83%, загальний білок 60,7 г/л. У лікуванні додатково призначені: амінокапронова кислота, етамзилат, збільшена доза ранітидину.

Тенденція до покращення стану зареєстрована з 10.09-11.09.13 р. Було зафіксовано від'ємний гемогідробаланс, зменшення вираженості набряків кінцівок та обличчя, однак зберігався асцит. Гемодинаміку утримувала самостійно. Загальний білірубін 165 → 147 мкмоль/л, АлАТ 4,58 (10) → 2,92 (8) ммоль/л, протромбіновий індекс 86% → 100%. Продовжувався режим штучної вентиляції легень, кома I, по зонду зберігалися прожилки крові. Печінка перкуторно у нижньому краю реберної дуги, верхня межа – V міжребер'я.

12.09.13 р. на 14-й день хвороби зареєстрована певна позитивна динаміка. Рівень свідомості – сопор-оглушення. Хвора екстубована, доступна продуктивному контакту, проте швидко виснажується. Клінічно зменшилась вираженість набряково-асцитичного синдрому. Печінка перкуторно +1см від краю реберної дуги, пальпаторно край м'який. Геморагічні прояви відсутні. З'явилися ознаки кандидозного стоматиту. Лабораторно: заг. білірубін 226 мкмоль/л, АлАТ 4,1 (8), ПТТ 83%. Глюкоза крові – 14,6 ммоль/л. В лікуванні доза преднізолону зменшена до 7 мг/кг на добу, корекція гіперглікемії інсуліном короткої дії, додатково призначено альбумін.

З 12.09 по 24.09.13. р. протягом 2-х тижнів спостереження у реанімаційному відділенні: стан хворої тяжкий, при свідомості, виражений церебро-астенічний синдром, печінка при ребрі, посту-

пово зменшилась вираженість набряків. При проведенні УЗД (18.09) зареєстровано підвищення ехогенності та зернистість паренхіми печінки, збільшення площі селезінки, селезінкова вена – 10 мм, невелика кількість рідини у черевній порожнині. Зберігається кандидозний стоматит й ангулярний хейліт. Динаміка лабораторних показників за період спостереження: заг. білірубін 142 → 289 → 379 → 315 мкмоль/л, АлАТ 4,1 → 3,1 → 2,7 → 2,1 ммоль/л. Дозу преднізолону поступово зменшено до 3,5 мг/кг на добу, продовжено призначення: ламівудин, альбумін, антибактеріальна терапія (тієнам), протигрибкові засоби для місцевого застосування.

З 24.09.13 р. для подальшого лікування пацієнтка переведена до відділення №2. Зберігався тяжкий стан за рахунок гіпербілірубінемії, свідомість збережена, хвора адекватна, значно астенозована. Печінка +1,0 см. Набряки відсутні. При повторному УЗД (27.09) значно підвищена ехогенність та виражена зернистість паренхіми печінки; селезінкова вена зменшилась до 8 мм, асцит відсутній. Зберігалися виражені болі у ротовій порожнині та біль при відкриванні рота, за рахунок кандидозного стоматиту й ангулярного хейліту. В лікуванні, після поступового зменшення дози, преднізолон відмінено з 07.10.13 р., однак продовжено ламівудин, протигрибкові засоби, додатково призначено адеметіонін. Рівень заг. білірубину становив 163 мкмоль/л, АлАТ 2,7 ммоль/л, знизилась вміст тромбоцитів до $103 \rightarrow 136 \times 10^9/\text{л}$ і гемоглобін до 107 г/л.

Однак з 08.10.13 р. відмічено погір-

шення стану за рахунок підвищення температури тіла до 38°C, посилення слабкості, ломота у м'язах та суглобах. Кашель відсутній. Зберігалися прояви вираженого кандидозного стоматиту. При проведенні аускультативної над легень жорстке дихання, SaO₂ – 100%. У крові лейкоцити – 4,2×10⁹/л, паличкоядерні нейтрофіли – 4%, ШОЕ – 37 мм/год, заг. білірубін – 57 мкмоль/л, АлАТ 2,8 ммоль/год.л. При проведенні рентгенографії ОГК зліва у II сегменті верхньої долі посилення та деформація легеневого малюнка, помірне зниження пневматизації. **Заключення:** лівобічна верхньодольова сегментарна пневмонія. Хворій додатково до лікування призначено цефтазидим 1,0×2 рази в/м, флуконазол 100 мг на добу.

На тлі проведеного 10-денного курсу антибактеріальної терапії (07.10 – 17.10.2013 р.) реєструвався сухий кашель, епізоди підвищення температури тіла до 39°C. В крові підвищилась ШОЕ до 77 мм/год, лейкоцити – 3,6×10⁹/л, знизилась показники заг. білірубину до 22 мкмоль/л та АлАТ до 1,7 ммоль/год.л. При повторному рентген дослідженні (17.10.13 р.) зліва у II сегменті верхньої долі виявлено округле тонкостінне утворення з чіткими контурами, розміром 3х3,5 см в діаметрі, з посиленням і деформацією малюнка всередині утворення. **Заключення:** кіста II сегмента? Рекомендовано проведена комп'ютерна томографія: зліва у передньому сегменті С3 верхньої долі визначається тонкостінне порожнисте утворення з нечіткими зовнішніми та бухтоподібними внутрішніми контурами з казе-

озними масами, з ознаками деструкції, діаметром 3 см. Утворення розташоване субплеврально з ознаками поєднання із субсегментарним бронхом. У середостінні – гіперплазовані лімфатичні вузли біфуркаційної та параартеріальної груп до 9 мм (рис. 2).

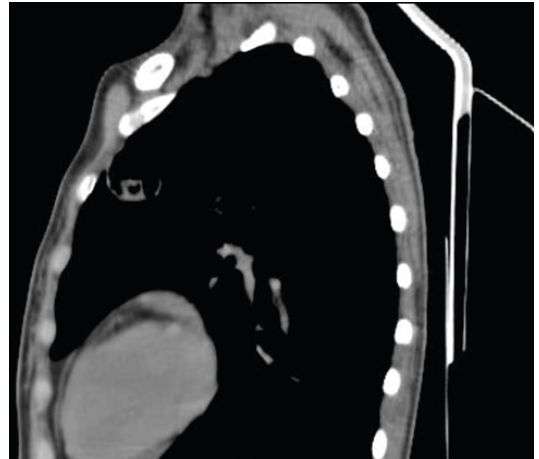


Рисунок 2. Комп'ютерна томографія легень хворої У., 1988 р.н.

Хвора консультована фтизіатром, діагностовано аспергильоз легені. Для подальшого лікування пацієнтка була переведена у пульмонологічне відділення 6-ї міської лікарні, де знаходилась з 22.10. по 18.11.13 р. з діагнозом: аспергильоз легень, аспергильоза верхньої долі лівої легені. Стан – середнього ступеня тяжкості, хвора астенозована, зберігався субфебрилітет, рідкий сухий кашель, на шкірі з'явилися ділянки вітіліго, герпетичні висипки назолабіальної локалізації. Над легеньми – дихання везикулярне 18 на хв, задихка при фізичному навантаженні. Лабораторно вміст лейкоцитів коливався від 10,3 до 7,6×10⁹/л, ШОЕ до 70 мм/год, білірубін в нормі,

АлАТ знизилась до 1,4 ммоль/год.л. При дослідженні мокротиння виявлено елементи дріжджоподібних грибів у вигляді міцелію та спор. При проведенні КТ в динаміці захворювання виявлено деяке зменшення розмірів вогнища. Діагноз туберкульозу виключено (з урахуванням негативного діаскін тесту та проби Манту, позитивної динаміки на КТ, аналізу мокротиння). Хвора продовжила прийом ламівудину та адеметіоніну.

Для подальшого лікування пацієнтка була переведена у торакальне відділення 5-ї міської лікарні (з 26.11. по 12.12.13 р.). 27.11.13 р. проведено оперативне лікування: торакотомія зліва, атипова резекція верхньої та нижньої долі лівої легені. При рентгеноскопії 06.12.2013 р.: справа без вогнищевих змін. Зліва у верхніх відділах – щільна тканина, однорідна, з чіткими краями – гематома на місці видалення аспергільоми. Корні малоструктурні. Плеврокостальні, плевродіафрагмальні спайки по задньо-боковій поверхні. Стан при виписці з позитивною динамікою.

Під час амбулаторного огляду у березні 2014 р. (через 6 місяців після лікування в інфекційному стаціонарі) скарги відсутні, печінка при ребрі. Хвора приймала ламівудин 100 мг/добу після виписки із інфекційного стаціонару, останні 2 місяці гепатопротектори не приймала. За даними УЗД – дифузні зміни паренхіми печінки. При лабораторному обстеженні: заг. білірубін в нормі, вміст АлАТ коливався від 0,3 до 1,3 ммоль/год.л., HBsAg – не виявлено, HBV-DNA – не виявлено, ап-

ти-HBsAg – 446,6 МО/мл. Відмінено призначену терапію з наступним оглядом та обстеженням через 6 місяців.

В листопаді 2014 р. (через 12 місяців після лікування в інфекційному стаціонарі) скарги відсутні, печінка при ребрі. Медикаментозне лікування не отримувала. Лабораторно: заг. білірубін в нормі, вміст АлАТ 0,59 ммоль/год.л., HBsAg – не виявлено, HBV-DNA – не виявлено, anti-HBsAg – 583,2 МО/мл. Пацієнтка знята з диспансерного нагляду.

Дані сучасної літератури, в яких аналізуються випадки успішного лікування хворих з фульмінантним гепатитом В, свідчать про відсутність хронізації HBV-інфекції у пацієнтів. Це пояснюється особливістю імунопатогенезу цього стану, а саме сильною імунною відповіддю, включаючи вроджений імунітет і антиген специфічну імунну відповідь, що викликає серйозніші пошкодження печінки на тлі більш швидкої елімінації вірусу [7]. Однак запалення та некроз при ГПН сприяють розвитку інфекцій, що відбувається завдяки дефіциту комплексу та порушенню функцій поліморфноядерних та купферовських клітин. За даними різних авторів частота розвитку бактеріємії коливається від 22-80%, а фунгімія розвивається у кожного третього хворого (у 32%), що може суттєво вплинути на перебіг захворювання і на прогноз у хворих з ГПН [59].

Таким чином, наведено власне клінічне спостереження успішного лікування фульмінантної форми гострого гепатиту В із застосуванням

глюкокортикостероїдів та аналогів нуклеозидів. Особливістю цього випадку виявився розвиток аспергільозу легень, що потребувало хірургічного лікування. З урахуванням зникнення антигенних маркерів гепатиту В, появи сероконверсії anti-HBs у високому титрі (через 6 та 12 місяців), нормалізації функціональних печінкових проб пацієнтка як реконвалесцент гострого гепатиту В була знята з диспансерного обліку.

Висновок.

Гостра печінкова недостатність при фульмінантному гепатиті В є рідким, але вкрай загрозливим для жит-

тя, синдром. Морфологічною основою цього стану є масивний некроз печінки, який має унікальні патофізіологічні особливості, що обумовлюють надзвичайно швидку загибель паренхіматозних клітин печінки внаслідок сильної імунної відповіді, що викликає серйозніші пошкодження печінки на тлі більш швидкої елімінації вірусу. Наведені два власні клінічні спостереження фульмінантного гепатиту В у осіб молодого віку дозволили продемонструвати різні наслідки цього вкрай тяжкого стану.

Література

1. Huapeng Lin, MDa, Qian Zhang, MDb, Xiaocheng Li et al. Identification of key candidate genes and pathways in hepatitis B virus-associated acute liver failure by bioinformatical analysis *Medicine // Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97 (5). - doi: 10.1097/MD.00000000000009687.
2. Mina T., Amini Bavil Olyae S., Tacke F. et al. Genomic Diversity of Hepatitis B Virus Infection Associated With Fulminant Hepatitis B Development // *Hepat Mon.* – 2015. – Vol. 15. doi: 10.5812/hepatmon.29477v2.
3. Lee W.M. Etiologies of acute liver failure // *Semin Liver Dis.* – 2008. – Vol. 28. – P. 142–52.
4. Nissim O., Melis M., Diaz G. et al. Liver regeneration signature in hepatitis B virus (HBV)-associated acute liver failure identified by gene expression profiling // *PLoS ONE.* – 2012. -Vol. 7. - doi: 10.1371/journal.pone.0049611.
5. William M. Lee Recent developments in acute liver failure // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2012. - Vol. 26(1). – P. 3–16. doi:10.1016/j.bpg.2012.01.014.
6. Sugawara K., Nakayama N., Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. // *J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47. - P. 849–861. doi: 10.1007/s00535-012-0624-x
7. Tseng T.C., Huang L.R. Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus // *J Infect Dis.* – 2017. – Vol. 216(suppl.8). – P. 765–770.
8. Hong-Lei Weng, Xiaobo Cai, Xiaodong Yuan et al. Two sides of one coin: massive hepatic necrosis and progenitor cell-mediated regeneration in acute liver failure // *Frontiers in Physiology* published. – 2015. – Vol. 6 (178). doi: 10.3389/fphys.2015.00178
9. Hanau C., Munoz S.J., Rubin R. Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21. – P. 345–351.
10. Li H., Xia Q., Zeng B. et al. Submassive hepatic necrosis distinguishes HBV-associated acute-on chronic liver failure from cirrhotic patients with acute decompensation // *J. Hepatol.* – 2015. - doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.029.
11. Desmet V.J. Ductal plates in hepatic ductular reactions. Hypothesis and implications. III. Implications for liver pathology // *Virchows Archiv.* - 2011b. – Vol. – 458. – P. 271–279.

12. Clouston A.D., Jonsson J.R., Powell E.E. Hepatic progenitor cell-mediated regeneration and fibrosis: chicken or egg? // *Hepatology*. - 2009. - Vol. 49. - P. 1424–1426.
13. Bantel H., Schulze-Osthoff K. Mechanisms of cell death in acute liver failure // *Front. Physiol.* - 2012. - Vol. 3(79). - doi: 10.3389/fphys.2012.00079.
14. Volkmann X., Anstaett M., Hadem J. et al. Caspase activation is associated with spontaneous recovery from acute liver failure // *Hepatology*. - 2008. - Vol. 47. - P. 1624–1633.
15. Luedde T., Kaplowitz N., Schwabe R. F. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance // *Gastroenterology*. - 2014. - Vol. 147. P. 765–783.
16. Farci P., Diaz G., Chen Z. et al. B cell gene signature with massive intrahepatic production of antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B virus-associated acute liver failure // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* - 2010. - Vol. - 107. - P. 8766–8771.
17. Juliana Gil Melgaço, Carlos Eduardo Veloso, Lúcio Filgueiras Pacheco-Moreira et al. Complement system as a target for therapies to control liver regeneration damage in acute liver failure induced by viral hepatitis // *Journal of Immunology Research*. - 2018. - doi.org/10.1155/2018/3917032.
18. El-Shamy A., Branch A. D., Schiano T. D., Gorevic P. D. The complement system and C1q in chronic hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia // *Frontiers in Immunology*. - 2018. - Vol. 9. - P. 1001.
19. Min J.S., DeAngelis R. A., Reis E. S. et al. Systems analysis of the complement-induced priming phase of liver regeneration // *The Journal of Immunology*. - 2016. - Vol. 197. - P. 2500–2508.
20. Farci P., Diaz G., Chen Z. et al. B cell gene signature with massive intrahepatic production of antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B virus-associated acute liver failure // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* - 2010. - Vol. 107. - P. 8766–8771.
21. Matthews V.B., Klinken E., Yeoh G.C. Direct effects of interleukin-6 on liver progenitor oval cells in culture // *Wound Repair Regen.* - 2004. - Vol. 12. - P. 650–656.
22. Jakubowski A., Ambrose C., Parr M. et al. TWEAK induces liver progenitor cell proliferation // *J. Clin. Invest.* - 2005. - Vol. 115. - P. 2330–2340.
23. Nguyen L.N., Furuya M.H., Wolfrain L.A. et al. Transforming growth factor-beta differentially regulates oval cell and hepatocyte proliferation // *Hepatology*. - 2007. - Vol. 45. - P. 31–41.
24. Wang H., Sun L., Su L. et al. Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3 // *Mol. Cell*. - 2014. - Vol. 54. - P. 133–146.
25. Jung Y., Oh S. H., Witek R. P., Petersen B. E. Somatostatin stimulates the migration of hepatic oval cells in the injured rat liver // *Liver Int.* - 2012. - Vol. 32. P. 312–320.
26. Cassiman D., Libbrecht L., Sinelli N. et al. The vagal nerve stimulates activation of the hepatic progenitor cell compartment via muscarinic acetylcholine receptor type 3 // *Am. J. Pathol.* - 2002. - Vol. 161. - P. 521–530. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64208-3.
27. Tirnitz-Parker J. E., Viebahn C. S., Jakubowski A. et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis is a mitogen for liver progenitor cells // *Hepatology*. - 2010. - Vol. 52. - P. 291–302. doi: 10.1002/hep.23663.
28. Williams M.J., Clouston A.D., Forbes S.J. Links between hepatic fibrosis, ductular reaction, and progenitor cell expansion // *Gastroenterology*. - 2014. - Vol. 146. - P. 349–356.
29. Harrington L.E., Mangan P.R., Weaver C.T. Expanding the effector CD4 T cell repertoire: the Th17 lineage // *Curr Opin Immunol.* - 2006. - Vol. 18. - P. 349–56.
30. Huapeng Lin, Qian Zhang, Xiaocheng Li et al. Identification of key candidate genes and pathways in hepatitis B virus-associated acute liver failure by bioinformatical analysis // *Medicine*. - 2018. - doi: 10.1097/MD.0000000000009687.
31. Itoh T., Miyajima A. Liver regeneration by stem/progenitor cells // *Hepatology*. - 2014. - Vol. 59. - P. 1617–1626. doi: 10.1002/hep.26753.
32. Katoonizadeh A., Nevens F., Verslype C. Et al. Liver regeneration in acute severe liver impairment: a clinicopathological correlation study // *Liver Int.* - 2006. - Vol. 26. - P. 1225–1233.

33. Roskams T. A., Theise N. D., Balabaud C. et al. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39. – P. 1739–1745. doi: 10.1002/hep.20130.
34. Roskams T. Relationships among stellate cell activation, progenitor cells, and hepatic regeneration // *Clin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 12. – P. 853–860.
35. Kordes C., Sawitzka I., Gotze S. et al. Hepatic stellate cells contribute to progenitor cells and liver regeneration // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124. – P. 5503–5515.
36. Wynn T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 214. – P. 199–210. doi: 10.1002/path.2277ю
37. Dechêne A., Sowa J. P., Gieseler R. K. et al. Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 1008–1016. doi: 10.1002/hep.23754.
38. Van Hul N., Lanthier N., Español Suñer R. et al. Kupffer cells influence parenchymal invasion and phenotypic orientation, but not the proliferation, of liver progenitor cells in a murine model of liver injury // *Am. J. Pathol.* – 2011. – Vol. 179. – P. 1839–1850.
39. Cordoba J, Dhawan A, Larsen F.S et al. EASL Clinical Practica Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure // *J Hepatol.* – 2017. – Vol. 66(5). – P.1047–1081.
40. Agrawal S, Dhiman R.K., Limdi J.K. Evaluation of abnormal liver function tests // *Postgrad Med J.* – 2016. – Vol. 92 (1086). – P. 223–34.
41. Kew M.C. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355(9204). – P.591–592.
42. Fink K., Manjarrez-Orduño N., Schildknecht A. et al. B cell activation state-governed formation of germinal centers following viral infection // *J Immunol.* – 2007. – Vol. 179(9). P. 5877–5885.
43. Dao D.Y., Hynan L.S., Yuan H.J. et al. Two distinct subtypes of hepatitis B virus-related acute liver failure are separable by quantitative serum immunoglobulin M anti-hepatitis B core antibody and hepatitis B virus DNA levels // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55(3). – P. 676–684.
44. Kew M.C. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355(9204). – P.591–592.
45. Cordoba J., Dhawan A., Larsen F.S. et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure // *J Hepatol.* – 2017. – Vol. 66(5). – P.1047–1081.
46. Wang C.Y., Zhao P., Liu W.W. Acute Liver Failure Study Team. Acute liver failure caused by severe acute hepatitis B: a case series from a multi-center investigation // *Ann Clin Microbiol Antimicrob* – 2014. – Vol. 13(23). - doi.org/10.1186/1476-0711-13-23 PMID: 24958233.
47. Aya Ugamura, Po-sung Chu, Nobuhiro Nakamoto et al. Liver fibrosis markers improve prediction of outcome in Non-acetaminophen associated acute liver failure // *Hepatology CommuniCations*. -2018. - Vol. 2 (11). - P.1331-1343.
48. Lefkowitz J.H. The pathology of acute liver failure // *Adv Anat Pathol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 144-158.
49. He Y., Jin L., Wang J. et al. Mechanisms of fibrosis in acute liver failure // *Liver Int.* – 2015. – Vol. – 35. – P. 1877-1885.
50. Tillmann H. L., Hadem J., Leifeld L. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience // *J. Viral Hepat.* – 2006. – Vol. 13. – P. 256-263.
51. Yu J. W., Sun L. J., Zhao Y. H. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55. – P. 775-783.
52. Kumar M. A., Satapathy S., Monga R. Randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45. – P. 97-101.
53. European Association for the Study of the Liver. EASL. Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 167-185.
54. Keiichi Fujiwara, Shin Yasui, Yuuki Haga et al. Early Combination Therapy with Corticosteroid

and Nucleoside Analogue Induces Rapid Resolution of Inflammation in Acute Liver Failure due to Transient Hepatitis B Virus Infection // Intern Med. – 2018. – Vol. 57. – P. 1543-1552. doi: 10.2169/internalmedicine.9670-17.

55. Jalan R., Sen S., Williams R. Prospects for extracorporeal liver support // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P.890-898.

56. Horslen S.P., Hammel J.M., Fristoe L.W. et al. Extracorporeal liver perfusion using human and pig livers for acute liver failure // Transplantation. – 2000. – Vol. 70. – P.1472-1478.

57. Fukumitsu K., Yagi H., Soto-Gutierrez A. Bioengineering in organ transplantation: targeting the liver // Transplant Proc. – 2011. – Vol. 43. – P. 2137-2138.

58. Stravitz R.T., Lisman T., Luketic V.A. et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography // J Hepatol. – 2011. doi: 10.1016/j.jhep.2011.04.020.

59. Vaquero J., Polson J., Chung C. et al. The acute liver failure study group. Infection and the progression to deep hepatic encephalopathy in early fulminant hepatic failure // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125. – P.755-764.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ПРИ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ Е: ДОСВІД ВЛАСНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Л. В. Мороз, К. Д. Чічирельо-Константинович, А. О. Гаврилюк

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

Зв'язок з авторами: Мороз Лариса Василівна, проф., д.мед.н., завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; тел.: +380965363123; e-mail: larisa652002@yahoo.com.

Актуальність. Поняття «патоморфологічної мімікрії» при ураженнях печінки різко прослідковується в диференційній діагностиці вірусного гепатиту Е та неходжкінської лімфоми. Застосування верифікаційного методу обстеження на вірусологічні маркери ускладнюється їх пізньою проявою у діагностичному титрі, а патогістологічний метод не є інформативним через низку ідентичних ознак.

Результати. У статті подано опис клінічного випадку вірусного гепатиту Е у хворої українського походження в І триместрі вагітності, розглянуто основні клінічні, лабораторні особливості перебігу, піднято проблему складнощів диференційного діагнозу з неходжкінською лімфомою при врахуванні морфологічних змін печінки під впливом вірусу гепатиту Е. Також підкреслено важливість специфічного імуногістохімічного дослідження печінки для верифікації вірусного гепатиту Е.

Висновки. Хворі зі специфічним для вірусного гепатиту Е анамнезом мають проходити комплексне клінічне, вірусологічне та патоморфологічне дослідження. Методика імуногістохімії дозволяє в таких пацієнтів виключити хибно позитивні ознаки неходжкінської лімфоми.

Ключові слова: морфологічні зміни печінки, вірусний гепатит Е, неходжкінська лімфома, імуногістохімічне дослідження, вагітність.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ Е: ОПЫТ СОБСТВЕННОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Л. В. Мороз, К. Д. Чичирелё-Константинович, А. А. Гаврилюк

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

Актуальность. Понятие «патоморфологической мимикрии» при поражениях печени резко прослеживается в дифференциальной диагностике вирусного гепатита Е и неходжжинской лимфомы. Применение верификационного мето-

да обследования на вирусологические маркеры осложняется их поздним проявлением в диагностическом титре, а патогистологический метод не является информативным вследствие ряда идентичных признаков.

Результаты. В статье представлено описание клинического случая вирусного гепатита Е у больной украинского происхождения в I триместре беременности, рассмотрены основные клинические, лабораторные особенности течения, поднята проблема сложностей дифференциального диагноза с неходжкинской лимфомой с учетом морфологических изменений печени под влиянием вируса гепатита Е. Также подчеркнута важность специфического иммуногистохимического исследования печени для верификации вирусного гепатита Е.

Выводы. Больные со специфическим для вирусного гепатита Е анамнезом должны проходить комплексное клиническое, вирусологическое и патоморфологическое исследования. Методика иммуногистохимии позволяет у таких пациентов исключить ложноположительные признаки неходжкинской лимфомы.

Ключевые слова: морфологические изменения печени, вирусный гепатит Е, неходжкинская лимфома, иммуногистохимическое исследование, беременность.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL LIVER CHANGES IN VIRAL HEPATITIS E: EXPERIENCE OF OWN OBSERVATION

L.V. Moroz, K.D. Chichirelo-Konstantynovych, A.O. Havrylyuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The concept of “pathomorphological mimicry” in liver lesions is distinctly followed in the differential diagnosis of viral hepatitis E and non-Hodgkin’s lymphoma. The application of the verification method to the virological markers is complicated by their late appearance in the diagnostic titer, and the pathohistological method is not informative due to a number of identical features.

Results. The article describes the clinical case of viral hepatitis E in Ukrainian patient in the first trimester of pregnancy, analyzes the basic clinical and laboratory features of the course, addresses the problem of the complications of the differential diagnosis with non-Hodgkin’s lymphoma, taking into account the morphological changes of the liver, caused by influence of hepatitis E virus. The importance of a specific immunohistochemical liver test for viral hepatitis E is also emphasized.

Conclusions. Patients with a specific history of hepatitis E virus must undergo a complex clinical, virological and pathomorphological study. The method of immunohistochemistry allows such patients to exclude false positive signs of non-Hodgkin’s lymphoma.

Key words: morphological changes of the liver, viral hepatitis E, non-Hodgkin’s lymphoma, immunohistochemical research, pregnancy.

Вступ. Вірусний гепатит Е (ВГЕ) – захворювання ендемічне, переважно для країн з тропічним та субтропічним кліматом, де реєструється в 1 млн пацієнтів щорічно, а ознаки перенесеної інфекції (за наявності антитіл) лабораторно підтверджуються у 2-7% місцевого населення [1]. Неендемічна зосередженість ВГЕ є вкрай рідкісним явищем і базується на міграційних та туристичних засадах, що пояснює тенденцію до збільшення неендемічних спалахів ВГЕ в останні роки [2]. Особливої настороженості потребують випадки ВГЕ у вагітних, які становлять групу підвищеного ризику летальності (до 25%) через перебіг, ускладнений синдромом дисемінованого згортання крові, нирковою недостатністю [3]. Спорадичний характер ВГЕ на території України унеможливує своєчасне встановлення діагнозу [4], а вплив вірусного агента на архітектоніку печінки взагалі не піддається вивченню.

В закордонній літературі патогістологічні зміни печінки при ВГЕ описуються як класичний холестатичний гострий вірусний гепатит з вогнищевими некрозами гепатоцитів, досить часто присутністю ацидофільних тілець Каусельмана, гідропічною (балонною) дистрофією гепатоцитів та лімфоцитарною інфільтрацією паренхіми й портальних трактів. Класичний холестатичний гострий вірусний гепатит є своєрідною регенераторною реакцією з холестазом й руйнацією жовчних каналців та синусоїдів, своєрідною трансформацією гепатоцитів з утворенням не-

справжніх жовчних ходів, у той час як дегенеративні зміни та некрози гепатоцитів менш виражені в порівнянні з класичними нехолестатичними типами вірусних гепатитів. Нейтрофіли інфільтрують здебільш печінкові часточки та портальні тракти, хоча інфільтрація лімфоцитами є домінуючою серед усіх клітин запалення [5, 6]. Неоднозначність та неспецифічність такого прояву наштовхує на диференціювання за патогістологічними змінами із більш прогностично несприятливою неходжкінською лімфомою. Так, у працях російських науковців описано клінічний випадок хворого з встановленим діагнозом неходжкінської лімфоми за такими змінами в біоптатах печінки: деструкція долькової структури печінки; дифузна або нодулярна інфільтрація вздовж печінкових синусів з пошкодженням гепатоцитів; руйнування печінкових протоків пухлинними клітинами округлої форми середніх та великих розмірів з крупними гранулами хроматину та добре васкуляризованою цитоплазмою [7].

Спорадичність ВГЕ з послідуєчим низьким рівнем специфічної верифікації, зростання світової міграції, прогностична несприятливість перебігу в інфікованих вагітних жінок та багатогранність диференційного підходу внаслідок неспецифічності патогістологічної картини – все це рушійні напрямки до більш детального вивчення ВГЕ як фактора морфологічних змін печінки та пошуку оптимального методу найбільш точної їх верифікації з метою виключення хибного діагнозу.

Мета: продемонструвати клінічний випадок ВГЕ у пацієнтки українського походження в I триместрі вагітності з аналізом клініко-лабораторних, вірусологічних та патоморфологічних змін.

Клінічний випадок. Пацієнтка В., 28 років, жителька Могилів-Подільського району, звернулась за консультацією у Вінницький регіональний гепатологічний центр 18.06.2018 р. зі скаргами на виражену загальну слабкість, підвищення температури тіла до 39,6°C у вечірній час, переймоподібний біль у животі середньої інтенсивності, розрідження калових мас, помірну нудоту. Вище перераховані симптоми, зі слів хворої, з'явилися 28.05.2018, та, ймовірно, були спровоковані споживанням суші. В епідеміологічному анамнезі звернув на себе увагу той факт, що у період 20-28.05.2018 хвора перебувала на відпочинку у Єгипті (вживання некип'яченої води та їжі сумнівної якості не заперечувала). Протягом 7 днів пацієнтка самостійно лікувалась вдома з використанням анальгетиків, антибіотиків, спазмолітиків (назви фармакологічних препаратів не зазначено) без чітко вираженої позитивної динаміки. 10.06.2018 каретою швидкої медичної допомоги хвору було доставлено до Могилів-Подільської міської лікарні з підозрою на апендицит. Лікарем приймального відділення діагноз було спростовано, хвора була госпіталізована до терапевтичного відділення з метою дообстеження та надання невідкладної допомоги. В ході обстеження (динаміка лабораторних показників за пе-

ріод стаціонарного лікування наведена в табл. 1) було діагностовано загострення хронічного холецистити та рекомендовано холецистектомію, яку було проведено 15.06.2018.

Заключення передопераційного ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), органів малого тазу та позаочеревинного простору (12.06.2018): ехографічні ознаки помірного холестазу, гострого холецистити, з ехографічними ознаками значних дифузних змін жовчного міхура та паравезикальних тканин, котрі розцінюються як прояв запального процесу з набряково-інфільтративними змінами у стінках, реактивного панкреатиту, помірної спленомегалії, гастростазу. В незначній кількості – вільна рідина. Ехографічні ознаки структурних змін нирок, наднирників не виявлено. Ехографічні ознаки вагітності, гестаційний строк 3-4 тижні, позаматкова вагітність?

В ході лапароскопічної холецистектомії, було взято на патогістологічне та патогістохімічне зразки біоптатів печінки з метою дообстеження.

Патогістологічне дослідження від 15.06.2018 (мікроскопія препаратів з фарбуванням, еозином виконано на базі лабораторії кафедри патологічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика) виявило наступне: у препаратах біопсії тканина печінки з вираженою дисконкомплексцією печінкових балок з порушенням архітекτονіки дольок за рахунок централобулярних некрозів з наявністю клітинного детриту та вогнищевих крововили-

**Динаміка лабораторних показників крові та сечі хворої В.
за період стаціонарного лікування в Могилів-Подільській міській лікарні**

Показники	10.06.18	11.06.18	12.06.18	13.06.18	14.06.18	16.06.18	18.06.18
Гемоглобін, г/л	94	90	87	80	87	91	94
Еритроцити, $10^{12}/л$	3,0	2,8	2,72	2,51	2,7	3,09	3,12
Лейкоцити, $10^9/л$	-	5,3	8,4	11,4	8,6	9,0	8,4
Кольоровий показник	-	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	-
ШОЕ, мм/год	-	20	22	41	52	60	60
Гематокрит, %	-	29	29	28	29	28	-
Тромбоцити, $10^9/л$	-	560	192,6	665,5	-	-	-
Лейкоцитарна формула							
Юні, %	-	2	-	-	1	-	-
Паличкоядерні, %	1	-	-	2	7	-	5
Сегментоядерні, %	-	80	-	80	76	-	76
Лімфоцити, %	-	14	-	14	11	-	14
Еозинофіли, %	-	1	-	2	1	-	2
Моноцити, %	-	2	-	2	1	-	3
Цукор крові, ммоль/л	4,5	5,0	4,5	-	4,5	5,1	4,6
Na ⁺ , ммоль/л	-	4,9	-	-	-	-	-
Cl ⁻ , ммоль/л	-	97	-	-	-	-	-
Сечовина, ммоль/л	5,0	3,1	-	-	3,5	-	3,9
Креатинін, ммоль/л	102	151	-	-	123	-	91
Загальний білок, г/л	-	-	-	-	71	-	73
Протромбіновий індекс, %	103	83	-	-	90	-	-
Фібрин, мг%	28	15	-	-	18	-	-
Фібриноген, г/л	6,2	3,3	-	-	3,9	-	-
Білірубін, мкмоль/л							
Загальний	9,0	18,97	11,73	-	18,97	-	12,0
Прямий	0	8,13	3,91	-	8,13	-	0
Непрямий	9,0	10,84	7,82	-	10,84	-	12,0
Тимолова проба, од	-	10,5	10,0	-	10,5	-	10,5
АЛАТ, ммоль/л	-	-	1,6	-	-	-	-
АсАТ, ммоль/л	-	-	1,3	-	-	-	-
Діастаза сечі, од	32	-	128	-	-	-	128
Загальний аналіз сечі, мл	70,0	60,0	40,0	100,0	-	-	50,0
Питома вага	1018	1016	мало сечі	мало сечі	-	-	1013
pH сечі	6,0	6,0	6,0	6,0	-	-	5,0
Білок, г/л	0,033	0,033	0,033	0,099	-	-	0,033
Лейкоцити в полі зору	6-8	6-8	6-8	10-12	-	-	Одиничні
Еритроцити в полі зору	2-3	одиничні	1-2	3-4	-	-	0-1

вів. Простори Діссе розширені. В перифокальних зонах гепатоцити в стані вауольної балонної та зернистої дистрофії. Присутні одиничні багатоядерні форми гепатоцитів. У ділянці триад та вогнищево під капсулою визначаються інфільтрати із лімфоїдних клітин з ознаками бластної трансформації (ймовірно реактивної). Паталогоанатомічний діагноз – морфологічна картина найбільше відповідає тяжкій формі токсичного гепатиту, але враховуючи вогнищеву лімфоїдну інфільтрацію з бластною трансформацією слід виключити неходжкінську лімфому. Показано імуногістохімічне дослідження.

З результатами обстеження хвора скерована до Вінницького гепатологічного центру, після огляду в якому при врахуванні анамнестичних даних рекомендовано госпіталізацію до інфекційного відділення Вінницької міської клінічної лікарні №1 для оптимізації діагностично-лікувального підходу та дообстеження на маркери ВГЕ.

Загальний огляд на момент госпіталізації: загальний стан середньої важкості. Свідомість ясна, положення в ліжку активне. Температура тіла 37,0°C. Шкіра чиста, природного кольору, задовільних тургору та еластичності. Склери світлі, видимі слизові оболонки порожнини рота чисті, блідо-рожевого кольору. Язик вологий, незначно вкритий білим нальотом. Підшкірно-жирова клітковина розвинена рівномірно. Частота дихання – 19 дихальних рухів/хв. Носове дихання вільне. Пальпація грудної клітки безболісна. Грудна клітка гіпостеніч-

на, еластична. Над усією поверхнею легень визначається перкуторно ясний легеневий звук; при аускультативній – везикулярне дихання. Хрипи, крепітація, шум тертя плеври не вислуховуються. Пульс 85 ударів/хв, ритмічний, симетричний на обох руках, задовільних наповнення і напруження. Артеріальний тиск на правій руці після 10 хв спокою 120/80 мм рт. ст. Границі серця розміщені згідно фізіологічних норм. При аускультативній тони серця чисті, перебувають у фізіологічному співвідношенні у всіх точках аускультативній. Живіт нормальної форми, м'який, доступний глибокій пальпації, чутливий в правому підребер'ї під час глибокої пальпації. В ділянці правого підребер'я візуалізуються невеликі післяопераційні розрізи, встановлені дренажі. Накладена асептична пов'язка, незначно просякнута серозно-геморагічними виділеннями. Пальпаторно кишківник не спазмований, симптоми подразнення очеревини не визначаються. Край печінки чутливий, визначається на 1 см нижче реберної дуги. Через проведені оперативне втручання бімануальне визначення розмірів та характеристик печінки не доступне. Набряків немає. Фізіологічні відправлення не порушені. Менінгеальних знаків нема.

Попередньо хворій призначено лікування:

1. Палатний режим.
2. Дотримання щадної дієти.
3. Кокарбоксілаза 100 мг на глюкозі 5% 400 мл внутрішньовенно краплинно.
4. Гептрал 400 мг внутрішньовенно струминно.

5. Но-шпа 40 мг (2 мл) внутрішньовенно струминно.

6. Наклофен 3 мл внутрішньом'язево при підвищенні температури тіла $\geq 38,5$ °С.

В ході стаціонарного лікування в інфекційному відділенні отримані наступні дані обстеження:

1. Загальний аналіз крові (19.06.2018): гемоглобін 95 г/л, еритроцити – $3,08 \times 10^{12}$ /л, ШОЕ – 63 мм/год, лейкоцити – $7,8 \times 10^9$ /л, еозинофіли – 1%, сегментоядерні – 68%, моноцити – 9%, лімфоцити – 21%.

(22.06.2018): гемоглобін – 94 г/л, еритроцити $3,03 \times 10^{12}$ /л, ШОЕ – 64 мм/год, лейкоцити – $6,9 \times 10^9$ /л, базофіли – 1%, еозинофіли – 1%, сегментоядерні – 64%, моноцити – 9%, лімфоцити – 25%.

2. Загальний аналіз сечі (19.06.2018): питома вага – 1019, білок/цукор – немає, епітелій плаский – 10-12 в полі зору, лейкоцити – 2-3 в полі зору, солі – оксалати (++).

(25.06.2018): питома вага – 1017, білок/цукор – немає, епітелій плаский – 7-8 в полі зору, лейкоцити – 2-3 в полі зору.

3. Загальний білок сироватки крові (19.06.2018): 68 г/л.

4. Глюкоза сироватки крові (19.06.2018): 5,6 ммоль/л.

5. Біохімічне дослідження сироватки крові (19.06.2018): білірубін загальний – 15,6 мкмоль/год/л, прямий – 3,6 мкмоль/год/л, непрямий – 12,0 мкмоль/год/л, тимолова проба – 2,66 од, АсАТ – 0,62 мкмоль/год/л, АлАТ – 0,68 мкмоль/год/л, сечовина – 3,9 ммоль/л, креатинін – 0,044 ммоль/л.

(27.06.2018): лужна фосфатаза – 302 од/л (N 80-306 од/л), γ -глутамілтрансфераза – 215,6 од/л (N 9-39 од/л), АлАТ – 46,9 од/л (N < 32 од/л), АсАТ – 29,4 од/л (N < 31 од/л).

(05.07.2018): лужна фосфатаза – 183 од/л, γ -глутамілтрансфераза – 81,7 од/л, АлАТ – 23,2 од/л, АсАТ – 24,5 од/л.

6. Діастаза сечі (19.06.2018) – 128 од; (25.06.2018) – 16 од.

7. RW (19.06.2018): негативно.

8. Протромбіновий час (19.06.2018) – 30 с.

9. Антимітохондріальні антитіла (АМА) – не виявлені. Антинуклеарні антитіла (АНА) – не виявлені.

10. Обстеження на вірусні гепатити (21.06.2018): *ab-HCV* (-), *HBsAg* (-), *ab-HAV IgM* (-), *ab-HAV IgG* (+), *ab-HEV IgM* – 0,28 (>0,22 – результат позитивний), *ab-HEV IgG* – 0,05 (>1,1 – результат позитивний).

(10.07.2018): *ab-HEV IgM* – 0,09, *ab-HEV IgG* – 0,06.

11. УЗД ОЧП (22.06.2018): ультразвукові ознаки помірної гепатомегалії, об'ємного утворення селезінки (кіста? Гематома?).

12. Консультація гематолога (22.06.2018): неходжкінська лімфома? Рекомендовано проведення стерильної пункції з подальшою мієлограмою.

13. Патогістохімічне дослідження біоптатів печінки (виконано патоморфологічною лабораторією «CSD Health Care», м. Київ): при дослідженні 2 скелець та блоків біоптатів (рис. 1):

а) патоморфологічний висновок: морфологічні зміни в печінці відповіда-

ють токсичному гепатиту з множинними вогнищами некрозу паренхіми;

б) імуногістохімічні дослідження: CD3 (поліклональні) – позитивна реакція приблизно в половині клітин інфільтратів. CD20 (клон L26) – позитивна реакція приблизно в половині клітин інфіль-

тратів (рис.1 (а)). Термінальна дезоксинуклеотиділтрансфераза (клон EP266) – негативна реакція (рис.1 (б)). Ki-67 (клон MIB-1) – позитивна реакція помірної кількості лімфоцитів (рис.1 (в));

в) мікроскопічний опис: у препаратах виявляється тканина печінки,

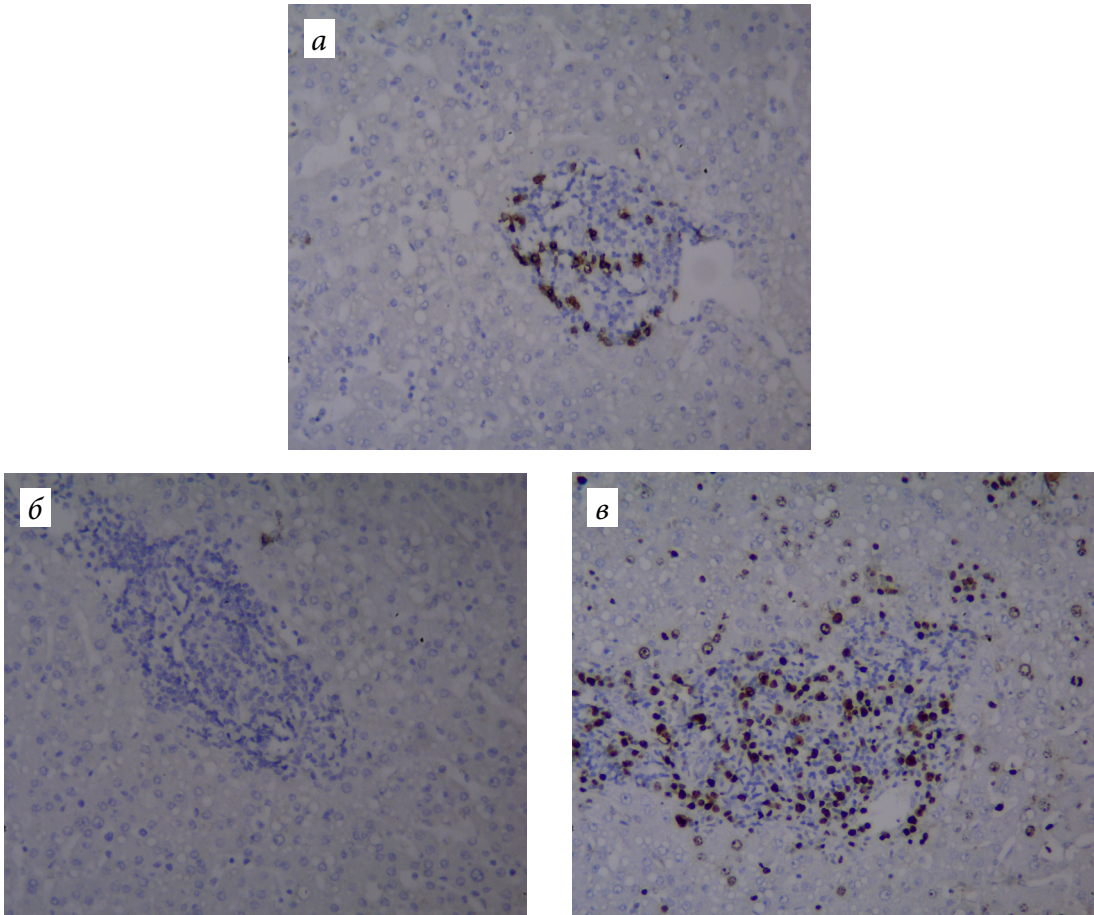


Рисунок 1. Імуногістохімічні дослідження (ілюстрована презентація матеріалу виконана кафедрою патологічної анатомії, судової медицини та права ВНМУ ім. М. І. Пирогова): а) CD20 (клон L26) (x100) - при ІГХ забарвленні цим маркером (В-популяція лімфоцитів) складають незначну частину від загальної кількості лімфоцитів, що утворюють лімфоїдні скупчення в паренхімі, розташовуються переважно по периферії цих скупчень, а також серед лімфоїдних клітин. Поодинокі CD20-позитивні лімфоцити знаходяться між гепатоцитами в просторах Діссе; б) термінальна дезоксинуклеотиділтрансфераза (клон EP266) - негативна реакція з цим маркером дозволяє виключити наявність бластних форм лімфоцитів і неходжкінську лімфому з ураженням печінки загалом; в) Ki-67 (клон MIB-1) - позитивна експресія в ядрах клітин лімфоїдного ряду та в частині гепатоцитів. Рівень експресії цього маркера на рівні 35-40% в скупченнях лімфоцитів (x100).

загальна будова збережена, в портальних трактах виявляється дуже щільна лімфогістіоплазмоцитарна інфільтрація (рис. 2 (а)), ознак пошкодження жовчних шляхів немає.

Будова часточок збережена, ретикуліновий каркас збережений (рис. 2 (б)), балки збігаються до центральній вені, але в багатьох часточках виявляються вогнища некрозу, просочені сегментоядерними лейкоцитами та лімфоцитами, такі зміни можуть відповідати токсичному ураженню печінки (токсичному гепатиту з множинними некрозами). Для виключення лімфопроліферативного процесу виконане імуногістохімічне дослідження. За його результатами, лімфоцити у складі інфільтратів є сумішшю Т- (CD3+) і В- (CD20+) лімфоцитів, всі вони негативні на термінальну дезоксинуклеотиділтрансферазу. Лімфоїдні клітини мають помірну проліферативну активність при забарвленні Ki-67. Таким чином, ознак лімфопроліферативного процесу немає.

Таким чином, шляхом комплексного клініко-лабораторного, вірусологічного, патоморфологічного та імуногістохімічного підходу, було виставлено остаточний діагноз:

- основний: HEV-інфекція, гострий вірусний гепатит E, безжовтянича форма, з мінімальною активністю запального процесу, середньоважкий перебіг;
- ускладнення: токсичне ураження печінки;
- супутні: I вагітність, 3-4 тижні.

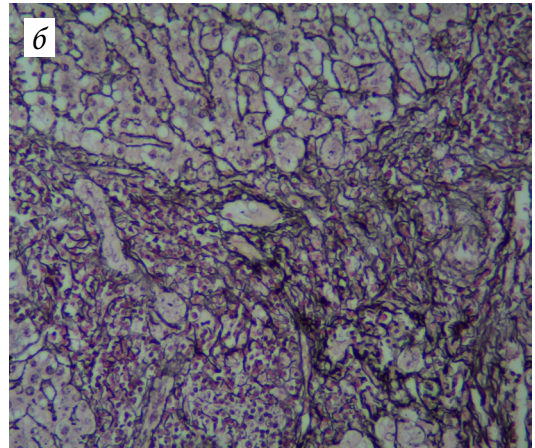
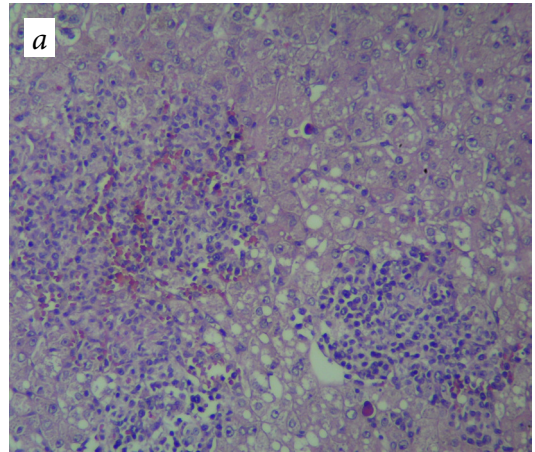


Рисунок 2. Мікроскопічне дослідження біоптатів (ілюстрована презентація матеріалу виконана кафедрою патологічної анатомії, судової медицини та права ВНМУ ім. М. І. Пирогова): а) гематоксилін – еозин (x100) – тканина печінки з наявними вогнищевими лімфоцитарними інфільтратами, діapedезними крововиливами. В зоні інфільтратів гепатоцити відсутні. Гепатоцити з вираженою зернистою, балонною та дрібнокрапельною жировою дистрофією, в ядрах помітні ядерця. Поодинокі апоптозні тільця; б) Reticulin stains Type III collagen (x100) – відзначається збережена сітка колагенових волокон в паренхімі печінки між гепатоцитами. Більш щільне розташування ретикулінових волокон відмічається в зонах внутрішньопечінкових судин та дрібних жовчних протоків, а також в місцях скупчень лімфоцитів.

26.06.2018 хвору виписано в стані клінічного одужання під нагляд сімейного лікаря з наступними рекомендаціями:

1. Режим дієти.
2. Обробка післяопераційної рани, огляд хірурга.
3. Контроль загального аналізу крові (1 раз/тиждень), печінкових проб (2 рази/місяць) протягом 3 місяців.
4. Консультація акушера-гінеколога, вирішення питання щодо переривання вагітності.

Обговорення. Описаний клінічний випадок піднімає проблему інклюзивності новітніх методів діагностики в рутинну практику, що при сучасному економічному забезпеченні лікарень являється недоступним. Даний приклад перебігу ВГЕ окреслює типові патоморфологічні зміни, характерні для цього захворювання, описані в літературі [5]. Водночас чітко прослідковується інформаційний дисбаланс результатів, отриманих при звичайному патогістологічному та імуногістохімічному дослідженні, що веде до повного протиріччя можливих діагнозів – ВГЕ на противагу неходжкінській лімфомі. Обидва можливі варіанти рішення такої дискутабельної клінічної задачі становлять прогностично небезпечну загрозу у вагітної пацієнтки молодого віку.

В усіх дослідженнях, проведених на біоптатах, проявляються ознаки токсичного гепатиту. Нажаль, достеменно визначити їх джерело важко. Однак, вживання в їжу продуктів сумнівної якості та безконтрольний прийом фарм-препаратів на догоспітальному

етапі, ймовірно, стали фактором токсичної трансформації в гепатоцитах.

Незважаючи на спорадичний характер ВГЕ, це інфекційне захворювання залишається діагностично «визислазуючим» з-під уваги клініцистів. Особливості лабораторних біохімічних показників у нашої пацієнтки підтверджують описану в інших джерелах концепцію щодо в'яло протікаючого, невираженого та безжовтяничного перебігу ВГЕ [2]. І цей факт також сприяє пізній вірусній верифікації. Враховуючи, ймовірно, низьке вірусне навантаження (вироблення специфічних антитіл на досить низькому рівні) та ранній термін вагітності (3-4 тижні), важко судити про частоту інтенсивності розвитку коморбідного дисемінованого згортання крові. Однак, масштаб вірус-індукованої гепатоцелюлярної перебудови свідчить про достатню вірусну агресію, яка б мала прогностично несприятливий вплив на перебіг такої вагітності при зміні гормонального фону. Звичайно, перебіг ВГЕ також в значній мірі залежить від генотипу вірусу, який при даній клінічній ситуації не визначався. Ми лише можемо припустити приналежність до 1 або 2 генотипу (найбільш розповсюджені в Єгипті) [8]. Встановлення діагнозу згідно «золотого стандарту» виявлення РНК ВГЕ (у калі) методом полімеразно-ланцюгової реакції виявилась недоступною через неможливість виконання у лабораторіях. Оскільки клінічно-лабораторний аналіз свідчить на користь низького вірусного навантаження, то для проведення цього методу знадо-

билось би високоспецифічне та високочутливе обстеження з можливістю виділення генетичного матеріалу вірусу навіть при низькому титрі. Наразі в Україні таких тест-систем немає наявності.

Натомість оцінка даного клінічного випадку проілюструвала високу діагностичну значимість методу імуногістохімії, використання якого дозволило остаточно розмежувати патогістологічно схожі діагнози.

Висновки.

1. ВГЕ – інфекційне захворювання зі спорадичним характером розповсюдження в Україні, має неспецифічний, невиразний та в'яло перебігаючий клінічний перебіг, а отже, потребує для ранньої ідентифікації детального збору епідеміологічного анамнезу.

2. Специфічна діагностика ВГЕ полягає в обстеженні на маркери HEV IgM, HEV IgG у діагностично валідному титрі не раніше за 3-4-тижні від моменту зараження.

3. Вірус гепатиту E здатний до зміни архітекτονіки печінки, яка при звичайному патогістологічному дослідженні нагадує картину неходжкінської лімфоми. Виключення хибного діагнозу можливе при виконанні імуногістохімічного методу діагностики біоптатів печінки.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення морфологічних змін печінки при ВГЕ є актуальним завданням сучасної медицини і може надалі реалізовуватись при обстеженні хворих, інфікованих різними генотипічними варіантами вірусу.

Література

1. Кюреган К. К. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов / К. К. Кюреган, М. И. Михайлов – М.: Изд. Икар, 2013. – 336 с. ISBN 978-5-79740-325-8.
2. Гепатит E. Клінічні спостереження / Н. М. Прикуда, Р. Ю. Грицько, А. М. Задорожний, Ю. О. Гев // Гепатологія. – 2013. - №4. – С. 70-75.
3. First case report of an acute hepatitis E subgenotype 3c infection during pregnancy in Germany / J. Tabatabai, J. J. Wenzel, M. Soboletzki, et al. // Journal of Clinical Virology – 2014.- №61 (1). – P. 170-172. doi:10.1016/j.jcv.2014.06.008
4. Михайлов М. И. Эпидемиология гепатита E / М. И. Михайлов, К. К. Кюреган // Гепатологія. – 2016. - №3. – С. 6-17.
5. Hubscher S. G., MacSween's Pathology of the Liver (6th Edition) / S. G. Hubscher. A. D. Burt, B. C. Portmann et al. - Elsevier Health Sciences, 2012. – 820 p.
6. Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / J. Versluis et al. // Blood – 2013. – Vol. 122. - №6. - P. 1079-1086. DOI:10.1182/blood-2013-03-492363.
7. Смольянинова А. К. Первичная лимфома печени: обзор литературы и описание клинического случая / А. К. Смольянинова, А. В. Губкин, Е. Е. Звонков и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2018. – 28 (3). – С. 106-114. ISSN: 1382-4376.
8. Nelson K. E Epidemiology of Genotype 1 and 2 Hepatitis E Virus Infections / К. Е. Nelson, А. В. Labrique, В. L. Kmush // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. – 2018. - May 7:a031732. DOI: 10.1101/cshperspect.a031732.

ВИВЧЕННЯ ДУМКИ НАСЕЛЕННЯ ЩОДО САМОЛІКУВАННЯ ГЕПАТОТРОПНИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Т.Б. Ривак, А.Я. Коваль

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

Зв'язок з авторами: Ривак Тетяна Богданівна, к.фарм.н, доцент кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; тел. 063-681-65-22; e-mail: tanusha1905@gmail.com

Проведено дослідження з вивчення та оцінки думки певної когорти населення (n=133) щодо симптоматичного лікування дисфункції жовчного міхура та визначення ролі провізора при відпуску безрецептурних гепатотропних лікарських засобів. Встановлено, що найчастішими симптомами розладів жовчного міхура, які респонденти відчували впродовж останнього часу, були: у 57,9% – здуття живота, нудота; 39,8% – гіркий присмак у ротовій порожнині та 22,6% – біль у правому підребер'ї з іррадіацією в праву руку, що провокується вживанням жирної їжі. Практично всі респонденти (94,0%) самостійно застосовували певні ліки, із них ½ (50,0%) опитаних вдалися до самопризначення та самолікування; переважна більшість (78,0%) – звернулися до провізора і 28,0% – до лікаря.

Ключові слова: дисфункція жовчного міхура, анкетне опитування, гепатотропні лікарські засоби, самолікування.

ИЗУЧЕНИЕ МНЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ О САМОЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОТРОПНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Т.Б. Рывак, А.Я. Коваль

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

Проведено исследование по изучению и оценке мнения определенной когорты населения (n=133) относительно симптоматического лечения дисфункции желчного пузыря и определения роли провизора при отпуске безрецептурных гепатотропных лекарственных средств. Установлено, что наиболее частыми симптомами расстройств желчного пузыря, которые респонденты испытывали в последнее время, были: в 57,9% – вздутие живота, тошнота; 39,8% – горький привкус во рту и 22,6% – боль в правом подреберье с иррадиацией в правую руку, что провоцируется употреблением жирной пищи. Практически все

респонденти (94,0%) самостійно застосовували препарати, із них ½ (50,0%) опитаних звернулися до самоназначення і самолікування; переважна більшість (78,0%) – звернулися до фармацевта і 28,0% – до лікаря.

Ключові слова: дисфункція жовчного міхура, анкетний опит, гепатотропні лікарські засоби, самолікування.

STUDY OF THE ATTITUDE AMONG THE POPULATION TO SELF-TREATMENT WITH HEPATOTROPIC DRUGS

T.B. Ryvak, A.Ya. Koval

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Investigation on the study and assessment of the attitude of certain segment in the population (n=133) to symptomatic treatment of gallbladder dysfunction has been performed and determination of a pharmacist's role in dispensing over-the-counter hepatotropic medicines has been done. It has been established that the most common symptoms of gallbladder disorders, which respondents experienced lately, were bloating, nausea – in 57.9%; bitter taste in the mouth – 39.8% and pain in the right hypochondrium radiating to the right arm, which is provoked by fatty food – 22.6%. In fact, all respondents (94.0%) prescribed certain drugs themselves, among them ½ (50.0%) of individuals under survey prescribed drugs and treated themselves without doctor's consultation; the majority (78.0%) asked a pharmacist and 28.0% consulted a doctor.

Key words: dysfunction of the gallbladder, survey, hepatotropic medicines, self-treatment.

Вступ. За статистикою ВООЗ (2014 рік), захворюваність органів травлення в найближчі 15-20 років зростає у світі на 30-50%, за рахунок збільшення кількості хвороб, в основі яких лежать дискінетичні, стресові, метаболічні механізми. Зазначені тенденції характерні й для патології біліарної системи. Функціональні розлади жовчовивідних шляхів (ЖВШ) є одними з найпоширеніших у біліарній патології [1] та займають провідне місце серед захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [2, 3]. За даними популяційних досліджень, розповсюдже-

ність функціональних розладів ЖВШ становить 10-20% усієї патології ШКТ із тенденцією до прогресування у пацієнтів молодого віку [4, 5]. Враховуючи актуальність цієї групи захворювань, за результатами Римського консенсусу III (2006 рік), виділено окрему рубрику, що стосується етіології, патогенезу, особливостей клінічної картини, критеріїв верифікації діагнозу та лікування функціональних розладів ЖВШ. У висновках III Римського консенсусу зазначається, що пошук причин виникнення дискінезії ЖВШ (ДЖВШ) та розробку нових підходів

до її лікування необхідно продовжувати [6-8]. Одночасно, значна увага приділяється вивченню проблеми функціональних розладів ЖВШ, пов'язаної, перш за все, із жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ), захворюваність на яку стрімко зростає як у світі, так і в Україні, й становить, за даними різних досліджень, 10-13% [9, 10].

Клініко-фармацевтичні підходи до раціонального вибору лікарських засобів (ЛЗ) для збереження нормальної функції жовчного міхура (ЖМ), ЖВШ, печінки та сприяння відновленню їх структури є досить складними. У той же час, наявність значної кількості альтернативних ЛЗ для симптоматичного лікування хворих із дисфункцією ЖМ та ЖВШ, ефективність більшості з яких не доведено з позицій доказової медицини, актуалізує тематику обраного нами дослідження.

Мета. Вивчити та оцінити думку певної когорти населення щодо симптоматичного лікування дисфункції ЖМ та визначити роль провізора при відпуску безрецептурних гепатотропних ЛЗ.

Матеріали та методи. Анкетне опитування 133 респондентів, різних вікових категорій та сфер діяльності, за єдиним спеціально розробленим протоколом із врахуванням проблемних питань стосовно симптоматичного лікування дисфункції ЖМ і ЖВШ. Опитані – населення різного віку, статі, місця проживання, вибрані рандомізовано з числа робітників, студентів, безробітних, пенсіонерів і домогосподарок, спеціалістів різного профілю та

рівня підготовки. Вік респондентів від 18 до 72 років, середній вік – 37,7 років (середнє відхилення за вибіркою $\pm 12,5$). За статтю респонденти розподілилися наступним чином: 81,2% (108 абс.) – жінки; 18,8% (25 абс.) – чоловіки. За місцем проживання: 88,7% (118 абс.) жителі міст; 11,3% (15 абс.) – сіл. Період проведення дослідження: липень-листопад 2017 року.

Застосовано методи: системного підходу, стандартизації анонімного анкетного опитування, статистичний, комп'ютерної обробки даних. Використано стандартизований алгоритм опитування, що дозволив досягти рівності умов дослідження в межах групи. Опрацьована нами анкета складалася з 16-ти запитань, ранжованих за їх спрямуванням: довідково-інформаційні (загальний стан здоров'я, частота проходження медичних оглядів, наявність певних симптомів та застосування будь-яких ЛЗ для їх усунення, тощо) та поведінково-мотиваційні (з'ясування, кому довіряють респонденти при виборі ЛЗ, ставлення провізора до опитаних при їх зверненні до аптеки, тощо).

Конфлікт інтересів у ході виконання дослідження – відсутній.

Результати. Завданням нашого дослідження було вивчити думку певної когорти населення м. Львова та Львівської області (n=133) стосовно симптоматичного лікування порушень функції ЖМ і ЖВШ, з урахуванням беззаперечного факту, що кожен член медичної команди (провізор, лікар) завжди може бути потенційним пацієнтом, піддаватися впливу Інтер-

нет-ресурсу, реклами та вдаватися до самолікування. З метою отримання більш деталізованої інформації щодо розподілу відповідей респондентів та їх порівняння, всі опитані були стандартизовані нами за фахом: провізори (61,7%; 82 абс.), немедики (30,0%; 40 абс.), лікарі (8,3%; 11 абс.). Проведений розподіл респондентів дозволив зробити ґрунтовніші висновки щодо порівняння їх відповідей на дискусійні, проте, на нашу думку, актуальні та проблемні запитання анкети; а відтак, – відстежити їх пріоритети щодо раціонального вибору гепатотропних ЛЗ для самолікування.

Результати проведеного анкетного опитування засвідчили, що 63,9% респондентів оцінюють загальний стан свого здоров'я на «відмінно» та «добре». Разом із тим, 36,1% – вказують на наявність певних проблем зі

здоров'ям, оскільки 29,3% із них почуваються задовільно, 6,0% – погано та 0,8% – дуже погано. Належної уваги до власного здоров'я не виявляють 28,6% опитаних, які взагалі не обстежуються (14,3%), або проходять медичні огляди виключно при влаштуванні на роботу (14,3%). У той же час, 62,4% проанкетованих перевіряють стан здоров'я щорічно та лише 9,0% – двічі на рік.

Встановлено, що найчастішими симптомами розладів функції ЖМ та ЖВШ, які респонденти відчували впродовж останнього часу, були: у 57,9% – здуття живота, нудота, іноді блювання; 39,8% – гіркий присмак у роті, особливо вранці у ротовій порожнині, особливо вранці та 22,6% – біль у правому підребер'ї з іррадіацією в праву руку, що посилюється при глибокому вдиху і провокується вживанням жирної їжі (рис. 1).

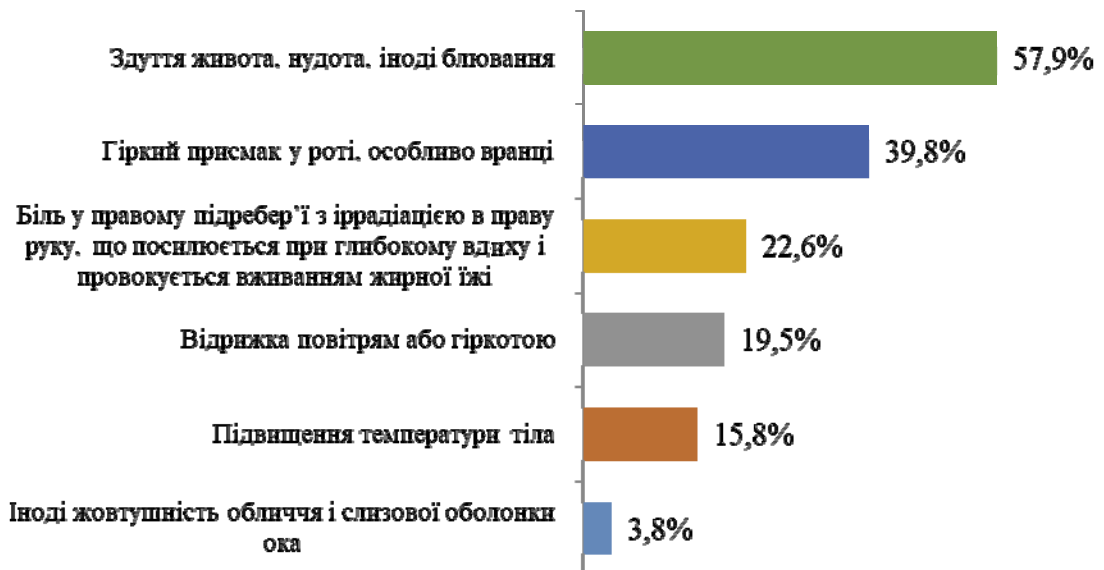


Рисунок 1. Розподіл відповідей респондентів на запитання: «Чи відчували Ви останнім часом наступні симптоми?»

* Частка відповідей не складає 100%, оскільки респонденти обирали декілька відповідей

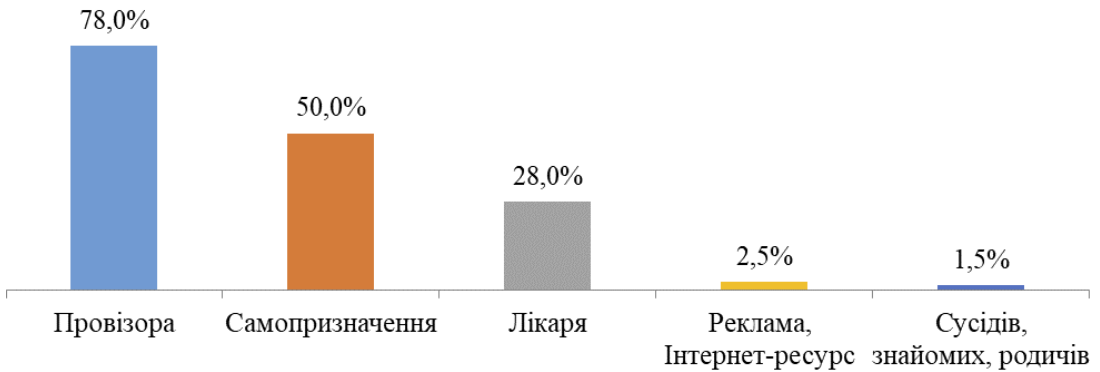


Рисунок 2. *Розподіл відповідей опитаних на запитання: «За чією порадою Ви приймали ліки?»

* Частка відповідей не складає 100%, оскільки респонденти обирали декілька відповідей

У той же час, більше 30,0% опитаних вказують на посилення зазначених ними симптомів упродовж останніх 2-3 діб, що зумовило необхідність застосувати певні ЛЗ для полегшення самопочуття і/або звернутися за допомогою до фахівців (лікар, провізор). За результатами проведеного дослідження практично всі респонденти (94,0%) самостійно застосували певні ЛЗ (самолікування), оскільки схвально відповіли на запитання: «Чи приймали Ви які-небудь ЛЗ для усунення цих симптомів?» і лише 6,0% – не вживали жодних ліків.

Разом із тим, отримано досить цікаві результати відповідей на питання: «За чією порадою Ви приймали ці ліки?», оскільки $\frac{1}{2}$ (50,0%) опитаних вдалися до самопризначення та самолікування; переважна більшість (78,0%) – звернулися за порадою до провізора в аптеку та 28,0% – до лікаря (рис. 2).

Подальший етап дослідження передбачав з'ясування та детальний аналіз конкретних ліків, які опитані застосовували для самолікуван-

ня розпізнаних ними симптомів дисфункції ЖМ та ЖВШ. З цією метою в анкеті передбачено питання, в якому ми сформували 37 торгових назв (ТН) ЛЗ, які найчастіше застосовуються для самолікування симптомів дисфункції ЖМ. Окрім того, анкетовані в рубриці «інше» самостійно дописали 26 ТН ЛЗ, які вони вживали. Таким чином, детальний розподіл ЛЗ (n=63), які респонденти використовували для самолікування у розрізі АТС-класифікації з ідентифікацією ЛЗ, наводимо в таблиці 1.

Розподіл ЛЗ (n=63), які респонденти використовували для самолікування симптомів дисфункції ЖМ та ЖВШ у розрізі АТС-класифікації з ідентифікацією ЛЗ

№ з/п	Рівні за АТС-класифікацією з ідентифікацією ЛЗ та вказанням ТН (n=63)	%
	<p>A05 Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки і ЖВШ A05A Засоби, що застосовуються при біліарній патології A05A X10** Різні засоби, включаючи комбінації (<i>Алохол, Артишока екстракт, Артихол, Гепабене, Гепатофіт, Кукурудзи стовпчики з приймочками, Розторопшия плоди, Фламін, Холагол, Холелесан, Холосас, Хофітол, Цинарікс</i>) A05B Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини A05B A03 Силімарин (<i>Гепарете, Дарсіл, Карсил, Легалон, Силібор, Силімарол</i>) A05B A01 Аргінін глутамат (<i>Глутаргін</i>) A05B A06 Орнітин оксоглурат (<i>Гепамери, Орнітокс</i>) A05B A50** Різні засоби (<i>Гепабене, Антраль, Енерлів, Ессенціале Форте Н, Есслівер, Ліволін</i>) A05B A53** Силімарин, комбінації (<i>Левасил</i>)</p>	100
	<p>A03 Засоби, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах A03A A04 Мебеверин (<i>Меверин</i>) A03A B18 Прифінію бромід (<i>Ріабіл</i>) A03A D02 Дротаверин (<i>Но-Шпа</i>) A03A X13 Силікони (<i>Еспумізан, Колікід</i>) A03D Спазмолітичні засоби у комбінації з анальгетиками A03D A02 Пітофенон і анальгетики (<i>Спазмалгон, Спазміл</i>) A03F Стимулятори перистальтики (пропульсанти) A03F A01 Метоклопрамід A03F A03 Домперидон (<i>Домрид, Мотиліум, Моторікс</i>)</p>	42,1
	<p>*Комплексні гомеопатичні засоби (<i>Галстена, Холе-Гран, Холедіус, Хепель</i>)</p>	38,3
	<p>N02 Анальгетики N02B Інші анальгетики і антипіретики N02B A01 Кислота ацетилсаліцилова N02B B02 Метамізол натрій (<i>Анальгін</i>) N02B E01 Парацетамол</p>	8,3
	<p>A02 Засоби для лікування кислотозалежних захворювань A02A Антациди A02A B03 Алюмінію фосфат (<i>Фосфалюгель</i>) A02A D01 Комбінації простих солей (<i>Маалокс</i>) A02B Засоби для лікування пептичної виразки та ГЕРХ A02B C01 Омепразол A02B C02 Пантопразол (<i>Нольпаза, Пантасан</i>) A02B C51** Омепразол, комбінації (<i>Лімзер, Оmez-Д</i>)</p>	6,0
	<p>A09 Засоби замісної терапії, що застосовуються при розладах травлення A09A Засоби, що поліпшують травлення, у тому числі ферменти A09A A02 Поліферментні засоби (<i>Мезим, Панкреатин, Креон</i>)</p>	5,3

Продовження таблиці 1

№ з/п	Рівні за АТС-класифікацією з ідентифікацією ЛЗ та вказанням ТН (n=63)	%
	A06 Засоби, що застосовуються для лікування закрепів A06A D04 Осмотичні проносні засоби (<i>Магнію сульфат 25%</i>)	4,5
	A07 Антидіарейні засоби A07B Ентеросорбенти A07B A01 Вугілля медичне активоване (<i>Вугілля активоване</i>) A07B C10 ** Інші (<i>Атоксил, Біле вугілля, Ентеросгель</i>) A07C Засоби електролітів з вуглеводами A07C A Сольові суміші для пероральної регідратації (<i>Регідрон</i>)	3,8
	M01 Протизапальні та протиревматичні засоби M01A Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби M01A E01 Ібупрофен	0,8

* АТС-код комплексних гомеопатичних засобів у Державному реєстрі ЛЗ відсутній

Аналізовані ЛЗ належали до 9-ти фармакотерапевтичних груп, зокрема у 100% випадків досліджувані обирали засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки і ЖВШ; 42,1% – засоби, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах та 38,2% – комплексні гомеопатичні засоби (табл. 1). Прикметно, що на 3-му місці за частотою вибору респондентами для самолікування симптомів дисфункції ЖМ та ЖВШ є гомеопатичні засоби, доказова база клінічної ефективності яких відсутня, а вартість, подекуди, значно вища порівняно з іншими, зокрема жовчогінними або гепатопротекторами. Важливо зазначити, що необхідно уникати одночасного застосування жовчогінних ЛЗ із нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) для запобігання додаткового навантаження на печінку [11, 12]. Проте, ймовірно, через недостатню поінформованість у 1-му випадку пацієнт використовував ібупрофен + холосас.

У результаті проведеного аналізу нами визначено топ-10 позицій ЛЗ, які опитані найчастіше застосовують для симптоматичного лікування дисфункції ЖМ (рис. 3). Слід зазначити, що топ-10 позицій сформували 16 ЛЗ, оскільки деякі з них набрали однакову кількість відповідей респондентів і, відповідно, розмістилися на одному щаблі.

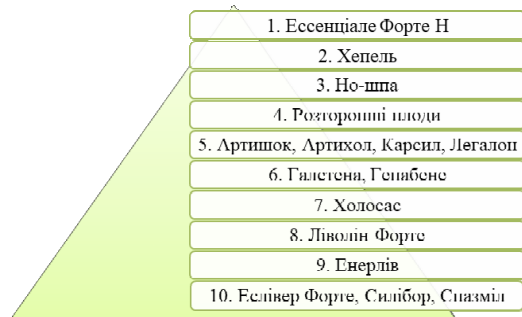


Рисунок 3. Топ-10 позицій ЛЗ, які опитані найчастіше застосовують для симптоматичного лікування дисфункції ЖМ

Превалююча більшість (85,0%) опитаних вказали, що при зверненні до провізора в аптеці, цей фахівець запитував у них про наявність конкрет-

них симптомів розладів функції ЖМ і ЖВШ та надавав рекомендації щодо вибору певного ЛЗ (фармацевтична опіка). Разом із тим, у 15,0% респондентів – ні. Особливої уваги заслуговує питання анкети щодо наявності у досліджуваного контингенту загрозливих симптомів, оскільки у більше $\frac{1}{2}$ (52,0%) було відчуття дискомфорту в правому підребер'ї, нудота, розлади стільця (закрепи, проноси), що турбують більше 2-х тижнів; у 29,0% – на тлі дискомфорту в правому підребер'ї виникла виражена втома, загальна млявість, пожовтіння шкіри та склер; у 27,0% опитаних – біль під час печінкової кольки розповсюджується на черевну порожнину, приєднується слабкість. Згідно протоколів провізора (фармацевта) при видачі безрецептурних ЛЗ [12] наявність у пацієнта загрозливих симптомів вимагає негайного звернення до лікаря. В нашому дослідженні, за результатами відповідей респондентів встановлено, що провізор, з'ясувавши цей факт, лише у 49,0% випадків порадив звернутися до лікаря, натомість, – практично усім (93,0%) запропонував певні ліки для усунення наявних симптомів. Окремо слід розглянути 2 випадки, що потребували скерування пацієнтів до лікаря, оскільки зазначили наявність у них наступних загрозливих симптомів: 1) виникнення жовтяниці, свербіж у шкіри та дискомфорт у правому підребер'ї, що супроводжується підвищенням температури тіла; 2) відчуття дискомфорту в правому підребер'ї, нудота, розлади стільця, що турбують більше 2-х тижнів, однак провізор нічого не порадив. Зазначене, на нашу думку, вказує на

важливість застосування провізором у розмові з відвідувачем аптеки чіткого алгоритму фармацевтичної опіки. Зокрема при дисфункції ЖМ і ЖВШ та при з'ясуванні наявності загрозливих симптомів наголосити, що для уточнення діагнозу і призначення лікування пацієнту необхідно терміново звернутись до лікаря, оскільки самолікування, у таких випадках, може бути небезпечним.

Наступний блок запитань анкети стосувався з'ясування наявності у досліджуваної когорти хронічних захворювань печінки і/або ЖМ, супутньої патології, обтяжуючих факторів та застосування пацієнтами ЛЗ із групи ризику щодо розвитку гепатотоксичної дії. Оскільки наявність зазначених чинників може погіршувати досягнення позитивних результатів фармакотерапії, то такі пацієнти потребують певних застережень та додаткових рекомендацій з боку провізора.

В нашому дослідженні більше $\frac{1}{3}$ (37,0%) респондентів зазначили перенесені або наявні (на момент опитування) хронічні захворювання печінки чи ЖМ, діагноз яких встановлено лікарем. Найчастіше в аналізованих пацієнтів верифікувались: 17,0% ДЖВШ; 14,0% – холецистит; 7,0 – ЖКХ (рис. 4). Слід зазначити, що до інших патологій, які вказали 3,0% опитаних, належать: пептична виразка шлунка; гастрит; пневматоз кишківника та механічна жовтяниця.

Стосовно супутньої патології, то в 39,0% опитаних наявні хронічні захворювання шлунка та кишківника; 38,0% – хронічні захворювання ЛОР-органів; 10,0% – інфекційні захворювання сечо-

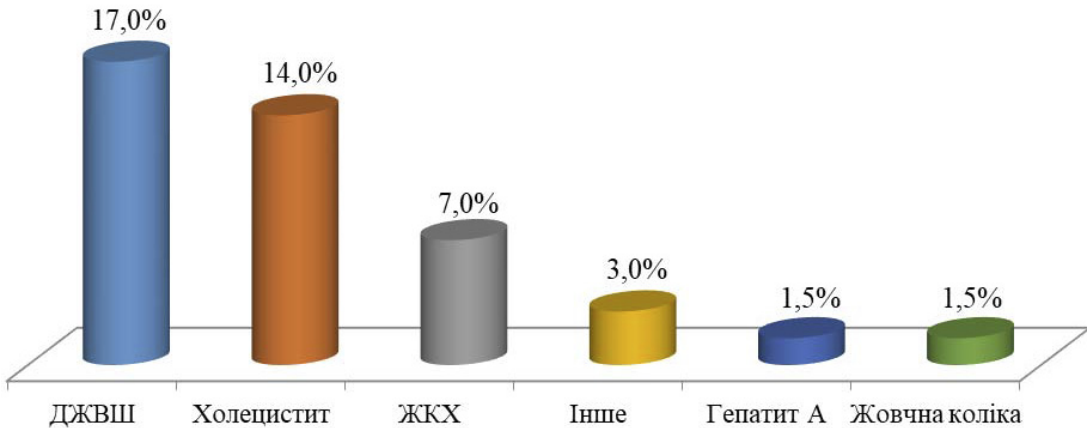


Рисунок 4. Розподіл у респондентів перенесених чи наявних хронічних захворювань печінки або ЖМ, діагноз яких встановлено лікарем

* Частка відповідей не складає 100%, оскільки респонденти обирали декілька відповідей

статевої системи (рис. 5). Пацієнтам із зазначеною супутньою патологією провізору слід порекомендувати звернутись до лікаря для призначення лікування, в першу чергу, основного захворювання.

На запитання анкети щодо впливу на респондентів факторів, які сприяють порушенню функції ЖМ і ЖВШ,

отримано наступні результати: практично ½ (49,0%) опитаних страждають від переїдання або приймання їжі зі значними інтервалами; 46,0% – зазначають часті стресові ситуації та малорухливий спосіб життя; 41,0% – вживають солону, гостру, жирну та смажену їжу (рис. 6). При наявності зазначених

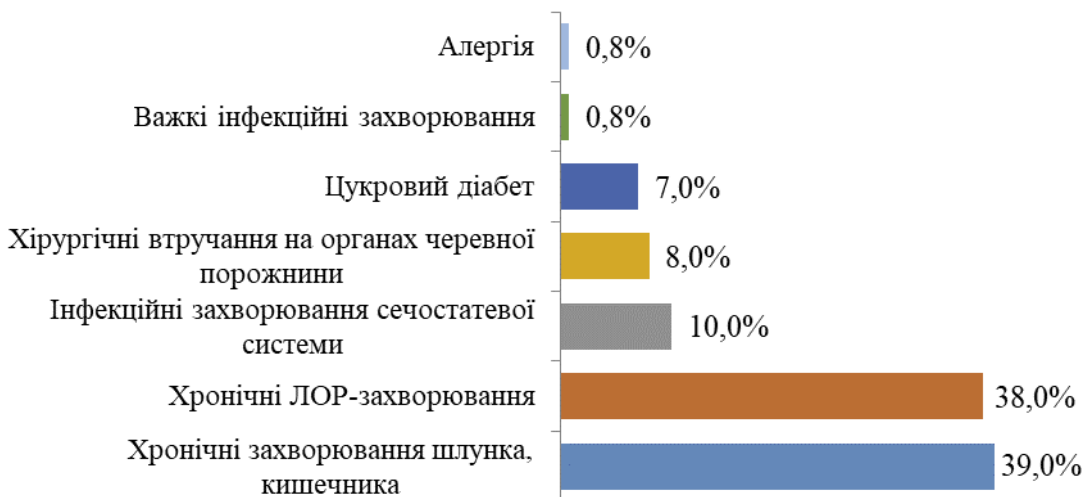


Рисунок 5. Розподіл наявної у респондентів супутньої патології, діагноз якої встановлено лікарем

* Частка відповідей не складає 100%, оскільки респонденти обирали декілька відповідей

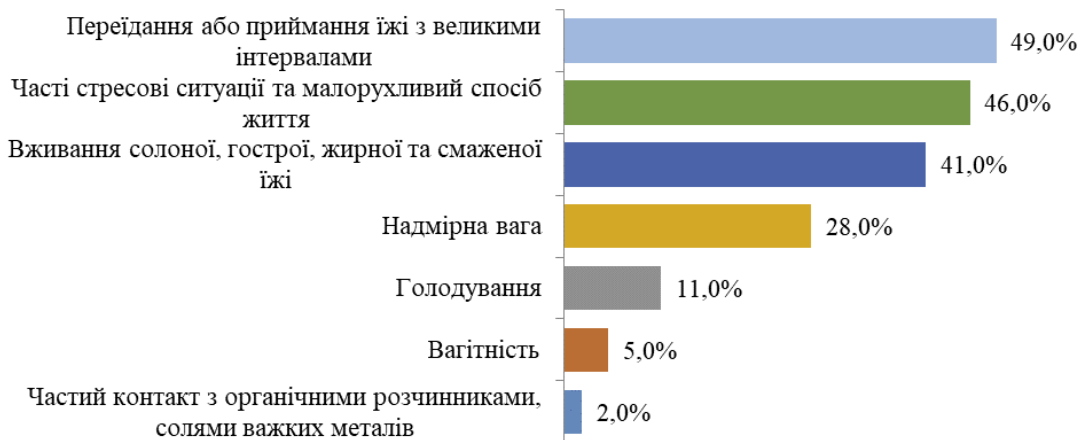


Рисунок 6. Розподіл наявних у респондентів факторів, які сприяють порушенню функції ЖМ і ЖВШ

* Частка відповідей не складає 100%, оскільки респонденти обирали декілька відповідей

факторів, провізору слід порадити пацієнту правильно організувати умови праці та відпочинку, змінити режим харчування, для тимчасового полегшення стану можна призначити жовчогінні ЛЗ. Хворим, які мають частий контакт із шкідливими сполуками, провізору необхідно рекомендувати змінити умови праці, уникати контакту з токсичними речовинами та тимчасово застосувати жовчогінні ЛЗ.

Важливі, на нашу думку, результати опитування були отримані на запитання стосовно застосування ЛЗ пацієнтами із групи ризику щодо розвитку гепатотоксичної дії. Переважна більшість (70,0%) респондентів приймають НПЗЗ; 22,0% – антибактерійні та 9,0% – снодійні ЛЗ (рис. 7). Провізору при з'ясуванні факту приймання пацієнтом цих ЛЗ необхідно порадити звернутись до лікаря для корекції лікування, оскільки скарги

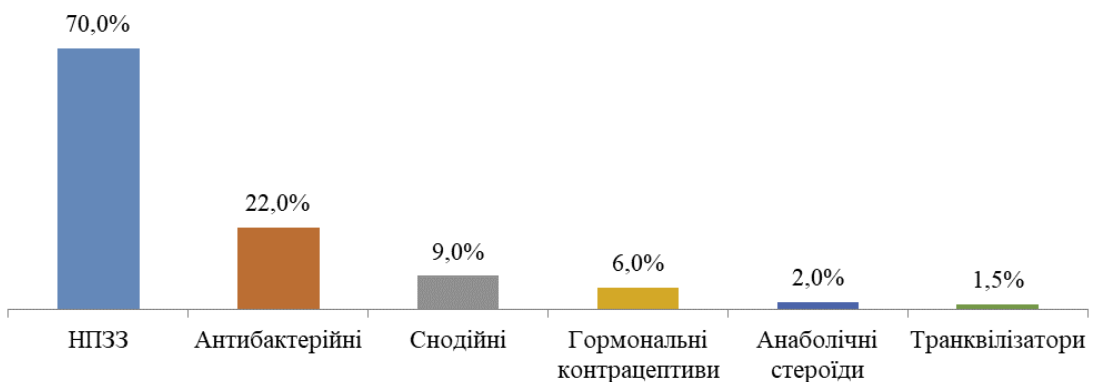


Рисунок 7. Розподіл застосування ЛЗ респондентами із групи ризику щодо розвитку гепатотоксичної дії

* Частка відповідей не складає 100%, оскільки респонденти обирали декілька відповідей

на самопочуття можуть бути пов'язані з прийманням зазначених груп ЛЗ. Для тимчасового полегшення стану провізор може порекомендувати жовчогінні ЛЗ.

Таким чином, зважаючи на те, що більшість опитаних (78,0%) при виборі симптоматичного лікування звертаються за допомогою до провізора, то, на нашу думку, саме цей фахівець повинен у розмові з відвідувачем аптеки дотримуватися чіткого алгоритму фармацевтичної опіки, надавати загальні рекомендації для пацієнтів із захворюваннями ЖМ та ЖВШ, належну інформацію щодо обраного ЛЗ для відповідального самолікування, застереження щодо особливостей його застосування, побічних ефектів, впливу режиму харчування тощо. Окрім того, при наявності загрозливих симптомів наголосити, що для уточнення діагнозу і призначення лікування, пацієнту необхідно терміново звернутись до лікаря, оскільки самолікування, у таких випадках, може бути небезпечним. У той же час, пацієнт зобов'язаний виконувати рекомендації провізора, відповідальніше ставитися до власного здоров'я, уникати шкідливих факторів та звичок, правильно організувати умови праці та відпочинку, змінити режим харчування, тощо.

Висновки:

1. За результатами дослідження превалююча більшість (85,0%) опитаних зазначили, що при зверненні до провізора, цей фахівець запитував у них про наявність конкретних симптомів розладів діяльності біліарної системи та надавав рекомендації щодо вибору певного ЛЗ. Вважаємо пріоритетною роль провізора при видачі безрецеп-

турних гепатотропних ЛЗ пацієнтам із симптомами порушення функції жовчного міхура та жовчовивідних шляхів. Разом із тим, на нашу думку, якісно наданий провізором стандарт фармацевтичної опіки є запорукою досягнення позитивного комплаєнсу, максимальної ефективності фармакотерапії та сприяє формуванню відповідального ставлення пацієнта до власного здоров'я (відповідального самолікування).

2. Найчастішими симптомами дисфункції жовчного міхура, які відчували респонденти, були: у 57,9% – здуття живота, нудота; 39,8% – гіркий присмак у роті та 22,6% – біль у правому підребер'ї з іррадіацією в праву руку, що провокується вживанням жирної їжі. У той же час, більше 30,0% опитаних вказують на посилення зазначених симптомів упродовж останніх 2-3 днів, що зумовило необхідність застосувати певні ЛЗ для полегшення самопочуття і/або звернутися за допомогою до фахівця. Практично всі респонденти (94,0%) самостійно застосували певні ЛЗ, із них ½ (50,0%) опитаних вдалися до самопризначення та самолікування; переважна більшість (78,0%) – звернулися до провізора і 28,0% – до лікаря.

3. З метою самолікування у 100% випадків досліджувані обирали засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки і жовчних шляхів; 42,1% – засоби, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах та 38,2% – комплексні гомеопатичні засоби. Прикметно, що на 3-му місці за частотою вибору респондентами є гомеопатичні засоби, доказова база клінічної ефективності яких відсутня.

Література

1. Фадеєнко Г.Д. Дисфункція біліарного тракту: можливості патогенетичної терапії / Г.Д. Фадеєнко // Здоров'я України. – 2015. – [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://health-ua.com/article/18407-disfunktsiya-blarnogo-traktu-mozhливost-patogenetichno-terapi>
2. Звягинцева Т.Д. Билиарный сладж: состояние проблемы / Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород // Сучасна гастроентеролог. – 2010. – №4(54). – С. 101-105.
3. Показники клітинної ланки імунітету у підлітків, хворих на хронічний некалькульозний холецистит, при застосуванні комбінованої терапії / О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеєнко, В.М. Фролов [та ін.] // Сучасна гастроентерологія – 2010. – №3(53). – С. 12-17.
4. Полунина Т.Е. Хронический холецистит / Т.Е. Полунина // Медицинский вестник. – 2007. – №3 (388). – С. 48-57.
5. Щербініна М.Б. Біліарна патологія у молодому віці: медико-соціальна характеристика пацієнтів / М.Б. Щербініна, В.М. Гладун // Новости медицины и фармации. – 2010. – №19(342). – С. 14-15.
6. Funch-Jensen P. Evaluation of the biliary tract in patients with functional biliary symptoms. P. Funch-Jensen, A.M. Drewes, L. Madácsy // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 18. – P. 2839-2845.
7. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders / Behar J., Corazzari E., Guelrud [et al.] // Сучасна гастроентерол. – 2007. – №1(33). – С. 94-109 М. Talley N.J. Functional gastrointestinal disorders in 2007 and Rome III: something new, something borrowed, something objective / N.J. Talley // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2007. – Vol. 7, № 2. – P. 97-105.
8. Заболевание печени и желчных путей. Шерлок Ш., Дули Дж. Прак. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 676 с.

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ДОРОСЛИХ ХВОРИХ НА КІР ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ

О.В. Рябокони¹, С.О. Білокобила², О.М. Фірюліна³, Ю.Ю. Рябокони¹

¹Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

²МСЧ «Мотор - Січ», м. Запоріжжя, Україна

³КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня ЗОР», м. Запоріжжя, Україна

Зв'язок з авторами: Рябокони Олена Вячеславівна – д.мед.н., проф., завідувач кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету; тел.: 097-915-49-00; e-mail: RyabokonZSMU@ukr.net.

В дослідження включено 175 дорослих хворих на кір віком від 18 до 58 років. Проаналізована частота та спектр ускладнень залежно від тяжкості перебігу кору. Показано, що у 70,6% госпіталізованих дорослих хворих кір має ускладнений перебіг із формуванням ускладнень з боку дихальної системи (61,7%), шлунково-кишкового тракту (44,0%) та органів зору (0,6%). Гепатит у структурі ускладнень кору у дорослих склав 42,3% та у всіх випадках характеризувався біохімічними змінами функціонального стану печінки на момент госпіталізації при відсутності клінічних проявів гепатиту. Для аналізу особливостей ураження печінки у дорослих хворих, залежно від тяжкості перебігу кору, було проаналізовано біохімічні зміни функціонального стану печінки у 74 хворих на кір, який ускладнився розвитком гепатиту. Доведено, що частота розвитку гепатиту у дорослих хворих на кір залежить від ступеня тяжкості захворювання (88,9% при тяжкому перебігу проти 35,1% при середньотяжкому перебігу, $p=0,0001$). При тяжкому перебігу кору гепатит характеризується більш вираженим цитолітичним синдромом ($p=0,019$) за рахунок більшої частки пацієнтів з рівнем підвищення активності АлАТ більше 10 норм ($\chi^2=4,15$, $p=0,038$) та частішим розвитком синдрому внутрішньопечінкового холестазу за рахунок підвищення активності ГГТ ($\chi^2=4,72$, $p=0,04$), на відміну від середньотяжкого перебігу кору.

Ключові слова: кір у дорослих, ускладнення, гепатит.

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ КОРЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ

Е.В. Рябокони¹, С.А. Белокобыла², О.М. Фирюлина³, Ю.Ю. Рябокони¹

¹Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

²МСЧ «Мотор-Сич», г. Запорожье, Украина

³КУ «Областная инфекционная клиническая больницы ЗОС», г. Запорожье, Украина

В исследование было включено 175 взрослых больных корью в возрасте от 18 до 58 лет. Проведен анализ частоты и спектра осложнений в зависимости от тяжести течения кори. Показано, что у 70,6% госпитализированных больных корь имеет осложненное течение с формированием осложнений со стороны дыхательной системы (61,7%), желудочно-кишечного тракта (44,0%) и органов зрения (0,6%). Гепатит в структуре осложнений кори у взрослых составил 42,3% и во всех случаях характеризовался биохимическими изменениями функционального состояния печени на момент госпитализации при отсутствии клинических проявлений гепатита. Для анализа особенностей поражения печени у взрослых пациентов в зависимости от тяжести течения кори были проанализированы биохимические изменения функционального состояния печени у 74 больных корью с развитием гепатита. Показано, что частота развития гепатита у взрослых больных корью зависит от степени тяжести заболевания (88,9% при тяжелом течении против 35,1% при среднетяжелом течении, $p=0,0001$). При тяжелом течении кори гепатит характеризуется более выраженным цитолитическим синдромом ($p=0,019$) за счет большего количества пациентов с уровнем повышения АлАТ более 10 норм ($\chi^2=4,15$, $p=0,038$) и более частым развитием синдрома внутрипеченочного холестаза за счет повышения активности ГГТ ($\chi^2=4,72$, $p=0,04$), в отличие от среднетяжелого течения кори.

Ключевые слова: корь у взрослых, осложнения, гепатит.

PECULIARITIES OF LIVER DAMAGE IN ADULT PATIENTS WITH MEASLES DEPENDING ON THE SEVERITY

E.V. Ryabokon¹, S.A. Belokobila², O.M. Firyulina³, Yu.Yu. Ryabokon¹

¹Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

²MSP «Motor Sich», Zaporizhzhya, Ukraine

³MI «Regional Infectious Clinical Hospital of the ZRC», Zaporizhzhya, Ukraine

The study included 175 adult patients with measles aged from 18 to 58 years. The frequency and spectrum of complications was analyzed depending on the severity of measles. It has been shown that in 70.6% of hospitalized patients, measles had a complicated course with the formation of complications on the part of the respiratory system (61.7%), the gastrointestinal tract (44.0%) and organs of vision (0.6%). Hepatitis in the structure of measles complications in adults constituted 42.3% and in all cases it was characterized by biochemical changes in the functional state of the liver on admission in the absence of clinical manifestations of hepatitis. To analyze the characteristics of liver damage in adult patients, depending on the severity of measles, we analyzed biochemical changes in liver functional condition in 74 patients with measles and the development of hepatitis. It was shown that the incidence of hepatitis in adult

patients with measles depends on the severity of the disease (88.9% in severe cases versus 35.1% in moderately severe cases, $p=0.0001$). In severe measles, hepatitis was characterized by a more evident cytolytic syndrome ($p=0.019$) due to a larger number of patients with an increase in ALT by more than 10 times ($\chi^2=4.15$, $p=0,038$) and more frequent development of intrahepatic cholestasis syndrome due to an increase in GGT activity ($\chi^2=4.72$, $p=0.04$), in contrast to the moderate course of measles.

Key words: measles in adults, complications, hepatitis.

Вступ. Кір є висококонтагіозною інфекцією вірусної етіології із значним ризиком розвитку тяжких ускладнень. До початку обов'язкової імунізації кір був виключно «дитяча» інфекція, при цьому щорічно в світі реєструвалося від 5 до 8 млн летальних випадків від цієї інфекції [1, 2]. Завдяки широкому застосуванню вакцинації проти кору захворюваність на кір значно знизилася, а на початку 2000-х років ВООЗ постановила за мету припинити місцеву циркуляцію вірусу кору в Європейському регіоні, тобто її елімінацію [3]. Незважаючи на певні досягнення у вирішенні питання щодо елімінації кору в Європейському регіоні, епідемічний процес залишається досить інтенсивним [4]. Циклічні епідемічні підйоми та виникнення окремих осередків кору зумовлені накопиченням сприйнятливої населення як наслідок недоліків імунопрофілактики попередніх років, що призвело до зниження післявакцинального імунітету [5]. За даними ВООЗ у 2017-2018 роках у країнах Європи, зокрема й в Україні, було відзначено значне зростання хворих на кір. Підйом захворюваності на кір в сучасних умовах характеризується зміною генотипів циркулюючих вірусів з переважанням генотипів В3, D8,

D9, на відміну від переважання генотипу D6 на початку 2000-х років [6, 7].

Суттєвою особливістю спалахів кору в останні роки є переважання дорослих серед захворілих. В Німеччині частка дорослих хворих на кір склала 52% [8], в Італії 73% хворих на кір були старше 15 років [9], в Бельгії 50% пацієнтів були старше 15 років [10]. Переважання дорослих серед захворілих на кір відзначено не лише в країнах Європи. Так, в Шрі-Ланці частка пацієнтів від 12 до 29 років склала 73,3% [11], а в Японії дорослі хворі віком від 15 до 29 років склали 45% [12] від загальної кількості хворих на кір. Дані літератури свідчать, що перебіг кору у дорослих характеризується більш високим ризиком розвитку ускладнень, ніж у дітей [13, 14]. До числа ускладнень кору, які значно частіше реєструються у дорослих пацієнтів, належить розвиток гепатиту. Так, в сучасних умовах при обстеженні 140 хворих на кір дітей розвиток гепатиту, який проявився цитолітичним синдромом без клінічної симптоматики, був зафіксований лише у 1,4% пацієнтів, а вік цих дітей був 15 та 17 років [6]. В сучасній медичній літературі є лише незначна кількість робіт, присвячених вивченню ураження печінки при кору у дорослих, проте всі вони вказують на

високу частоту розвитку гепатиту у дорослих хворих на кір [13, 15, 16, 17]. Зазначене вище обумовило напрямок нашого дослідження.

Ціль роботи – проаналізувати особливості ураження печінки у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження було включено дорослих 175 хворих на кір віком від 18 до 58 років, які лікувалися в відділенні № 1 Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні протягом 2017-2018 рр. Середній вік пацієнтів становив 28,5 (23,0; 37,0). Чоловіків було 81, жінок – 94. Всі хворі були обстежені традиційними лабораторними методами в динаміці. При аналізі спектра і частоти розвитку ускладнень хворі були розділені на групи, залежно від тяжкості перебігу кору: 148 пацієнтів з середньотяжким перебігом та 27 хворих з тяжким перебігом захворювання. При наявності ураження печінки 74 хворих на кір були розділені на групи, залежно від тяжкості перебігу кору: 52 пацієнти з середньотяжким перебігом та 22 пацієнти з тяжким перебігом захворювання. Біохімічні показники функціонального стану печінки у хворих на кір досліджували в динаміці. Критерієм виключення при діагностиці ураження печінки було наявність інфікування гепатотропними вірусами.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням сформованої бази даних пацієнтів в програмі «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5). Для оцінки достовірності відмінностей

застосовано непараметричні методи статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами проведеного дослідження встановлено, що частота та спектр ускладнень у дорослих хворих на кір залежали від тяжкості перебігу захворювання. Серед госпіталізованих пацієнтів наявність ускладнень було зафіксовано у 70,6% хворих, серед яких превалювали ускладнення з боку дихальної системи (61,7%) та шлунково-кишкового тракту (44,0%). Розвиток таких ускладнень як пневмонія ($\chi^2=63,6$, $p=0,0001$), гепатит ($\chi^2=19,3$, $p=0,0001$) та ентерит ($\chi^2=24,9$, $p=0,0001$) значно частіше реєструвалися у пацієнтів з тяжким перебігом кору; а ураження очей з розвитком цикліту та ураження кишкового тракту – з розвитком синдрому Мелори-Вейса було відзначено лише в окремих пацієнтів з тяжким перебігом захворювання (табл. 1).

Ураження печінки у дорослих хворих на кір у всіх випадках супроводжувалося біохімічними змінами функціонального стану печінки на момент госпіталізації при відсутності клінічних проявів гепатиту. В подальшому нами було проведено аналіз біохімічних змін у 74 дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу захворювання. У всіх хворих на кір на момент госпіталізації було виявлено підвищену активність АлАТ в сироватці крові, проте рівень її підвищення був вищим ($p=0,019$) у хворих з тяжким перебігом захворювання за рахунок більшої частки пацієнтів з рівнем підвищення активності АлАТ

Таблиця 1.

Спектр та частота ускладнень у дорослих пацієнтів залежно від тяжкості перебігу кору

Показник	Хворі на кір (n=175)	Хворі на кір	
		середньотяжкий перебіг (n=148)	тяжкий перебіг (n=27)
Наявність ускладнень	124 (70,6%)	97 (65,5%)	27 (100%) *
Ускладнення з боку дихальної системи, зокрема:	108 (61,7%)	81 (54,7%)	27 (100%) *
бронхіт	97 (55,4%)	80 (54,1%)	17 (63,0%)
пневмонія	13 (7,4%)	1 (0,7%)	12 (8,1%) *
Ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема:	77 (44,0%)	53 (35,8%)	24 (88,9%) *
гепатит	74 (42,3%)	52 (35,1%)	22 (81,5%) *
ентерит	15 (8,6%)	6 (4,1%)	9 (33,3%) *
синдром Мелори-Вейса	1 (0,6%)	-	1 (3,7%)
Ускладнення з боку органів зору:			
цикліт	1 (0,6%)	-	1 (3,7%)

* - різниця достовірна, порівняно з хворими з середньотяжким перебігом кору ($p < 0,01$).

більше 10 норм ($\chi^2=4,15$, $p=0,038$). Більш ніж у половини дорослих хворих на кір в цей період спостереження біохімічні ознаки цитолітичного синдрому поєднувалися із біохімічними ознаками внутрішньопечінкового холестазу. Найчастіше реєструвалося підвищення активності гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), а саме у 58,1% (43 із 74) дорослих хворих на кір, при цьому як частота підвищення цього ферменту в сироватці крові ($\chi^2=4,72$, $p=0,04$), так і рівень підвищення його активності ($p=0,0003$) чітко залежали від тяжкості перебігу кору. У кожного четвертого дорослого хворого на кір – у 25,7% (19 із 74) ознаки внутрішньопечінкового холестазу характеризувалися також й підвищенням активності лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці крові. При тяжкому

перебігу захворювання було відзначено тільки тенденцію ($p > 0,05$) до більш частої зміни цього показника та рівня його підвищення, порівняно з хворими з середньотяжким перебігом кору. При госпіталізації дорослих хворих на кір, незалежно від ступеня тяжкості, в поодиноких випадках було зафіксовано короточасне підвищення рівня загального білірубину в межах від 26,0 до 39,7 мкмоль/л (табл. 2).

Протягом 7-10 діб стаціонарного лікування було відзначено позитивну динаміку в біохімічних показниках функціонального стану печінки. Нормалізація активності АлАТ була досягнена у 37,8% (28 із 74), проте частота нормалізації цього показника на момент виписки не залежала від тяжкості захворювання. Слід відзначити, що статистично значуща динаміка щодо

Порівняння показників функціонального стану печінки у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу в динаміці захворювання, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показник	Хворі на кір при госпіталізації		Хворі на кір при виписці	
	середньотяжкий перебіг (n=52)	тяжкий перебіг (n=22)	середньотяжкий перебіг (n=52)	тяжкий перебіг (n=22)
Підвищення загального білірубіну, абс. (%)	2 (3,8%)	1 (4,5%)	-	-
Підвищення АлАТ, зокрема, абс. (%):	52 (100%)	22 (100%)	29 (55,8%)	17 (62,9%)
до 3-х норм	18 (34,6%)	5 (22,7%)	13 (25,0%)	9 (40,9%)
від 3 до 10 норм	33 (63,5%)	14 (63,3%)	16 (30,8%)	8 (36,4%)
вище 10 норм	1 (1,9%)	3 (13,6%) *	-	-
Рівень підвищення АлАТ, ммоль/год.л	2,4 (1,5; 4,1)	3,4 (2,8; 4,8) *	2,2 (1,7; 3,3)	1,9 (1,6; 2,6) **
Підвищення ЛФ, абс. (%)	11 (21,2%)	8 (36,4%)	4 (7,7%)	2 (9,1)
Рівень підвищення ЛФ, од./л	142,5 (132,5; 177,5)	161,2 (157,0; 173,0)	93,2 (63,5; 142,0)	106,0 (95,0; 117,0)
Підвищення ГГТ, абс. (%)	26 (50,0%)	17 (77,3%)	5 (9,6%)	5 (22,7%)
Рівень підвищення ГГТ, од./л	79,4 (57,3; 156,4)	227,8 (115,8; 380,8) *	74,7 (68,9; 89,0)	221,0 (172,0; 266,0)

* – різниця достовірна, порівняно з середньотяжким перебігом кору у відповідний термін спостереження (p<0,05);

** - порівняно з госпіталізацією у хворих з відповідною тяжкістю кору (p<0,05).

відновлення активності АлАТ, при виписці, порівняно з початком госпіталізації, була зафіксована у дорослих хворих з тяжким перебігом кору (p=0,004). Оцінка динаміки показників внутрішньопечінкового холестазу показала чітку тенденцію до зменшення ступеня виразності їх змін, проте не було зафіксовано статистично значущих відмінностей при порівнянні як частоти підвищення, так й рівня змін ГГТ та ЛФ (p>0,05) (табл. 2).

Кореляційний аналіз показав наявність зворотної кореляції між активністю АлАТ в сироватці крові та

кількісним вмістом тромбоцитів крові (r=-0,38, p<0,05), що підтверджувало взаємозв'язок розвитку гепатиту у дорослих хворих на кір з тяжкістю перебігу захворювання. Виявлені прямі кореляції активності АлАТ з такими параметрами як ГГТ (r=+0,71, p<0,01), ЛФ (r=+0,33, p<0,05), загальний білірубін (r=+0,43, p<0,05) підтверджували виявлені закономірності біохімічних змін функціонального стану печінки при розвитку гепатиту у дорослих хворих на кір.

Насьогодні патогенетичні механізми формування ускладнень у хворих

на кір вивчаються. З ризиком розвитку ускладнень корелює ступінь виразності імуносупресії, яка розвивається у хворих на кір [18]. В умовах вторинної вірусемії, яка супроводжується появою клінічної симптоматики, вірус кору створює максимальну концентрацію патогену в клітинах лімфоїдних структур, дихальної системи, органів шлунково-кишкового тракту та епітелії очей, що й обумовлює особливості спектру ускладнень, що формуються. При розвитку ускладнень з боку дихального та шлунково-кишкового тракту, які найчастіше розвиваються у хворих на кір, запальний процес має серозно-макрофагальний характер та супроводжується лімфоцитарною інфільтрацією й васкулітом дрібних судин [19]. В умовах сучасного перебігу кору розвиток гепатиту у дорослих хворих більшість авторів відзначають значно частіше, ніж у дітей, проте дані щодо частоти розвитку цього ускладнення різняться [13, 15].

В роботі французьких дослідників [15] аналіз перебігу кору у 80 дорослих пацієнтів середнього віку (30,1 років) продемонстрував наявність гепатиту у 81% пацієнтів із підвищенням активності АлАТ у частини хворих до значного рівня, а саме вище 5-ти норм – у 22,2% та вище 10-ти норм у – 6,2% хворих, розвиток гіпербілірубінемії було відзначено у 4% пацієнтів. В цій роботі не було встановлено взаємозв'язків між частотою розвитку гепатиту та тяжкістю перебігу кору або розвитком бактеріальних ускладнень. На підставі цього автори вважають розвиток гепати-

ту у дорослих хворих на кір проявом захворювання, а не її ускладненням [15]. За результатами нашого дослідження розвиток гепатиту відзначено у 42,3% дорослих хворих на кір. Частота розвитку цього ускладнення була значно вищою при тяжкому перебігу захворювання (81,5% проти 35,1%, $\chi^2=19,3$, $p=0,0001$). Крім того, ступінь виразності цитолітичного синдрому ($p=0,019$) та внутрішньопечінкового холестазу ($p=0,0003$) була вища у дорослих хворих з тяжким перебігом кору, порівняно з середньотяжким перебігом захворювання. Отримані в нашому дослідженні результати стикуються із дослідженнями інших авторів. Так, в дослідженні [17] при обстеженні 201 дорослого хворого було продемонстровано розвиток гепатиту у 45% пацієнтів з кором. В роботі [16] при аналізі перебігу кору у 65 дорослих, встановлено залежність частоти розвитку гепатиту від тяжкості перебігу захворювання. За результатами обстеження 30 військовослужбовців хворих на кір, зафіксовано появу цитолітичного синдрому у 60% пацієнтів, незважаючи на середньотяжкий або легкий перебіг кору [13].

Висновки.

1. У 70,6% госпіталізованих дорослих хворих кір має ускладнений перебіг із формуванням ускладнень з боку дихальної системи (61,7%), шлунково-кишкового тракту (44,0%) та органів зору (0,6%). Гепатит у структурі ускладнень кору у дорослих становить 42,3%; у всіх випадках гепатит характеризувався біохімічними змінами функціонального стану печінки

на момент госпіталізації при відсутності клінічних проявів гепатиту.

2. Частота розвитку гепатиту у дорослих хворих на кір залежить від ступеня тяжкості захворювання (88,9% при тяжкому перебігу проти 35,1% при середньотяжкому перебігу, $p=0,0001$). При тяжкому перебігу кору гепатит характеризується більш вираженим цитолітичним синдромом

($p=0,019$) за рахунок більшої частки пацієнтів з рівнем підвищення активності АлАТ більше 10 норм ($\chi^2=4,15$, $p=0,038$) та частішим розвитком синдрому внутрішньопечінкового холестазу за рахунок підвищення активності ГГТ ($\chi^2=4,72$, $p=0,04$), на відміну від середньотяжкого перебігу кору.

Література

1. Measles initiative partners gear up to tackle challenges ahead. In: Global Immunization News. Geneva: World Health Organization. – 2011. - http://www.who.int/immunization/GIN_September_2011.pdf
2. Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т. та ін. Структура захворювань корью в період елімінації // Епідеміологія і вакцинопрофілактика. – 2012. – № 2 (63). – С. 21-26.
3. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. – 2003. -http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/79022/E81567.pdf.
4. Report of the sixty-third session of the WHO Regional Committee for Europe. Çeşme Izmir, Turkey, 16–19 September 2013. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. – 2013. - http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/234734/Report-of-the-sixty-third-session-of-the-WHO-Regional-Committee-for-Europe-Eng.pdf.
5. Мойсеева Г.В., Задорожна В.І., Демчишина І.В., Новие Л.В. Моніторинг популяційного імунітету проти кору населення України // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 3. – С. 5-13.
6. Крамарьов С.О., Євтушенко В.В., Ковалюх І.Ю., та ін. Клінічна картина кору в дітей, госпіталізованих під час спалаху 2017-2018 рр. // Актуальна інфектологія. – 2018. – Том. 6, № 5. – С. 55-60.
7. Rota P.A., Brown K., Mankertz A. et al. Global Distribution of Measles Genotypes and Measles Molecular Epidemiology // J. Infect. Dis. – 2011. – 204 (Suppl. 1). – P. 514-523. doi: 10.1093/infdis/jir118.
8. Werber D., Hoffmann A., Santibanez S. et al. Large measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015 // Euro Surveill. – 2017. – Vol. 22 (34). – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5753442/> doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.34.30599
9. Lancelli L., Di Camillo C., Vittucci A.C. et al. Measles lessons in an anti-vaccination era: public health is a social duty, not a political option // Ital. J. Pediatr. – 2017. – Vol. 43. – P. 102. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29141656/> doi: 10.1186/s13052-017-0420-6.
10. Grammens T., Schirvel C., Leenen S. et al. Grammens T. Ongoing measles outbreak in Wallonia, Belgium, December 2016 to March 2017: characteristics and challenges // Euro Surveill. – 2017. – Vol. 22(17). – P. 30524.
11. Dahanayaka N.J., Pahalagamage S., Ganegama R.M. et al. The 2013 measles outbreak in Sri Lanka: experience from a rural district and implications for measles elimination goals // Infect. Dis. Poverty. – 2015. – Vol. 4. – P. 51. doi: 10.1186/s40249-015-0084-7.
12. Yasunaga H., Shi Y., Takeuchi M. et al. Measles-related hospitalizations and complications in Japan, 2007-2008 // Intern. Med. – 2010. – Vol. 49 (18). – P. 1965-1970.

13. Трихліб В.І., Щур А.Б., Грушкевич В.В. та ін. Особливості клінічних проявів та перебігу кору // Актуальна інфектологія. – 2018. – Том 6, № 3. – С. 36-47.
14. Premaratna R., Luke N., Perera H. et al. Sporadic cases of adult measles: a research article // BMC. – 2017. – Vol. 10. – P. 38. doi: 10.1186/s13104-017-2374-6.
15. Dinh A., Fleuret V., Hanslik T. Liver involvement in adults with measles // International Journal of Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 17 (12). – P. 1243-1244. doi: 10.1016/j.ijid.2013.06.014.
16. Gavish D., Kleinman Y., Morag A., Chajek-Shaul T. Hepatitis and jaundice associated with measles in young adults an analysis of 65 cases // Arch Intern Med. – 1983. - Vol.143. – P. 674-677.
17. Casanova-Cardiel L.J., Hermida-Escobedo C. Measles in young adult. Clinical features of 201 cases // Rev. Invest. Clin. - 1994. - Vol. 46 (2). - P. 93-98.
18. Laksono B.M., de Vries R.D., McQuaid S. et al. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis // Viruses. – 2016. – Vol. 8 (8). – P. 231. doi: 10.3390/v8080210.
19. Шостакович-Корецька Л.Р., Маврутенков В.В., Чергінець А.В. та ін. Кір (лекція, продовження) // Медичні перспективи. – 2013. – № 4 (Том XVIII). – С. 4-15.

АНАЛІЗ РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ HBsAg СЕРЕД ДОНОРІВ КРОВІ У ПІВДЕННОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ ЗА ПЕРІОД 2007-2016 рр.

І.В. Пашков

Миколаївська обласна інфекційна лікарня, м. Миколаїв, Україна

Зв'язок з автором: Пашков Ігор Володимирович, завідувач II інфекційного відділення обласної інфекційної лікарні Миколаївської обласної ради; тел.: (093) 304-81-67; e-mail: palikoveg-or@gmail.com

Актуальність. Удосконалення технологій лабораторної діагностики знизило небезпеку гемотрансфузійної передачі гепатиту В. Однак ризик зараження при переливанні крові залишається.

Мета - дослідити розповсюдженість HBsAg серед донорів крові у Південному регіоні України за період 2007-2016 рр.

Матеріал та методи - досліджено статистичні дані по донорах крові на базі Обласної станції переливання крові Миколаївської обласної ради.

Результати дослідження. Встановлено, що кількість донорів в Південному регіоні Миколаївської області за період 2007-2016 рр. зросла на 71,6%; основний приріст числа донорів був в м. Миколаїв (95,1%); приріст в районах області становив 50,7%. За абсолютною кількістю HBsAg-позитивних донорів за період 2007-2016 відмічено тенденцію до зменшення частоти виявлення HBsAg на 60,2% в районах та на 20,5% в м. Миколаєві. Найменша кількість HBsAg-позитивних донорів зареєстрована в 2012 році, а загальне число HBsAg-позитивних донорів за період спостереження зменшилось на 43,2%.

При оцінці регіональних особливостей встановлено, що частота HBsAg-позитивних донорів була більша в районах області, порівняно з м. Миколаєвом – 1,2% проти 0,8%. Більш частим HBsAg-носійство серед донорів крові було в Березанському (1,6%), Березнігуватському (1,6%), Ново-Одеському (1,5%) та Новобугському районах (1,6%). Найвищий показник зареєстровано в Єланецькому районі – 2,2%. Найнижчі показники HBsAg-позитивних донорів спостерігались у Веселинівському (0,5%), Вітовському (0,7%), Очаківському (0,8%), Снігурівському (0,7%) районах, а також у м. Южноукраїнськ (0,4%).

Виявлення HBsAg було найбільшим у 2006 році (1,7%), у 2007 році зменшувалось до 1,3% (становило 1,1% в 2008 та 2009 роках). Найменші показники частоти виявлення HBsAg були за період 2011-2013 років – 0,6%. Доведено, що основну частку HBsAg-позитивних склали первинні донори (98,0%), кадрові донори становили 2,0%. Гендерною особливістю HBsAg-позитивних донорів в Південному регіоні України (Миколаївська область) за період 2007-2016 рр. було частіше виявлення HBsAg серед обстежених чоловічої статі – співвідношення чоловіків та жінок становило 87,0% до 13,0%.

Висновки. Кількість донорів у Південному регіоні Миколаївської області за період 2007-2016 рр. зросла на 71,6%, а частота виявлення HBsAg за період спостереження зменшилась на 60,2% в районах та на 20,5% в м. Миколаїв. Регіональною особливістю є більша частота HBsAg-позитивних донорів в районах області, а гендерною особливістю – перевага HBsAg-позитивних донорів чоловічої статі.

Ключові слова: гепатит В, розповсюдженість HBsAg, донори, Південний регіон України

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ HBsAg У ДОНОРОВ КРОВИ В ЮЖНОМ РЕГИОНЕ УКРАИНЫ ЗА ПЕРИОД 2007-2016 ГОДЫ

И.В. Пашков

Николаевская областная инфекционная больница, г. Николаев, Украина

Актуальность. Совершенствование технологий лабораторной диагностики снизило опасность гемотранфузионной передачи гепатита В. Однако риск заражения при переливании крови остается.

Цель – исследовать распространение HBsAg среди доноров крови в Южном регионе Украины за период 2007-2016 гг.

Материал и методы – исследованы статистические данные Николаевского областного совета по донорам крови на базе Областной станции переливания крови.

Результаты исследования. Установлено, что количество доноров в Южном регионе Николаевской области за период 2007-2016 гг. выросло на 71,6%; основной прирост числа доноров был в г. Николаев (95,1%), прирост в районах области составил 50,7%. По абсолютному количеству HBsAg-положительных доноров за период 2007-2016 отмечено тенденцию к уменьшению частоты выявления HBsAg на 60,2% в районах и на 20,5% в г. Николаев. Наименьшее количество HBsAg-положительных доноров зарегистрировано в 2012 году, а общее число HBsAg-положительных доноров за период наблюдения уменьшилось на 43,2%.

При оценке региональных особенностей установлено, что частота HBsAg-положительных доноров была большей в районах области, по сравнению с г. Николаев – 1,2% против 0,8%. Более частым HBsAg – носительство среди доноров крови было в Березанском (1,6%), Березнегуйском (1,6%), Ново-Одесском (1,5%) и Новобутском районах (1,6%). Самый высокий показатель зарегистрирован в Еланецком районе – 2,2%. Самые низкие показатели HBsAg-положительных доноров наблюдались в Веселиновском (0,5%), Витовском (0,7%), Очаковском (0,8%), Снигиревском (0,7%) районах, а также в г. Южноукраинск (0,4%).

Частота выявления HBsAg была наибольшей в 2006 году (1,7%), в 2007 году уменьшилась до 1,3%, в 2008 и 2009 годах составила 1,1%. Наименьшие по-

казатели HBsAg среди доноров крови были в период 2011-2013 годов – 0,6%. Доказано, что основную долю HBsAg-положительных составляли первичные доноры – 98,0%, кадровые доноры составили 2,0%. Гендерной особенностью HBsAg-положительных доноров в Южном регионе Украины за период 2007-2016 гг. было более частое выявление HBsAg среди мужчин – 87,0%, по сравнению с женщинами - 13,0%.

Выводы. Количество доноров в Южном регионе (Николаевская область) за период 2007-2016 гг. выросло на 71,6%, а частота выявления HBsAg за период наблюдения уменьшилась на 60,2% в районах и на 20,5% в г. Николаев. Региональной особенностью является большая частота HBsAg-положительных доноров в районах области, а гендерной особенностью – преимущество HBsAg-положительных доноров мужского пола.

Ключевые слова: гепатит В, распространенность HBsAg, доноры, Южный регион Украины

ANALYSIS OF HBsAg PREVALENCE AMONG BLOOD DONORS IN SOUTHERN REGION OF UKRAINE IN 2007-2016

I.V. Pashkov

Mykolaiv regional hospital of infectious diseases, Mykolaiv, Ukraine

Rationale. Improvement of laboratory diagnostic technologies has reduced the risk of hepatitis B transmission in blood transfusion. However, the risk of infection with blood transfusion remains.

The purpose is to investigate the prevalence of HBsAg among blood donors in the Southern region of Ukraine – Mykolaiiv Oblast for the period of 2007-2016.

Material and methods. Statistical data on blood donors have been analyzed based on the regional blood transfusion station of the Mykolaiv Region.

Research results. It was established that the number of donors in the Southern region for the period of 2007-2016 increased by 71.6%; the increase in the number of donors was predominantly in Mykolaiv (95.1%), the increase in the regions constituted 50.7%. The absolute number of HBsAg-positive donors for the period 2007-2016 reduced by 60.2% in the regions and by 20.5% in Mykolaiv. The lowest level of HBsAg-positive donors was registered in 2012, and total number of HBsAg-positive donors in observation period decreased by 43.2%.

The regional features were higher frequency of HBsAg-positive donors in the regions compared to Mykolaiv – 1.2% vs. 0.8%. The highest frequency of HBsAg among donors was observed in Berezanskiy (1.6%), Berezniugivatsky (1.6%), Novo-Odessa (1.5%) and Novobugsky districts (1.6%). The highest rate was established in Yelanetsky district – 2.2%. The lowest rates of HBsAg-positive donors were observed in Veseli-

novsky (0.5%), Vitovsky (0.7%), Ochakivsky (0.8%), Snigurivsky (0.7%) regions, and city Yuzhnoukrainsk (0.4%).

The detection of HBsAg was the highest in 2006 (1.7%), decreasing to 1.3% in 2007, and to 1.1% in 2008 and 2009. The lowest HBsAg levels were recorded in 2011-2013 (0.6%).

It was proved that the predominantly first-time donors (98.0%) were HBsAg-positive, and recurring donors constituted 2.0%. The gender peculiarity of HBsAg-positive donors in the Southern Region (Mykolaiv Oblast) for the period 2007-2016 was higher level of HBsAg-positive donors among males compared with females – 87.0 vs. 13.0%.

Conclusions. The number of donors in the Southern region (Mykolaiv Oblast) for the period 2007-2016 increased by 71.6%, but of HBsAg level during the observation period decreased by 60.2 % in the regions and by 20.5% in Mykolaiv city. The regional feature was higher frequency of HBsAg-positive donors in the region, and the gender specificity was HBsAg-positive male donors.

Key words: hepatitis B, HBsAg prevalence, donors, South region of Ukraine.

Актуальність. На сьогоднішній день інфузійно-трансфузійна терапія розглядається як інструмент підтримки належного внутрішньосудинного об'єму та забезпечення адекватної тканинної та клітинної перфузії. Ускладнення інфузійно-трансфузійної терапії можуть виникати як в процесі переливання крові так і через деякий час.

Згідно з оцінками ВООЗ [1], 257 млн. людей хронічно інфікуються вірусом гепатиту В (ВГВ), що визначається як позитивна реакція на наявність поверхневого антигена гепатиту В (HBsAg) впродовж принаймні 6 місяців. Щорічно від різних клінічних форм цієї інфекції помирає понад 1 млн осіб. Гепатит В (ГВ) є серйозним фактором професійного ризику для працівників охорони здоров'я [2, 3].

Ретельний відбір донорського контингенту призвів до того, що ризик інфікування реципієнтів латентними гемотрансфузійними інфекціями, включаючи вірусний гепатит В, став

нижчим, але він зберігається. Лабораторне обстеження донорів на гемотрансмісивні інфекції постійно вдосконалюється. Впровадження технологій ампліфікації нуклеїнових кислот (NAT) дозволило значно скоротити період інфекційного вікна [4].

Однак, при дуже низькому вірусному навантаженні навіть використання ампліфікаційних методів, особливо в разі «латентних» форм ВГВ-інфекції, може призводити до хибно негативного результату [5].

Впродовж десятиліть клінічних спостережень було показано, що донори з антитілами до поверхневого антигена ВГВ (анти-HBs), а їх близько 50%, по суті не є небезпечними при переливанні. Проте, відомо, що HBsAg-позитивна кров є небезпечною для імунокомпромісних хворих, літніх людей та пацієнтів, що знаходяться на імуносупресивному та хіміотерапевтичному лікуванні. Удосконалення технологій лабораторної діагностики, впроваджен-

ня безоплатного донорства і вакцинації проти гепатиту В знизило небезпеку гемотрансфузійної передачі ВГВ. Однак ризик зараження при переливанні крові та її компонентів від донорів, інфікованих вірусами гепатитів, залишається [6]. Також, відповідно до нормативів Євросоюзу щорічний звіт про діяльність закладів служби крові повинен включати показники виявлення й поширеності маркерів гемотрансмісивних інфекцій у донорів крові та її компонентів [7, 8]. Тому актуальним напрямком дослідження є визначення поширеності HBsAg у донорів Південного регіону України – Миколаївської області.

Метою даної роботи було дослідити розповсюдженість HBsAg серед донорів крові у Південному регіоні України – Миколаївської області – за період 2007-2016 рр.

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети з 2006 по 2016 рр. було проведено дослідження статистичних даних по донорах крові на базі Обласної станції переливання крові Миколаївської обласної ради за період 2007-2016 рр. В основі статистичних даних були результати «Облікових карток донора»,

«Карток донора резерву» та «Медичних карт активного донора».

Діагностичні системи, які використовувалися в роботі: Вектор-Бест (Росія), Мед-БІОАЛЬЯНС (Україна), тест-система імуноферментна для виявлення поверхневого антигена вірусу гепатиту В (HBsAg) -Dia-HBVІрат «НВК» Діапроф-Мед» Україна.

Дослідження проводили на стандартному обладнанні для ІФА виробництва Sanofi Diagnostics Pasteur.

Для статистичного аналізу використовували програмний пакет Microsoft Office Excel 2010.

Результати дослідження. Всього за період 2007-2016 рр. на HBsAg було обстежено 263264 донорів, з них – 131958 донорів в Миколаївській області та 131306 донорів в м. Миколаїв. Розподіл обстежених на HBsAg донорів наведено в табл.1.

Як бачимо, кількість донорів за період 2007-2016 рр. зросла на 71,6% (з 17081 в 2007 році до 29310 в 2016 році), на 95,1% в м. Миколаїв (з 8018 до 15646 чол.) та відповідно на 50,7% в районах області (з 9063 до 13664 чол.).

Загальна кількість виявлених позитивних HBsAg серед донорів крові

Таблиця 1.

Загальна кількість обстежених донорів крові методом ІФА на HBsAg в обласній станції переливання крові

Загальна кількість	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	N
Всього по районах	9063	11036	14672	13516	13933	13845	13944	14235	14050	13664	131958
м. Миколаїв	8018	10905	11954	12453	13261	13779	15086	15204	15000	15646	131306
Всього обстежено	17081	21941	26626	25969	27194	27624	29030	29439	29050	29310	263264

в Миколаєві та Миколаївській області за період 2007-2016 р. наведена в таблиці 2 та становила 2418 випадків.

За абсолютною кількістю HBsAg-позитивних донорів за період 2007-2016 рр. відмічено тенденцію до зменшення частоти виявлення HBsAg з 189 (2007 р.) до 118 випадків (2016 р.) в регіонах та зі 106 (2007 р.) до 88 (2016 р.) випадків в м. Миколаєві, що становило 60,2 та 20,5%. Причому, найменша кількість HBsAg-позитивних донорів зареєстрована в 2012 році (97 чол. – в регіонах, 70 чол. – в м. Миколаїв).

Загальне число HBsAg-позитивних донорів за період спостереження зменшилось на 43,2% (з 295 до 206 чол.).

Відсоткове співвідношення HBsAg-позитивних донорів в районах області та м. Миколаїв наведено на рис. 1.

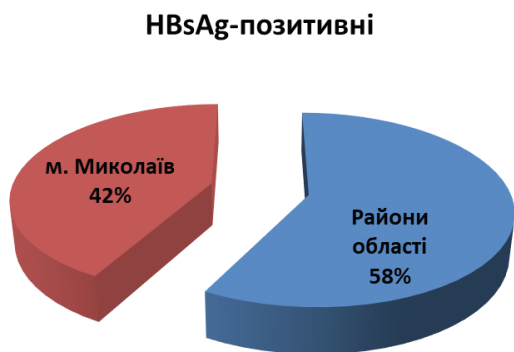


Рисунок 1. Співвідношення виявлення HBsAg-позитивних донорів в Миколаївській області та м. Миколаїв.

Встановлено, що частота виявлення HBsAg-позитивних донорів була на 16,0% більша в районах області, порівняно з м. Миколаїв.

Відсоткове співвідношення виявлених у донорів крові HBsAg в Миколаївській області та м. Миколаєві за період 2007- 2016 р. наведено в таблиці 3.

Виявлено, що регіональними особливостями розповсюдження HBsAg серед донорів крові, є часті виявлення носійства в районах області, порівняно з м. Миколаїв – 1,2% проти 0,8%. Причому, частішим HBsAg-носієм серед донорів крові виявлено в Березанському (1,6%), Березнігуватському (1,6%), Ново-Одеському (1,5%) та Новобутському районах (1,6%). Найвищий показник зареєстровано в Єланецькому районі – 2,2%, (табл. 3).

В м. Миколаїв відсоткове HBsAg-позитивних донорів було нижчим, ніж в районах. Найнижчі показники спостерігались у Веселинівському (0,5%), Вітовському (0,7%), Очаківському (0,8%), Снігурівському (0,7%) районах, а також у м. Южноукраїнськ (0,4%) (табл. 3).

Аналізуючи рівень виявлення HBsAg-позитивних донорів залежно від хронології спостереження, були отримані дані, наведені на рис. 2.

Таблиця 2.

Загальна кількість виявлених позитивних HBsAg серед донорів крові в м. Миколаєві та Миколаївській області за період 2007-2016 рр.

N	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Заг. к-ть
Всього по районах	189	155	184	167	145	97	102	111	132	118	1400
м. Миколаїв	106	143	123	112	99	70	74	72	131	88	1018
Всього виявлено	295	298	307	279	244	167	176	183	263	206	2418

**Відсоткове співвідношення виявлених у донорів крові HBsAg
в Миколаївській області та м. Миколаєві за період 2007- 2016 рр.**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Сер.
Арбузинський	2.4	0.9	1.4	0.8	1.5	0.7	0.2	0.2	1.2	0.9	1.0
Баштанський	1.1	1.6	1.4	0.8	1.5	1.2	0.8	0.3	0.8	1.0	1.0
Березанський	3.7	1.7	3.0	2.1	0.9	1.1	0.5	1.0	1.3	0.4	1.6
Березнігуватський	1.4	4.3	2.7	2.1	0.8	0.4	1.2	0.5	1.1	1.1	1.6
Братський	2.6	2.1	1.0	1.2	0.2	0.5	1.2	0.2	0.9	2.1	1.2
Веселинівський	1.5	0.2	0.4	0.9	0.6	0	0	0.7	0	0.8	0.5
Вознесенський	2.8	1.9	1.0	0.6	0.9	0.8	0.7	1.1	0.9	1.1	1.2
Врадіївський	1.2	0.6	2.2	2.9	0.2	0.5	0.5	1.6	1.8	1.2	1.3
Доманівський	1.0	1.1	0.9	2.5	1.8	0.6	0.4	0.9	0.9	0.6	1.1
Єланецький	3.2	2.6	2.5	1.0	2.1	0.8	1.8	2.7	3.1	2.6	2.2
Вітовський	1.4	0.7	0.7	0.8	0.7	0.5	0.7	0.4	0.6	0.5	0.7
Казанківський	0.7	1.8	1.7	0.9	2.6	0.7	1.0	0	1.4	0.5	1.1
Кривоозерський	0	1.1	1.1	1.6	1.0	0.4	0.7	0.4	0.8	1.5	0.9
Миколаївський	2.6	2.1	0.8	1.5	2.2	0.7	0.4	0.8	0.6	1.0	1.3
Ново-Одеський	2.9	2.0	1.6	1.8	1.3	0.8	0.7	1.4	1.8	0.4	1.5
Новобугський	5.7	1.2	2.1	1.1	1.2	1.1	1.0	0.3	1.3	0.9	1.6
Очаківський	1.0	1.0	0.9	1.5	0.4	0	0.2	0.9	1.3	0.6	0.8
Первомайський	0	2.2	1.2	1.1	0.7	1.2	0.9	1.6	0.4	0.7	1.0
Снігурівський	1.4	0.7	0.9	0.7	0.7	0.6	0.2	0.1	0.9	0.6	0.7
м. Первомайськ	0	3.1	1.5	1.8	1.5	1.3	1.7	1.5	0.9	1.0	1.4
м. Южноукраїнськ	1.5	0.6	0.4	0.4	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4
Всього по районах виявлено HBsAg-позитивних:	2.1	1.4	1.2	1.2	1.0	0.7	0.7	0.7	0.9	0.7	1.2
Донори ОСПК м. Миколаєва	1.3	1.3	1.0	0.9	0.7	0.5	0.5	0.5	0.9	0.6	0.8

Як бачимо, виявлення HBsAg було найбільшим у 2006 році (1,7%), вже у 2007 році зменшуючись до 1,3%, надалі по 1,1% в 2008 та 2009 роках. Найменші показники частоти виявлення HBsAg були за період 2011-2013 років – 0,6%.

Основну частку HBsAg-позитивних становили первинні донори – 98,0% (2371 чол.). Кадрові донори становили 2,0% (47 чол.) (рис. 3).

Гендерною особливістю HBsAg-позитивних донорів у Південному ре-

гіоні України – Миколаївській області за період 2007-2016 рр. було більш часте виявлення HBsAg серед обстежених чоловічої статі. Зокрема, співвідношення чоловіків та жінок становило 87,0% до 13,0% (рис. 4).

В абсолютному співвідношенні – 2111 HBsAg-позитивних чоловіків до 307 HBsAg-позитивних жінок.

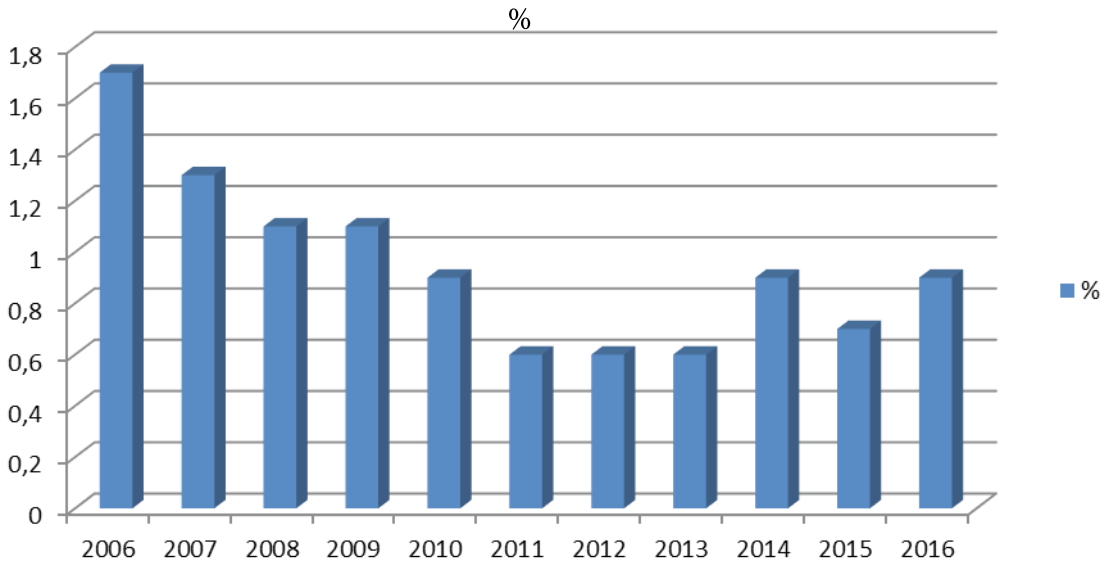


Рисунок 2. Частота виявлення HBsAg-позитивних донорів залежно від часу спостереження.



Рисунок 3. Співвідношення виявлення HBsAg-позитивних первинних та кадрових донорів в Миколаївській області та м. Миколаїв.

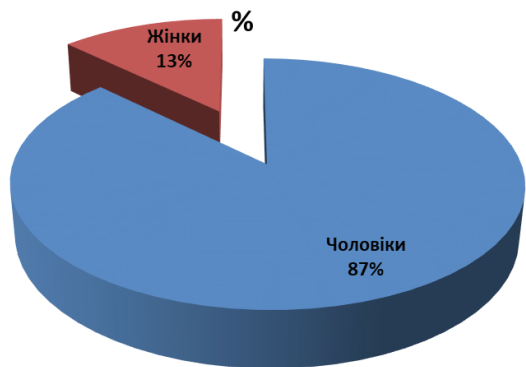


Рисунок 4. Гендерне співвідношення HBsAg-позитивних донорів.

Висновки. При оцінці розповсюдженості HBsAg серед донорів крові у Південному регіоні України – Миколаївській області за період 2007-2016 рр. було встановлено, що:

1. Кількість донорів в Південному регіоні за період 2007-2016 рр. зросла на 71,6%; основний приріст числа донорів був в м. Миколаєїв (95,1%), приріст в районах області становив 50,7%.

2. За абсолютною кількістю HBsAg-позитивних донорів за період 2007-2016 відмічено тенденцію до зменшення частоти виявлення HBsAg на 60,2 в районах та на 20,5% в м. Миколаїв; найменша кількість HBsAg-позитивних донорів зареєстрована в 2012 році, а загальне число HBsAg-позитивних донорів за період спостереження зменшилось на 43,2%.

3. При оцінці регіональних особливостей встановлено, що HBsAg-носійство серед донорів крові було частим в Березанському (1,6%), Березнігуватському (1,6%), Ново-Одеському (1,5%) та Новобугському районах (1,6%). Найвищий показник зареєстровано в Єланецькому районі – 2,2%.

4. Найнижчі показники HBsAg-позитивних донорів спостерігались у Веселинівському (0,5%), Вітовському (0,7%), Очаківському (0,8%), Снігурівському (0,7%) районах, а також у м. Южноукраїнськ (0,4%).

5. Виявлення HBsAg було найбільшим у 2006 році (1,7%), у 2007 ро-

ці зменшувалось до 1,3%, становило 1,1% в 2008 та 2009 роках. Найменші показники частоти виявлення HBsAg були за період 2011-2013 років – 0,6%.

6. Основну частку HBsAg-позитивних склали первинні донори – 98,0%, кадрові донори становили 2,0%.

7. Гендерною особливістю HBsAg-позитивних донорів в Південному регіоні України – Миколаївській області за період 2007-2016 рр. було частіше виявлення HBsAg серед обстежених чоловічої статі - співвідношення чоловіків та жінок становило 87,0% до 13,0%.

Література

1. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization. 2017; 204 p.
2. Гураль А. Л., Сергеева Т. А., Шагінян В. Р., Іваківська Н. В., Раєвська Г. Є., та ін. Серологічна діагностика гепатиту В. Практичний посібник. - К., 2004: 35 с.
3. Шагінян В.Р. Сучасні ставлення до діагностики вірусних гепатитів. Матеріали наради семінару з актуальних питань епідеміології, лаб. д-ки та проф.вір.інф.-Київ.-1997: 20.
4. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, et al. Detection of HIV and HCV infections among antibodynegative blood donors by nucleic acid amplification testing. N.Engl.Med.2004 Aug; 351 (8): 7608
5. Vermeulen M, Coleman C, Walker E, et al. Transmission of occult HBV infection by IDNAT screened blood. Vox Sang. 2014; 107 (Suppl. 1): 1467.
6. Enticott J.C., Kandane-Rathnayake R.K. Prevalence versus incidence. Transfusion. 2012; 52 (9): 1868-1870
7. Keitel S, van der Poel CL, Janssen MP, Behr-Gross M.-E. The Collection, Testing and Use of Blood and Blood Components in Europe. 2007; 57 p.
8. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen Harry LA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2017; Vol. 67: 370-398.

= НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ =

СТРАТЕГІЯ І ТАКТИКА ПРОФІЛАКТИКИ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ

О.М. Радченко

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

Зв'язок з автором: Радченко Олена Мирославівна, д.мед.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; тел. +30679396439; e-mail: olradchenko@gmail.com

У статті розглядається профілактика уражень печінки. Особливістю сучасного популяційного здоров'я є погіршення стану печінки, що пов'язано з екзогенними та ендогенними факторами. Ураження печінки розвиваються стадійно: стеатоз-гепатит-цироз/гепатоцелюлярна карцинома, клінічні, лабораторні та інструментальні прояви часто неспецифічні, що зумовлює гіподіагностику. Особливої уваги профілактика уражень печінки потребує у хворих кардіологічного профілю, які повинні приймати низку медикаментозних препаратів пожиттєво. Етапи профілактики уражень печінки: I – оцінка індивідуального сукупного ризику уражень печінки; II – визначення ключових індивідуальних цілей профілактики уражень печінки; III – індивідуальний відбір немедикаментозних і фармакологічних методів лікування та планування заходів для зниження ризику уражень печінки; IV – моніторинг стану печінки та ефективності лікування, корекція профілактичних методів. Кожен етап здійснюється за трьома напрямками: вірусне/автоімунне, алкогольне, медикаментозне/токсичне ураження печінки. Профілактика уражень печінки має стати складовою кардіоваскулярної профілактики.

Ключові слова: ураження печінки, профілактика уражень печінки, етапи профілактики, напрямки профілактики

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРОФИЛАКТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Е.М. Радченко

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

В статье рассматривается профилактика заболеваний печени. Особенностью современного популяционного здоровья является ухудшение состояния печени, что связано с экзогенными и эндогенными факторами. Поражения печени развиваются стадийно: стеатоз-гепатит-цирроз/гепатоцеллюлярная карцинома; их клинические, лабораторные и инструментальные признаки часто

неспецифічні, що обуславлює гіподіагностику. Особеного уваги профілактика захворювань печінки вимагає у хворих кардіологічного профілю, які повинні приймати ряд препаратів пожиттєво. Етапи профілактики уражень печінки: I – оцінка індивідуального сукупного ризику уражень печінки; II – визначення ключових індивідуальних цілей профілактики захворювань печінки; III – індивідуальний вибір немедикаментозних і фармакологічних методів лікування і планування заходів по зменшенню ймовірності ураження печінки; IV – моніторинг стану печінки і ефективності лікування, корекція профілактичних методів. Кожен етап здійснюється по трьох напрямках: вірусне/автоімунне, алкогольне, медикаментозне/токсичне ураження печінки. Профілактика уражень печінки повинна стати складовою частиною кардіоваскулярної профілактики.

Ключові слова: ураження печінки, профілактика уражень печінки, етапи профілактики, напрямки профілактики

STRATEGY AND TACTICS OF LIVER DISORDERS PREVENTION

O.M. Radchenko

Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine

Health of the modern population is characterized by the deterioration of liver condition associated with various exogenous and endogenous factors. Liver damage develops in stages: steatosis – hepatitis – cirrhosis/hepatocellular carcinoma. Clinical, laboratory and instrumental manifestations of liver damage are often nonspecific, which results in hypodiagnosis. Particular attention should be paid to the prevention of liver damage in patients with cardiologic diseases, who have to take a lot of medications lifelong. Stages of liver damage prevention include the following: I – assessment of individual overall risk of liver damage; II – setting key goals of liver damage prevention; III – individual choice of non-pharmacological and pharmacological methods of treatment, planning of risk-lowering measures; IV – monitoring of liver condition and treatment effectiveness, correction of prevention strategy. Each stage must include three directions: viral/autoimmune, alcohol, drug/toxic liver damage. Liver damage prevention must become the obligatory component of cardiovascular prevention.

Key words: liver damage, liver damage prevention, prevention stages, directions of preventive measures.

Відомо, що печінка значною мірою зумовлює перебіг практично усіх хвороб, передусім таких як серцево-судинні, цукровий діабет, ожиріння.

Незважаючи на впровадження рекомендацій з кардіоваскулярної профілактики [1], не досягнуто проривів у популяційному попередженні хвороб

серця та судин, що може бути зумовлено неврахуванням стану печінки, яка впливає на метаболізм медикаментів. На нашу думку, профілактика уражень печінки, яка здійснює тисячі ферментативних реакцій і має біля 500 метаболічних функцій та екзокринну активність [2], має стати невідкладною складовою профілактики хвороб серця та судин, цукрового діабету, ожиріння, тощо. Для сучасного популяційного здоров'я притаманне погіршення функціонального стану печінки, що пов'язано з екзогенними (токсичні продукти харчування, алкоголь, гепатотоксичні лікарські засоби, хімічні речовини у побуті та на виробництві, безпосередній вплив інфекційних агентів, передусім гепатотропних вірусів) та ендогенними (хвороби усіх систем, ожиріння) факторами. Хвороби печінки, виступаючи коморбідним фоном, змінюють метаболізм медикаментів та подеколи обмежують можливості медикаментозного лікування. Патогенетично неспецифічні ураження печінки можна зобразити у вигляді ланцюга: стеатоз/гепатоз → гепатит → цироз печінки/гепатоцелюлярна карцинома, причому, існують ще ланки одночасного існування стеатозу з гепатитом, гепатиту з цирозом,

гепатиту чи цирозу з гепатоцелюлярною карциномою, що значно ускладнює діагностику та лікування [3, 4].

Профілактику уражень печінки аналогічно кардіоваскулярній профілактиці стратегічно можна умовно поділити на 4 послідовні етапи (табл. 1).

I етап: оцінка індивідуального сукупного ризику уражень печінки - полягає у своєчасному виявленні осіб з високим ризиком ураження печінки для планування та здійснення індивідуальних профілактичних заходів. Забезпечується ретельним збором анамнезу та повним клініко-лабораторним визначенням стану печінки. Індивідуальний сукупний ризик уражень печінки має проводитись за трьома основними напрямками (табл. 2, модифіковано за [2]).

Першим напрямком оцінки індивідуального сукупного ризику уражень печінки є виявлення ймовірності вірусного ураження, підозра на що зумовлює потребу повного клінічного (оскільки ураження печінки часто супроводжуються позапечінковими проявами), лабораторно-інструментального, вірусологічного чи імунологічного обстеження [5]. Уваги потребує діагностика наявності та стадії фіброзу (фібротест, фібро-

Таблиця 1.

Етапи гепатопротекції та профілактики уражень печінки

I етап	Оцінка індивідуального сукупного ризику уражень печінки
II етап	Визначення ключових індивідуальних цілей профілактики уражень печінки
III етап	Індивідуальний відбір немедикаментозних і фармакологічних методів лікування та планування заходів для зниження ризику уражень печінки
IV етап	Моніторинг стану печінки та ефективності лікування, корекція профілактичних методів

Обов'язкові напрямки оцінки індивідуального ризику уражень печінки

НАПРЯМОК 1
<p>Аналіз можливості інфікування вірусами гепатитів, для чого треба отримати відповідь на питання:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тривалість хвороби печінки (для хронічного гепатиту більше 6 міс.); • початок і перебіг діагностованої хвороби печінки; • професія пацієнта (для вірусних гепатитів – стоматологи, хірурги, акушери, травматологи, реаніматологи, медичний персонал відділень ендоскопії, працівники відділень, в яких лікуються пацієнти з гепатитами та цирозами печінки, лабораторій; медичний персонал станцій переливання крові; військові, працівники поліції або рятувальних служб, які можуть контактувати з пораненими; для токсичних гепатитів – працівники хімічної промисловості); • перенесені оперативні втручання та їх дати, інвазивні стоматологічні маніпуляції (екстракції, протезування, імпланти тощо); • гемотрансфузії в минулому та введення ліків парентерально; • гомосексуальні контакти чоловіків; • прийом ін'єкційних наркотиків; • фонові хвороби та особливо - гемофілія та хронічна ниркова недостатність з гемодіалізом; • наявність у родині хворого на гепатит (дружина, чоловік). <p>Позитивні відповіді дають можливість запідозрити хронічний інфекційний гепатит.</p>
НАПРЯМОК 2
<p>Стосується надуживання алкоголем. У наших пацієнтів складно визначити дозу алкоголю, та реальну частоту вживання алкоголю. Негативні результати тестового обстеження на алкогольне зловживання зовсім не виключають його наявності.</p>
НАПРЯМОК 3
<p>Визначити, які ліки (як часто, з якого приводу) приймає пацієнт; додатково для жінок – які контрацептиви і як довго, для спортсменів – андрогени, анаболічні гормони. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам високого кардіоваскулярного ризику, які тривалий час приймають препарати, точно визначити застосовані дози медикаментів.</p>

еластографія, метацетиновий дихальний тест тощо). УЗД-дослідження печінки повинно містити опис її структури (ехогенності), розмір по середньо-ключичній лінії (у гіперстеніків <12 см, в астеніків <14 см); косий розмір (від купола до найбільш віддаленої каудальної точки ≤13 см); оскільки гепатомегалія встановлюється за умов збільшення цього розміру >15 см [2]. Паралельно слід обстежувати стан підшлункової залози, жовчного міхура, нирок.

Другим напрямком оцінки індивідуального сукупного ризику уражень печінки є діагностика зловживання алкоголем. За результатами фізикального обстеження неможливо ні поставити діагноз алкогольного ураження печінки, ні відкинути його, нема також жодного лабораторного маркера, який би міг абсолютно точно вказати на алкогольний генез ураження печінки. Певне значення мають збільшення гамма-глутамілтранспептидази, активність трансаміназ, передусім АСТ, індекса

де Рітиса (>3,0); макроцитарна анемія внаслідок дефіциту фолієвої кислоти, підвищення циркулюючого IgA. Більш інформативним є визначення етанолу під час кожного візиту до лікаря, що не завжди можливо провести. У практиці сімейного лікаря для діагностики зловживання алкоголем слід використовувати метод анкетування – анкети CAGE чи AUDIT [6].

Третім напрямком оцінки індивідуального сукупного ризику уражень печінки є визначення ризику медикаментозного ураження печінки. За даними літератури, медикаментозні стеатози та гепатити можуть викликати більше 1000 препаратів [7, 8], що застосовуються тривало або у великих дозах (табл. 3), у тому числі, і кардіологічні засоби. Слід вважати, що у пацієнта,

який приймає понад 3 місяці інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту, блокатор рецептора ангіотензину II, сечогінний або антитромбоцитарний препарат, статин, **завжди є високий ризик** виникнення медикаментозного ураження печінки, який зростає у декілька разів при умові поєднання з вірусним, алкогольним чи токсично-виробничим ураженням та певними малими генетичними аномаліями.

II етап: визначення ключових індивідуальних цілей профілактики уражень печінки - аналогічно I етапу має проводитись за трьома напрямками. Перш за все, оцінюється ризик вірусного ураження печінки, проводиться повна їх діагностика для визначення потреби у противірусному лікуванні.

Таблиця 3.

Медикаментозні препарати, які викликають ушкодження печінки

Печінково-клітинний варіант (підвищений рівень аланін-амінотрансферази (АЛТ))		Змішаний варіант (підвищення лужної фосфатази та АЛТ)	Холестатичний варіант (підвищення лужної фосфатази та тимолової проби)
<ul style="list-style-type: none"> • Акарбоза • Ацетамінофен • Алопуринол • Аміодарон • Баклофен • Бупропіон • Вальпроєва кислота • Ізоніазид • Кетоконазол • Лізиноприл • Метотрексат • Нестероїдні протизапальні препарати 	<ul style="list-style-type: none"> • Омепразол • Пароксетин • Піразинамід • Ріфампіцин • Рисперідон • Сертралін • Статини • Тетрацикліни • Тразодон • Тривафлюксацин • Флуоксетин • Фітопрепарати 	<ul style="list-style-type: none"> • Амїтриптилін • Азатіопрін • Бактрим • Верапаміл • Еналаприл • Каптоприл • Кабамазепін • Кліндаміцин • Нітрофурані • Сульфонамідні препарати • Тразодон • Триметоприм • Флутамід • Фенобарбітал • Фенітоїн 	<ul style="list-style-type: none"> • Амоксицилін з клавулоновою кислотою • Анаболічні стероїди • Еритроміцин • Естрогени • Ірбесартан • Клопідогрель • Міртазапін • Пероральні контрацептиви • Тербінафін • Трициклічні антидепресанти • Фенотіазини • Хлорпромазин

Ключовою індивідуальною метою має стати імунізація. Імунізація проти вірусного гепатиту А рекомендована: мандрівникам, які готуються відвідати неблагополучні, відносно гепатиту А, регіони; медичним працівникам, які мають контакти з хворими на гепатит А. Вакцинація проти гепатиту В рекомендована особам підвищеного ризику інфікування: медичним працівникам; мандрівникам, які готуються відвідати регіони з високою захворюваністю на гепатит В; пацієнтам з хронічними хворобами, що часто отримують інвазивні медичні маніпуляції багаторазовими інструментами; пацієнтам, які готуються до трансплантації органів та тканин; особам, які знаходяться у сімейних контактах з хворими на гепатит В; статевим партнерам хворих на гепатит В; ін'єкційним наркоманам та їхнім статевим партнерам; особам з нетрадиційною сексуальною орієнтацією.

Доведено, що усвідомлення пацієнтом свого вірусного статусу та інформованість щодо ураження печінки та його наслідків уповільнює прогресування вірусних гепатитів В та, особливо, С, а рання діагностика інфі-

кування дає можливість своєчасного лікування.

Тактика сімейного лікаря щодо пацієнта з вірусним ураженням печінки наведена у табл. 4.

Другим напрямком визначення ключових індивідуальних цілей профілактики уражень печінки є обмеження вживання алкоголю та інших гепатотоксичних речовин. На нашу думку, профілактична робота сімейного лікаря щодо зменшення вживання алкоголю має проводитись в усіх без винятку дорослих осіб.

Третім напрямком визначення ключових індивідуальних цілей профілактики уражень печінки є перегляд усіх медикаментозних призначень, що особливо актуально для осіб старшого віку та з кардіологічною патологією. Гепатотоксичні препарати (табл.3) мають бути замінені засобами з нирковим способом виведення; дози ретельно вивірені, співставлені з функціональним станом печінки; при можливості, кількість медикаментів, які пацієнт приймає постійно, має бути зменшена, що також відноситься до препаратів для лікування самої печінки. Антидепресанти, снодійні, анти

Таблиця 4.

Тактика сімейного лікаря щодо пацієнта з вірусним ураженням печінки

- Проводити роз'яснювальну роботу щодо профілактики захворювання на вірусні гепатити серед громади; рекомендувати щеплення проти вірусних гепатитів А, В.
- Роз'яснювати пацієнтам суть первинної та вторинної профілактики.
- Оцінювати належність кожного пацієнта до груп ризику щодо вірусного гепатиту С.
- Кожного пацієнта розглядати як потенційно інфікованого вірусом гепатиту С (користуватися засобами індивідуального захисту при безпосередньому контакті з пацієнтом, біологічними тканинами чи рідинами, не допускати потрапляння біологічних тканин та/чи рідин в навколишнє середовище)

гістамінні, антиаритмічні засоби взагалі протипоказані, оскільки можуть викликати функціональну недостатність аж до розвитку печінкової коми.

III етап: індивідуальний відбір методів лікування та планування заходів для зниження ризику уражень печінки – має розпочинатись з **модифікації стилю життя**, що включає раціональну повноцінну дієту з вилученням продуктів та страв, які є навантажувальними на печінку (смажені, жирні, копчені), ліофільно висушені, консервовані або містять аміачну селітру, нітрати, хімічні ароматизатори, барвники, глютамінат натрію (фаст-фуд). Обов'язковим є зменшення маси тіла та регулярні фізичні вправи, відмова від будь-якого алкоголю, припинення паління. Однак цей шлях не приваблює ні лікарів, ні пацієнтів, бо вимагає ретельної тривалої роботи та зусиль. Пацієнтам з ймовірністю ураження печінки не рекомендовані фізіотерапевтичні й теплові процедури на ділянку печінки, бальнеологічні методи лікування, мінеральні води, лікувальне голодування, а також препарати з печінковими екстрактами.

Медикаментозне лікування уражень печінки є значною проблемою, адже біотрансформація більшості ліків відбувається у печінці. Медикаментозне протівірусне або підтримувальне протизапальне лікування гепатитів/цирозів є тривалим, проводиться в амбулаторно-поліклінічних умовах, у співпраці з інфекціоністом. Стаціонарне лікування показано при загостреннях хронічних гепатитів

та застосування інвазивних методик діагностики чи лікування. Гепатити нез'ясованої етіології з помірною або високою активністю, вперше виявлений автоімунний та його рецидив, автоімунний з високою активністю чи з ускладненнями, та гепатит, що погано піддається амбулаторному лікуванню [9], потребують гастроентерологічного стаціонару. Тактика сімейного лікаря щодо пацієнта з вірусним ураженням печінки наведена у табл. 5 [5].

Основою лікування хворих на хронічний вірусний гепатит є етіотропна протівірусна терапія для скорочення термінів реплікації та елімінації вірусу з метою попередження цирозу печінки. В Україні діє Стратегія №1 державної програми боротьби з вірусним гепатитом С до 2030 р., яка ставить мету знизити захворюваність на цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному з першочерговим лікуванням хворих на гепатит С із F3-F4 стадіями фіброзу за кошти держави протівірусними препаратами прямої дії (софосбувір, даклатасвір, ледіпасвір, рибавірин тощо), зареєстрованими в Україні.

Особливості лікування алкогольних стеатозів, гепатитів, цирозів: відмова від алкоголю; повноцінне харчування; обмеження застосування медикаментів, лікування інфекцій та ускладнень. Гепатопротектори та есенціальні фосфоліпіди використовують за умов відсутності холестазу; як антиоксиданти використовують препарати з рослин, що вміщують силімарин і фумарію [4], тіотріазолін.

Тактика лікування токсичних медикаментозних гепатитів ґрунтується на

Тактика сімейного лікаря щодо пацієнта з вірусним ураженням печінки

- Сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій спеціаліста (інфекціоніста).
- Інформувати пацієнта, що ефективність лікування залежить від дотримання призначень та факторів, що обтяжують лікування.
- Інформувати пацієнта про негативний вплив протівірусного лікування на розвиток плода. Рекомендувати протягом лікування та 6 місяців потому дотримуватися подвійної контрацепції – застосування чоловіками презервативів та оральних контрацептивів жінками.
- Пацієнтам, у яких виникли побічні реакції впродовж протівірусного лікування, надавати рекомендації відповідно до побічних реакцій.
- Під час лікування проводити моніторинг психічного статусу пацієнта, який до того мав психічні розлади; направляти до психіатра при наявності психічних розладів.
- Перед початком, під час та після лікування всіх пацієнтів потрібно обстежувати стосовно депресії.
- Роз'яснювати пацієнтам, що важливо продовження відвідування ЗОЗ з метою контролю їх стану здоров'я та корекції лікування.
- Проводити моніторинг стану пацієнтів з нирковою недостатністю під час протівірусного лікування.

негайній відміні ліків, що призвели до ураження печінки, а також усіх гепатотоксичних препаратів, призначенні дезінтоксикаційної терапії, урсодезоксихолевої кислоти, есенціальних фосфоліпідів, рослинних гепатопротекторів.

Лікування автоімунних гепатитів здійснюється під керівництвом вузького спеціаліста, лікарі сімейної медицини можуть призначати заходи з корекції способу життя та симптоматичне лікування [9]. Патогенетичною імуносупресивною терапією є глюкокортикостероїди, цитостатики. Вирішується питання трансплантації печінки, що для України поки що нереально.

IV етап: моніторинг стану печінки та ефективності лікування, ко-

рекція профілактичних методів – є найтривалішим етапом ведення пацієнта з гепатологічним ризиком. Слід оцінювати динаміку клінічних та лабораторно-інструментальних критеріїв ефективності лікування, контролювати можливі побічні ефекти фармакотерапії (особливо при умові застосування протівірусних препаратів), проводити корекцію доз лікарських засобів для лікування основної та коморбідної патології, здійснювати освіту пацієнта для підвищення його схильності до тривалої терапії, тощо (табл. 6).

Висновки.

1. Особливістю сучасного популяційного здоров'я є погіршення стану

Таблиця 6.

Тактика моніторингу стану печінки та ефективності лікування

- Сімейний лікар має сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій спеціаліста (інфекціоніста, нарколога, психіатра, імунолога, хірурга, тощо)
- Слід інформувати пацієнта, що ефективність проведеного лікування значною мірою залежить від дотримання призначень та виключення дії факторів, що обтяжують лікування (алкоголь, медикаменти, гепатотоксичні речовини).
- Інформувати пацієнта про негативний вплив протівірусного лікування на розвиток плода і рекомендувати впродовж протівірусного лікування та 6 місяців потому дотримуватися подвійної контрацепції – застосування чоловіками презервативів та оральних контрацептивів жінками.
- Пацієнтам, у яких виникли побічні реакції впродовж протівірусного лікування, надавати рекомендації, вирішувати питання доцільності консультацій інфекціоніста з приводу побічних ефектів.
- Під час лікування проводити моніторинг психічного статусу пацієнта, який до того мав психічні розлади; направляти до психіатра за умов наявності психічних розладів. Перед початком, під час та після лікування всіх пацієнтів з ураженнями печінки потрібно обстежувати стосовно діагностики депресії.
- Роз'яснювати пацієнтам, що важливо продовжувати відвідування закладів охорони здоров'я з метою контролю їх стану здоров'я та корекції лікування.
- Проводити моніторинг стану пацієнтів зі зменшенням швидкості клубочкової фільтрації та/або нирковою недостатністю під час протівірусного лікування.
- Роз'яснювати потребу, доцільність та частоту контролю за печінковими пробами (трансамінази, лужна фосфатаза, білірубін, гамма-глутамілтранспептидаза, загальний білок та його фракції, коагулограма, азот-вмістні сполуки, креатинін, сечовина)

печінки, що пов'язано з екзогенними та ендогенними факторами.

2. Ураження печінки розвивається стадійно: стеатоз-гепатит-цироз/гепатоцелюлярна карцинома. Клінічні, лабораторні та інструментальні прояви часто неспецифічні, що зумовлює гіподіагностику.

3. Етапи профілактики уражень печінки: I – оцінка індивідуального сукупного ризику уражень печінки; II – визначення ключових індивідуальних цілей профілактики уражень печінки; III – індивідуальний відбір немедикаментозних і фармакологічних методів лікування та планування за-

ходів для зниження ризику уражень печінки; IV – моніторинг стану печінки та ефективності лікування, корекція профілактичних методів.

4. Кожен етап здійснюється за трьома напрямками: вірусне/авто-

імунне, алкогольне, медикаментозне/токсичне ураження печінки.

Література

1. Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Кардіоваскулярна профілактика в практиці сімейного лікаря // Здоров'я України. – 2019. - №1-2.
2. Основи діагностики та лікування гепатитів і цирозів печінки/ Панчишин Ю.М., Радченко О.М., Макаренко Т.М., Комариця О.Й., Гук-Лешневська З.О.- Львів, 2010
3. Радченко О.М. Дискутабельні питання щодо стеатозу печінки та його ролі у виникненні та перебігу хвороб внутрішніх органів // Гепатологія. – 2011. - № 3. – С. 71 – 77
4. Радченко О.М. Проблеми діагностики та лікування цирозу печінки у практиці лікаря загальної практики-сімейної медицини // Здоров'я України. – 2016. - №8. – С. 54-55; №9. – С. 23; №20. – С. 62-63
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям. Вірусний гепатит С. Наказ Моз України від 2.4.2014 № 233.
6. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Болезни печени по Шиффу. – М.:ГэотарМедиы, 2011. – 477 с.
7. Бабак О.Я. Современные представления о лекарственно-индуцированном поражении печени // Здоров'я України. – 2007. - № 20 (додатк.). – С. 34 – 36
8. Гепатотоксичність ліків /Грицько Р.Ю., Задорожний А.М., Герасун О.Б. та ін. // Гепатологія. – 2014. - № 2. – С. 17-28.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям. Автоімунний гепатит. Наказ Моз України від 6.11.2014 № 826.