

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

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY  
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

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

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ  
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

# ГЕПАТОЛОГІЯ GERATOLOGIA

№ 3 (41), 2018

*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 – 2018  
Lviv – 2018

## НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)

Ж.І. Возіанова (Київ)

О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар, Львів)

О.А. Голубовська (Київ)

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 № І3915-2888Р

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

### Засновник і видавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

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

### Адреса редакції:


Кафедра інфекційних хвороб ЛНМУ імені Д. Галицького,

м. Львів, 79010, вул. Пекарська, 54.

тел./факс: (032) 276-92-20

e-mail: [hepatology@i.ua](mailto:hepatology@i.ua)

[www.hepatology.org.ua](http://www.hepatology.org.ua)

 [facebook.com/Gepatologia](https://facebook.com/Gepatologia)

### Друк:

ФОП С. А. Прокопович

e-mail: [machina\\_of\\_madness@yahoo.com](mailto:machina_of_madness@yahoo.com)

### Технічний редактор:

Тарас 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 № 14-ВР від 21.06.2018 р.)  
Здано на складання 25.06.2018.  
Підписано до друку 27.06.2018.  
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 (Vynnytsya)  
M.K. Mamedov (Baku, Azerbaijan Republic)  
Ye. V. Nikitin (Odessa)  
Ye.Ya. Sklyarov (Lviv)

## EDITORIAL COUNCIL

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

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

Founded in 2008.  
Quarterly edition.  
ISSN 2070-8904  
*Distribution of the journal at editorial office.*

## Certificate of state registration


Series KB № 13915-2888P  
*According to decree of Higher Attestation Commission of Ukraine from 13.07.2015 № 747 journal "Gepatologia" was included into the list of professional editions in Ukraine, where results of dissertation research for obtaining degrees of Doctor and Candidate in Medicine can be published.*

## Founders and editor:

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

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

## Address of editorial office:

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

## Print:

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

## Technical editor:

Taras Zaharkiv

Materials are published in Ukrainian and Russian languages.

Manuscript is reviewed.

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

Reprinting is allowed with compulsory reference to the journal.

# ЗМІСТ

## Актуальна проблема

О.А. Голубовская

**Международные усилия в преодолении эпидемии гепатита С и место Украины в глобальной стратегии ВОЗ по элиминации гепатитов в Европе. . . . . 6**

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

**Актуальні аспекти діагностики гепаторенального синдрому у хворих на цироз печінки . . . . . 13**

## Оригінальні дослідження

М.М. Кондро, Д.О. Воейкова, Л.І. Степанова, М.Я. Співак

**Вплив нанокристалічного діоксиду церію на ліпідний склад внутрішньої мембрани мітохондрій гепатоцитів у щурів з глутамат-індукованим стеатогепатозом . . . . . 22**

Л.В. Мороз, Е.М. Гусейнов, О.С. Андросова

**Ураження печінки при гострому бруцельозі . . . . . 30**

Ж.Б. Клименко, Т.Л. Мартинович, С.В. Федорченко, О.В. Ляшок, В.А. Резник, І.В. Соляник, В.І. Янченко

**Особливості гуморальної імунної відповіді до неструктурних вірусних протеїнів у хворих на хронічний гепатит С в залежності від генотипу вірусу, рівня віремії та противірусної терапії . . . . . 37**

Ж.Б. Клименко

**Нові реалії антифіброзної терапії у хворих на хронічний гепатит С . . . . . 46**

# CONTENTS

## Reviews and lectures

O.A. Holubovska

**International efforts in overcoming hepatitis C epidemic and the place of Ukraine in the global strategy of who in eliminating hepatitis in Europe . . . . . 6**

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

**The actual aspects of diagnostics of hepatorenal syndrome in patients with liver circle . . . . . 13**

## Original researches

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

**The influence of ceriumdioxidenanoparticlesonlipidecompositionofinnermitochondrialmembranehepatocytesinratswithglutaminate-inducedsteatohepatosis . . . . . 22**

L.V. Moroz, E.M. Huseynov, O.S. Androsova

**Liver damage in patients with acute brucellosis . . . . . 30**

Z. Klymenko, T. Martynovych, S. Fedorchenko, O. Lyashok, V. Rezyk, I. Solianyik, V. Yanchenko

**Features of the humoral immune response to non-structural viral proteins in patients with chronic hepatitis C depending on virus genotype, viremia level and antiviral therapy . . . . . 37**

Z. Klymenko

**New realities of antifibrotic therapy in patients with chronic hepatic C . . . . . 46**

# АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ УСИЛИЯ В ПРЕОДОЛЕНИИ ЭПИДЕМИИ ГЕПАТИТА С И МЕСТО УКРАИНЫ В ГЛОБАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ВОЗ ПО ЭЛИМИНАЦИИ ГЕПАТИТОВ В ЕВРОПЕ

О.А. Голубовская

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Связь с автором:** Голубовская Ольга Анатольевна, проф., д. мед. н., заведующая кафедрой инфекционных болезней национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; тел. +380674403055; e-mail: ogolubovska@gmail.com.

В статье изложены основные этапы подготовки и дальнейшей реализации Глобальной стратегии сектора здравоохранения по вирусным гепатитам на 2016-2020 гг., основная цель которой – элиминация вирусного гепатита (в т.ч. и гепатита С) в Европейском регионе как важной проблемы общественного здравоохранения к 2030 году. Украина одна из немногих стран, где благодаря скоординированным действиям профессиональной среды, министерством здравоохранения и негосударственными структурами была реализована Государственная целевая программа профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов до 2016 года, что значительно расширила доступ к высокоэффективному лечению. Усилия Украины в противодействии эпидемии вирусных гепатитов были признаны международным сообществом.

В Украине, к сожалению, после многих лет прогресса в вопросах, связанных с вирусными гепатитами, на фоне нескоординированной реформаторской деятельности со стороны МЗ Украины, отстранения специалистов от решения профессиональных вопросов наступил период негативных управленческих решений, которые не только снижают качество оказания медицинской помощи больным с гемоконтактными гепатитами, но и негативно влияют на международный имидж нашей страны.

**Ключевые слова:** Глобальная стратегия, элиминация вирусного гепатита

## МІЖНАРОДНІ ЗУСИЛЛЯ В ПОДОЛАННІ ЕПІДЕМІЇ ГЕПАТИТУ С ТА МІСЦЕ УКРАЇНИ У ГЛОБАЛЬНІЙ СТРАТЕГІЇ ВООЗ ПО ЕЛІМІНАЦІЇ ГЕПАТИТІВ У ЄВРОПІ

О.А. Голубовська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

У статті викладені основні етапи підготовки і подальшої реалізації Глобальної стратегії сектора охорони здоров'я по вірусних гепатитах на 2016-2020 рр.,

основною метою якої є – елімінація вірусного гепатиту (у т.ч. і гепатиту С) в Європейському регіоні, як важливої проблеми суспільної охорони здоров'я до 2030 року. Україна одна з небагатьох країн, де завдяки скоординованим діям професійного середовища, міністерства охорони здоров'я і недержавних структур була реалізована Державна цільова програма профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів до 2016 року, що значно розширила доступ до високоефективного лікування. Зусилля України у протидії епідемії вірусних гепатитів були визнані міжнародним співтовариством.

В Україні, нажаль, після багатьох років прогресу в питаннях, пов'язаних з вірусними гепатитами, на тлі нескоординованої реформаторської діяльності з боку МОЗ України, відсторонення фахівців від рішення професійних питань настав період негативних управлінських рішень, які не тільки знижують якість надання медичної допомоги хворим з гемоконтактними гепатитами, а й негативно впливають на міжнародний імідж нашої країни.

**Ключові слова:** Глобальна стратегія, елімінація вірусного гепатиту.

## INTERNATIONAL EFFORTS IN OVERCOMING HEPATITIS C EPIDEMIC AND THE PLACE OF UKRAINE IN THE GLOBAL STRATEGY OF WHO IN ELIMINATING HEPATITIS IN EUROPE

O.A. Holubovska

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

The article outlines the main stages of preparation and further implementation of the Global strategy of health sector for viral hepatitis for 2016-2020 years, the main goal of which is elimination of viral hepatitis (including hepatitis C) in the European region as an important public health problem till 2030 year.

Ukraine is one of few countries where due to the coordinated actions of the professional environment, the Ministry of Health and non-state structures, the State Target Program for the Prevention, Diagnosis and Treatment of viral hepatitis was implemented until 2016, which significantly increased access to highly effective treatment. Efforts of Ukraine in counteracting the epidemic of viral hepatitis were accepted by the international community.

Unfortunately, after many years of progress in issues related to viral hepatitis in Ukraine, due to uncoordinated reform efforts of the Ministry of Health of Ukraine, banning professionals from the solutions of professional issues, there occurred a period of negative managerial decisions that not only reduce the quality of medical care for patients with bloodborne hepatitis, but also negatively affect an international image of our country.

**Key words:** global strategy, elimination of viral hepatitis.

Согласно глобальным оценкам, в 2015 году распространение ВГС-инфекции в общей популяции в мире составило 3,5%. Наиболее высокие показатели распространенности наблюдаются в Африке (6,1%) и Восточно-Тихоокеанском регионе ВОЗ (6,2%). Предполагается, что женщины репродуктивного возраста составляют 25,3% мировой популяции и 65 миллионов из них способны к вертикальной передаче ВГС-инфекции своему потомству [1, 2].

Сегодня вирус гепатита С (ВГС) относят к самым смертоносным возбудителям – практически все инфицированные пациенты погибают от терминальных заболеваний печени, вызванных этим вирусом (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома), в сроки от 15 до 25 лет от момента инфицирования в зависимости от образа жизни, коморбидных состояний и сопутствующей различной патологии. Кроме того, у некоторых больных ВГС индуцирует поражение отдельных органов и систем, вызывая различные состояния – от высыпаний на коже, опухолей до терминальной почечной недостаточности, что резко снижает качество жизни и может явиться непосредственной причиной смерти больных. Все это, наряду с высокой распространенностью болезни в разных странах, заставило мировое сообщество искать механизмы преодоления пандемии гепатита С во всем мире.

Долгое время проблемы вирусных гепатитов в разных странах решались по-разному или не решались вообще. Благодаря активной деятельности общественных организаций, в частности,

World Hepatitis Alliance (глава – Чарльз Гор), в 2010 году на 63 Всемирной ассамблее здравоохранения в Женеве (17 – 21 мая) была принята первая Резолюция WHA63.18 по вирусным гепатитам 193 странами – членами ВОЗ. Именно эта резолюция постановила проводить 28 июля, либо в другой день или дни по решению отдельных государств-членов – Всемирный день борьбы против гепатита в целях обеспечения возможности для просветительской работы и большего осознания значения вирусного гепатита как глобальной проблемы общественного здравоохранения. В последующем эта резолюция имела большое международное значение и стала толчком для разработки и утверждения Государственной целевой программы профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов на период 2013-2016 гг. в Украине (далее – Государственная программа) [1].

В Украине особую роль в создании Государственной программы борьбы с вирусными гепатитами сыграла общественная пациентская организация «Остановим гепатит». При их непосредственном активном участии совместно с МЗ Украины уже 9 марта 2011 года Кабинет Министров нашей страны одобрил Концепцию будущей Государственной программы. Активное участие в решении вопросов, связанных с гемоконтактными гепатитами, принимал и Альянс Общественного здоровья. Таким образом, Украина в глазах международного сообщества стала одной из немногих стран, где позитивные сдвиги в преодолении бремени гепатитов осуще-



ствились благодаря тесному сотрудничеству между профессиональной средой, министерством здравоохранения и негосударственными структурами – тот наиболее эффективный механизм решения глобальных проблем, который рекомендуется ВОЗ и который по разным причинам трудно осуществить в разных странах.

Наконец, после второй ключевой резолюции ВОЗ по вирусным гепатитам WHA67.6 от 24 мая 2014 года на 67 Сессии ВОЗ, была разработана Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016-2020 гг., основной целью которой есть – элиминация вирусного гепатита (в т.ч. и гепатита С) в Европейском регионе как важной проблемы общественного здравоохранения к 2030 году. Такая амбициозная и вполне осуществимая цель стала возможной благодаря внедрению в широко-масштабную клиническую практику препаратов прямого действия (ППД) для лечения гепатита С, которые значительно улучшают показатели излеченности от этого заболевания [1].

Наконец, в сентябре 2016 года был опубликован План действий сектора здравоохранения по борьбе с вирусными гепатитами в Европейском регионе ВОЗ [1].

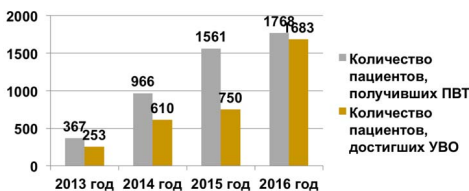
Возвращаясь к нашей Государственной программе стоит отметить, что ее роль в понимании и преодолении бремени гемоконтактных гепатитов в нашей стране трудно переоценить. В ее рамках были созданы постоянно обновляющиеся современные протоколы диагностики и лечения ге-

патитов, основанные на лучших международных практиках. Путем переговоров с крупными фармакологическими компаниями удалось снизить цены на оригинальные инновационные препараты для лечения гепатита С не только в рамках государственных закупок, но и для аптечной сети. Это, несомненно, увеличило доступ к лечению больных. Проведены массовые мероприятия, направленные на обучение врачей всех уровней оказания медицинской помощи по вирусным гепатитам, а также повышение информированности общества в целом об этой проблеме. Несмотря на то, что Государственная программа закончилась в 2016 году, в Украине продолжается закупка препаратов для лечения вирусных гепатитов В и С как за счет центрального, так и за счет местных бюджетов.

С 2014 года в Украине для лечения гепатита С в рамках Программы была доступна только терапия пегилированными интерферонами и рибавирином. С 2015 года, после регистрации в стране софосбувира, доступными стали интерферонсодержащие схемы с включением этого препарата; с 2016 года, после регистрации комбинаций омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром и софосбувира/ледипасвира стали доступными и эти безинтерфероновые схемы. Поскольку указанные оригинальные препараты являются беспрецедентно дорогими, закупка их стала возможной только по причине предоставления компаниями-производителями специальной цены – софосбувир 250 долларов за упаковку, комбинация софосбувир/

ледипасвир – 300 долларов, за 12-недельный курс лечения омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром с дасабувиром – чуть более 3000 долларов. Закупка других зарегистрированных ППД (боцепревира, телапревира, симепревира) не осуществлялась в связи с чрезвычайно высокой ценой и отсутствием желания со стороны производителя к снижению цен. Кроме того, компания Гилеад предоставила специальную цену не только для закупок в рамках Программы своих инновационных препаратов, но и для розницы – 325 долларов за упаковку и софосбувир/ледипасвир – 465 долларов за упаковку. Комбинация омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром для аптечной сети недоступна. Таким образом, доступ к лечению наших пациентов заметно расширился. Благодаря внедрению инновационных препаратов для лечения гепатита С удалось не только пролечить гораздо большее количество пациентов, но и добиться излечения у подавляющего большинства больных [1] (рис.1).

**Количество больных ХГС, пролеченных в рамках Государственной программы за период 2013-2016 гг. (n=4662)**



2013-2015 годы (пегИФН+РВБ), частота УВО составила 68,9%, 63,1% и 48,0% соответственно

2016 год (СОФ+пегИФН +РВБ), частота УВО составила 95,2%

Рисунок 1. Количество больных ХГС, пролеченных в рамках Государственной программы за период 2013-2016 гг. (n=4662)

Кроме того, Альянс Общественного здоровья обеспечил лечением 1500 больных с коинфекцией ВИЧ/ХГС и уязвимых групп. Также более 2000 пациентов получили терапию в рамках Национальной академии медицинских наук [1].

Таким образом, доступ к лечению вирусных гепатитов в Украине ежегодно расширяется. Усилия Украины в противодействии эпидемии вирусных гепатитов были признаны международным сообществом. Так, в 2016 году Украина была единственной страной бывшего СССР (не считая стран Балтии), которая участвовала в первом Европейском саммите, посвященном элиминации гепатита С в Европе, который проходил в Брюсселе. В отчетах и пресс-релизах ВОЗ отмечено, что «благодаря ряду механизмов обеспечения доступа к лечению, в ряде стран с низким и средним уровнем доходов (включая Аргентину, Бразилию, Египет, Грузию, Индонезию, Марокко, Нигерию, Пакистан, Филиппины, Румынию, Руанду, Таиланд и Украину), отмечаются первые успехи в выполнении задачи по обеспечению, нуждающихся в лечении пациентов, необходимыми лекарственными средствами. К числу таких механизмов относятся: создание условий для конкуренции со стороны производителей препаратов-генериков посредством лицензионных соглашений, местное производство и переговоры о ценах» [1, 3]. Результаты и проблемы, связанные с вирусными гепатитами в Украине были доложены на Всемирном саммите, который проходил в Бразилии в но-

ябре 2017 года. В этом саммите участвовали эксперты ВОЗ, крупнейшие пациентские и адвокационные организации (World Hepatitis Alliance, European Liver Patients Association и др.), специалисты. Важными политическими ключевыми сообщениями этого саммита были следующие положения:

- финансирование не должно становиться препятствием для элиминации (по оценкам ВОЗ, ответ на гепатит будет стоить около 6 млрд. USD в год для всех стран с низким и средним уровнем дохода);
- долгосрочное финансирование неотъемлемо связано с политикой.

Закончился трехдневный саммит выпуском «Сан-Паульской декларации по вирусным гепатитам». В декларации говорится об использовании широкого и скоординированного подхода для поддержки основных мероприятий, изложенных в Глобальной стратегии ВОЗ по борьбе с гепатитом [4].

**В ответ World Hepatitis Alliance и его 252 организации подписали эту декларацию, требуя от правительств такого же приоритета проблеме вирусных гепатитов, как и ВИЧ/СПИД, малярии и туберкулеза, проведения борьбы со стигмой и дискриминацией.**

В Украине, к сожалению, после многих лет прогресса в вопросах, связанных с вирусными гепатитами, на фоне нескоординированной реформаторской деятельности со стороны МЗ Украины, отстранения специалистов от решения профессиональных

вопросов, наступил период негативных управленческих решений, которые не только снижают качество оказания медицинской помощи больным с гемоконтактными гепатитами, но и негативно влияют на международный имидж нашей страны. Так, с января этого года у нас в стране начал действовать так называемый перечень лекарственных средств, согласно которому страна может проводить закупки препаратов как за деньги центрального, так и местных бюджетов. В этот перечень не вошла ни одна зарегистрированная у нас в стране безинтерфероновая схема лечения, а имеются только препараты интерферонов и софосбувир [5]. Таким образом, сейчас регионы ограничены в доступе к инновационным схемам лечения больных с гепатитом С, что противоречит не только Глобальной стратегии элиминации гепатитов, законам Украины, но и здравому смыслу. Кроме того, с момента закупок препаратов международными институциями лекарственные средства не только поступают в регионы с явным опозданием, но и часто с заканчивающимся сроком годности.

Тем не менее, мы очень надеемся, что указанные трудности носят временный характер и вопросы, связанные с преодолением эпидемии гепатита С в нашей стране будут постепенно решаться, прежде всего, благодаря наличию Глобальной стратегии ВОЗ элиминации гепатитов в Европе, поскольку все страны-члены этой организации обязаны выполнять ее положения.

### **Литература**

1. Голубовская О.А. Украина на пути элиминации вирусных гепатитов в Европе: достижения и перспективы // Клиническая инфектология и паразитология. – 2017. – том 6, №3. С.270-275.
2. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255898/WHO-HIV-2017.06-rus.pdf;jsessionid=61328B5AA3A64B10FC77A4844D119EEC?sequence=1>
3. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/hepatitis-c-medicines/ru/>
4. Available at: <http://www.worldhepatitissummit.org>
5. Available at: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF>

## АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

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

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

**Зв'язок з авторами:** Ворожбит Ольга Богданівна, к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; тел.: +380685001134; e-mail: vorozhbyt.o@gmail.com

Гепаторенальний синдром (ГРС) – це важка функціональна екстраренальна гостра ниркова недостатність (ГНН) у хворих із вираженою печінковою недостатністю та портальною гіпертензією, яка виникає у результаті гострого або хронічного захворювання печінки при умові виключення інших причин, які сприяють ураженню нирок (прийом нефротоксичних медикаментів, обструкція сечовивідних шляхів, хронічні хвороби нирок тощо). У даній статті представлені результати дослідження особливостей клінічного перебігу ГРС у 91 хворого на цироз печінки (ЦП) різної етіології, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні (ЛОІКЛ) у 2008–2017 рр. Згідно отриманих даних серед хворих на ГРС переважали чоловіки (70,8%) старші 38 років. Гепаторенальний синдром найчастіше ускладнював ЦП, спричинений вірусом гепатиту С. Найтяжчий перебіг ГРС спостерігали у хворих на ЦП мікст-етіології (ХГС+токсико-аліментарний). Летальність у перші три місяці з моменту розвитку ГРС становила 87,5%.

**Ключові слова:** гепаторенальний синдром, цироз печінки, асцит.

## АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

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

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

Гепаторенальный синдром (ГРС) – это тяжелая функциональная экстраренальная острая почечная недостаточность (ОПН) у больных с выраженной печеночной недостаточностью и портальной гипертензией, которая возникает в результате острого или хронического заболевания печени при исключении других причин, способствующих поражению почек (прием нефротоксических медикаментов, обструкция мочевыводящих путей,

хронические болезни почек и т.п.). В данной статье представлены результаты исследования особенностей клинического течения ГРС среди 91 больных с ЦП различной этиологии, находившихся на стационарном лечении во Львовской областной инфекционной клинической больнице (ЛОИКЛ) в 2008-2017 гг. Согласно с полученными данными среди больных с ГРС преобладали мужчины (70,8%) старше 38 лет. Гепаторенальный синдром чаще всего усложнял ЦП, вызванный вирусом гепатита С. Наиболее тяжелое течение ГРС наблюдали у больных ЦП микст-этиологии (ХГС + токсико-алиментарный). Летальность в первые три месяца с момента развития ГРС составляла 87,5%.

**Ключевые слова:** гепаторенальный синдром, цирроз печени, асцит.

### THE ACTUAL ASPECTS OF DIAGNOSTICS OF HEPATORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH LIVER CIRCLE

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

Lviv National Medical University by Danylo Galytsky, Lviv, Ukraine

Hepatorenal syndrome (GRS) is a severe functional renal acute failure in patients with marked hepatic insufficiency and portal hypertension occurring as a result of acute or chronic liver disease, with the exclusion of other causes that contribute to kidney damage (administration of nephrotoxic drugs, obstruction of the urinary tract, chronic kidney disease, etc.). This article presents the investigations results of clinical features of the GRS of 91 patients with various etiologies who were treated at an inpatient treatment in Lviv Regional Infectious Diseases Clinical Hospital in 2008-2017. According to the data, men (70,8%) over 38 years old prevalaited. In the etiological structure of GRS, Liver Cirrhosis caused by the hepatitis C virus was the most complicated. The most severe GRS was observed in patients with a mixed etiology (CHC + toxic-alimentary) LC. Mortality in the first three months since the onset of GRS was 87,5%.

**Key words:** hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, ascites, acute kidney failure.

**Актуальність.** Гепаторенальний синдром (ГРС) – це важка функціональна екстрауренальна гостра ниркова недостатність (ГНН) у хворих із вираженою печінковою недостатністю та портальною гіпертензією, яка виникає у результаті гострого або хронічного захворювання печінки за умови виключення інших причин, які сприяють ураженню нирок (прийом нефротоксичних

медикаментів, обструкція сечовивідних шляхів, хронічні хвороби нирок тощо). Важливою особливістю ГРС є відсутність морфологічних змін паренхіми нирок [1, 2]. Найчастіше ГРС ускладнює цирроз печінки (ЦП), що супроводжується асцитом, відносно часто виникає при тяжкому перебігу гострих гепатитів, оперативному лікуванні печінки та жовчовивідних шляхів, механічній

жовтяниці, а також при пухлинах печінки. Може виникати при зменшенні об'єму циркулюючої крові у результаті передозування діуретиків, тривалої діареї, нестримного блювання; видалення великого об'єму рідини під час парацетезу без проведення замісної терапії розчином альбуміну; у випадках застосування нестероїдних протизапальних засобів; при крововтраті (кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу та/або прямої кишки); приєднанні іншої гострої інфекційної хвороби, алкогольному ексцесі. До генетичних аспектів, пов'язаних із ризиком виникнення ГРС, відносять дитячий аутосомно-рецесивний полікістоз нирок, дефіцит  $\alpha$ -антитрипсину, хворобу Вільсона [3, 4].

В основі механізму розвитку ГРС лежить зниження нирково-клубочкового кровотоку і, відповідно, зниження швидкості клубочкової фільтрації, що виникає в результаті вазоконстрикції судин нирок при вазодилатації судин органів черевної порожнини і призводить до азотемії та підвищення рівня сироваткового креатиніну. У той же час морфологічні зміни паренхіми нирок, як правило, відсутні [5, 6, 7].

Отже, основними факторами, які можуть призводити до вказаних змін судинного тонуусу є: 1) гемодинамічні порушення; 2) системна вазодилатація; 3) активація механізмів вазоконстрикції капілярів клубочків нирок.

Розглянемо механізм розвитку цих порушень:

*Гемодинамічні порушення.* Нирки є важливим органом регуляції гемодинаміки. Частка системного кровотоку, що припадає на нирки, становить

близько 25%. У пацієнтів із ГРС виявляють наступні гемодинамічні порушення: збільшення серцевого викиду, зниження артеріального тиску, зміни системного судинного опору (знижується резистентність периферичних судин, підвищується резистентність ниркових судин).

*Системна вазодилатація.* Вазодилатація судин органів черевної порожнини у пацієнтів з ЦП і портальною гіпертензією зумовлена впливом різних факторів: судинний тонус знижується внаслідок підвищення вмісту вазодилаторів (NO, простагліну, глюкагону) і зменшення проникливості калієвих каналів. Глюкагон, вміст якого підвищений при ЦП, пригнічує чутливість мезентеріальних артеріол до катехоламінів і ангіотензину-II, що призводить до вазодилатації. На ранніх стадіях портальної гіпертензії вазодилатація судин органів черевної порожнини викликає зниження об'єму циркулюючої крові та активацію ендогенних вазоконстрикторних механізмів. У міру прогресування патологічного процесу в печінці (наприклад, при спонтанному бактеріальному перитоніті, вираженій печінковій недостатності) і при подальшому підвищенні кровотоку в судинах органів черевної порожнини, системний кровоток продовжує знижуватися. Ендогенні вазоконстрикторні механізми виснажуються, у результаті чого настає стійка і незворотна вазоконстрикція судин нирок.

*Вазоконстрикція судин нирок.* Основними механізмами вазоконстрикції є:

а) активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Артеріальна гіпотензія призводить до активації РААС, яка спостерігається у більшості пацієнтів із ЦП і асцитом. Ангіотензин-II викликає спазм артеріол клубочків. Тому при зниженні ниркового кровотоку, клубочкова фільтрація зберігається;

б) активація симпатичної нервової системи. При активації симпатичної нервової системи виникає вазоконстрикція аферентних артеріол, збільшується реабсорбція натрію, знижується клубочкова фільтрація;

в) підвищення вмісту вазопресину. Вазопресин призводить до вазоконстрикції мезентеріальних і ниркових судин;

г) простагландини. При ЦП синтез простагландинів підвищується вдру-ге у відповідь на посилення продукції вазоконстрикторів;

д) ендотелін-1. Ендотелін-1 є потужним нирковим вазоконстриктором. При ГРС його вміст підвищений;

е) аденозин. Підвищення вмісту аденозину виявляється у пацієнтів, у яких активована РААС. У цих випадках аденозин діє аналогічно ангіотензину II, викликаючи вазоконстрикцію судин нирок;

є) лейкотрієни. Лейкотрієн E4 впливає на судини нирок, аналогічно аденозину. Крім того, при ГРС зростає продукція лейкотрієнів C4 і D4 лейкоцитами, що призводить до зменшення обсягу мезангіальних клітин;

ж) тромбоксан A2. Виробляється у відповідь на ішемію нирок. Сприяє зменшенню обсягу мезангіальних клітин [ 8, 9].

Отже, аналізуючи наведені вище дані про патогенез, можна сказати, що при ГРС розвивається поліорганна патологія, яка характеризується гострим порушенням функцій важливих органів і систем (печінки, нирок, мозку, серцево-судинної системи). Проте найбільше значення у розвитку патологічного процесу відіграє порушення функції нирок.

Клінічна картина ГРС складається із симптомів ураження печінки (цироз, ускладнений асцитом) та симптомів ГНН. Ознаками ГРС є: прогресуюче підвищення креатиніну в сироватці крові, нормальний осад сечі, відсутність або мінімальна протеїнурія, дуже низький рівень екскреції натрію (концентрація натрію в сечі < 10 ммоль/л), олігурія. Розвивається, як правило, поступово, але, може бути спровокований гострими станами, такими як спонтанний бактеріальний перитоніт, шлунково-кишкова кровотеча з варикозно розширених вен. На жаль, специфічних клінічних симптомів ГРС не існує. До типових проявів ураження печінки у хворих на ГРС належать: виражена загальна слабкість, відсутність апетиту, нудота, блювання, спрага. При об'єктивному огляді виявляється жовтяниця шкірних покривів та слизових оболонок, асцит, наявність ознак печінкової енцефалопатії, артеріальної гіпотензії (систоличний АТ < 80 мм рт. ст.). Зміни в лабораторних показниках у вигляді гіпонатріємії та гіперкаліємії [10, 11, 12, 13].

Про порушення фільтраційної здатності нирок хворих із ГРС свідчать такі ознаки: олігоурія (добовий



діурез < 500 мл), гіперкреатиніємія (> 150 мкмоль/л). У хворих у термінальній стадії ГРС виявляють гіпонатріємію, гіпохлоремію, гіперкаліємію.

За результатами рекомендацій Міжнародного клубу з вивчення асцити (International Ascites Club) зроблені наступні критерії діагностики ГРС [14, 15]:

1. Хронічна патологія печінки з вираженою печінковою недостатністю і портальною гіпертензією, асцитом.

2. Низька клубочкова фільтрація: креатинін сироватки крові > 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл).

3. Відсутність надмірної втрати рідини, шоку, бактеріальної інфекції або недавнього використання нефротоксичних препаратів.

4. Відсутність стійкого покращення ниркової функції (зниження сироваткового креатиніну до 133 мкмоль/л і менше або зростання клубочкової фільтрації до 40 мл/хв і більше) через 2 дні після припинення діуретичної терапії. Рекомендоване введення альбуміну в дозі 1 г/кг маси тіла на добу (максимальна доза 100 г/д) і внутрішньовенне введення 1,5 літра рідини.

5. Відсутність мікрогематурії > 50 еритроцитів в полі зору, відсутність ультразвукових ознак обструктивної уропатії або ураження паренхіми нирок.

Слід наголосити, при оцінюванні результатів лабораторних досліджень у хворих на ГРС для попередження хибнонегативних діагнозів необхідно пам'ятати про наступні особливості:

1. Відсутність змін у загальному аналізі сечі.

2. У зв'язку зі зниженням синтезу сечовини в печінці при оцінці азотовидільної функції нирок необхідно орієнтуватися саме на рівень креатиніну, концентрація якого повинна бути підвищена (> 150 мкмоль/л). Проте у хворих в результаті зниження м'язової маси може бути знижений синтез креатиніну, його підвищення в сироватці крові може бути не дуже значним навіть при різкому падінні клубочкової фільтрації.

3. При ГРС завжди присутня гіпонатріємія. Якщо рівень креатиніну сироватки крові підвищений, а рівень натрію нормальний, то діагноз ГРС є сумнівний [16, 17].

4. При діагностиці ГРС і гострого каналіцевого некрозу слід враховувати, що осмолярність сечі та вміст у ній натрію не є надійними диференційно діагностичними ознаками [18].

5. Своєчасне проведення ультразвукової доплерографії дозволяє виключити грубу органічну патологію нирок і оцінити опір артерій нирок.

Як правило діагноз ГРС ставлять після виключення усіх інших причин поєданого ураження печінки та нирок, які потребують принципово відмінної терапії. В першу чергу диференційна діагностика ГРС проводиться з «псевдогепаторенальним синдромом», який виникає на тлі захворювань із поєднаним ураженням печінки та нирок: полікістоз печінки та нирок, гемохроматоз, цукровий діабет (неалкогольний стеатогепатит + діабетична нефропатія), гостра інтермітуюча порфірія, амілоїдоз, синдром Рея, хвороба Вільсона, саркоїдоз, сис-

темний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, лептоспіроз, малярія, вірусні гепатити, сепсис, шок, серцева недостатність, інтоксикації (мікотоксини, хром, свинець, метанол, сульфаміламіди, парацетамол, тетрацикліни, іпроніазид та інші) [19].

Важливо знати, що при ГРС досить часто бувають епізоди зворотної преренальної азотемії з метаболічним алкалозом, які можуть повторюватися впродовж декількох років через зниження об'єму крові при блюванні, діареї, поліурії тощо. Алкогольна хвороба печінки у 60–85% хворих з алкогольним ЦП зумовлює розвиток нефропатії внаслідок відкладання в мезангії ниркових клубочків IgA в поєднанні з C<sub>3</sub>-компонентом комплексу. І хоча це ускладнення, як правило, перебігає латентно, у чверті хворих відзначають у сечі зміни, типові для гломерулонефриту або нефротичного синдрому, в поодиноких випадках спостерігається масивна гематурія. Таким чином, ГРС діагностують, якщо всі інші причини ниркової недостатності виключені [20, 21].

При ЦП розрізняють два типи ГРС:

**1. Перший тип ГРС** (швидкопрогресуючий) – ниркова недостатність розвивається швидко (менше ніж за 2 тижні), характеризується швидким наростанням креатиніну (в 2 рази і більше, перевищуючи 2,5 мг/дл), клубочкова фільтрація зменшується на 50% від вихідної і досягає добового рівня < 20 мл/хв. Частіше зустрічається при ЦП алкогольної етіології, гострому алкогольному гепатиті, фультінантній печінковій недостатності.

**2. Другий тип ГРС** (характеризується меншою вираженістю важкості і поступовим наростанням ГРС впродовж декількох місяців) – відзначають повільне зниження СКФ і підвищення рівня сироваткового креатиніну від 1,5 до 2,5 мг/дл. Основним клінічним симптомом є рефрактерний асцит, проте не дивлячись на те, що другий тип ГРС розвивається повільніше, тривалість життя таких хворих не відрізняється від ГРС першого типу.

За даними літератури, ГРС виникає у 35–40% пацієнтів у термінальній стадії хвороб печінки і часто є причиною летального завершення [22].

*Мета дослідження* – вивчити особливості клінічного перебігу ГРС серед хворих на цироз печінки (ЦП), які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні (ЛОІКЛ) в 2008–2017 рр.

*Матеріали та методи.* За період спостереження на стаціонарному лікуванні у ЛОІКЛ знаходилися 91 хворих на ЦП різної етіології, ускладнений ГРС. Середній вік хворих становив 59,42±9,83, коливався від 34 до 78 років. Діагноз ГРС встановлювали за такими критеріями: наявність ЦП з асцитом, підвищення рівня креатиніну сироватки крові, відсутність симптомів шоку, даних про вживання в анамнезі нефротоксичних препаратів, хвороб нирок, які призводять до виникнення гематурії та протеїнурії, а також уражень паренхіми нирок при ультразвуковому дослідженні. Для з'ясування етіології ЦП визначали маркери вірусних гепатитів методом ІФА та ПЛР. Тяжкість ЦП оцінювали за шкалою Child-Pugh.

Результати дослідження та їх обговорення. Упродовж періоду спостережень серед госпіталізованих у ЛОЖКЛ хворих на ЦП, ускладнений ГРС переважали чоловіки – 67 (73,6%).

При аналізі кількості госпіталізованих хворих по роках прослідковується тенденція до зниження кількості госпіталізованих хворих на цироз печінки з ГРС (рис. 1). Це, на нашу думку, пов'язано із значним прогресом у лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С, що полягає як у покращенні діагностики (виявленні хворих на більш ранніх стадіях хвороби), так і в появі нових ефективніших схем терапії із застосуванням препаратів прямої противірусної дії і зменшенню протипоказів до лікування хворих на ЦП, що, дає можливість запобігти появі такого ускладнення як ГРС.

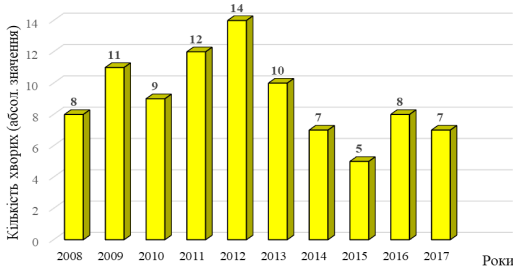


Рисунок 1. Кількість хворих на цироз печінки з гепаторенальним синдромом госпіталізованих у ЛОЖКЛ упродовж 2008–2017 рр.

За етіологічною структурою: ХГС (35,2%), ХГВ (23,1%), токсико-аліментарний цироз печінки (16,5%), цироз печінки мікст-етіології: HCV+ токсико-аліментарний (14,3%), ХГВ + ХГС (7,7%), первинний біліарний ЦП (3,3%) (рис. 2).

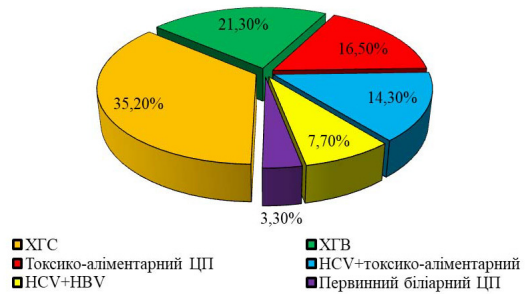


Рисунок 2. Етіологічна структура цирозу печінки з гепаторенальним синдромом.

Оскільки специфічних клінічних симптомів ГРС не існує, тяжкість стану хворих оцінювали за вираженістю симптомів і ознак ЦП, ускладненого асцитом, та клініко-лабораторних ознак гострої ниркової недостатності. Серед типових симптомів ураження печінки при ГРС виявляли: скарги на виражену загальну слабкість (95,8%), відсутність апетиту (83,3%), нудоту (87,5%), блювання (45,8%), відчуття сухості в роті (62,5%). При об'єктивному огляді спостерігали жовтяницю шкірних покривів та слизових оболонок, наростання проявів асциту, наявність ознак печінкової енцефалопатії, артеріальної гіпотензії (систолический АТ <80 мм рт. ст.). Виявляли зміни в лабораторних показниках у вигляді гіпонатріємії та гіперкаліємії. Про порушення фільтраційної здатності нирок усіх хворих із ГРС свідчили такі ознаки: олігоурія (добовий діурез < 500 мл), гіперкреатиніємія (> 150 мкмоль/л). У хворих у термінальній стадії ГРС спостерігали гіпонатріємію, гіпохлоремію, гіперкаліємію. Привертає увагу те, що у даних хворих симптоми і ознаки клітинної дегідратації (спрага, гіпо-

тензія очних яблук, зниження тургору шкіри) спостерігали одночасно з симптомами інтерстиціальної гідратації, зокрема, набряками та асцитом. Слід зазначити, що впродовж трьох місяців із моменту появи симптомів ГРС померли 21 (87,5%) хворий, з них в перший місяць – 13 (54,2%).

Оскільки за результатами аналізу основних причин виникнення ГРС його великою мірою слід віднести до ятрогенних захворювань (застосування діуретиків, неправильна тактика ведення хворого з ЦП та асцитом та інші), то на нашу думку, надзвичайно важливим є акцентування уваги даному питанню на етапі післядипломної освіти, зокрема на циклах тематичного удосконалення, присвячених проблемі вірусних гепатитів.

#### **Висновки.**

1. Гепаторенальний синдром є однією з найчастіших причин летально-

го завершення при ЦП, ускладненого асцитом.

2. Згідно з отриманими даними, серед хворих на ГРС переважали чоловіки (70,8%) старші 38 років. Гепаторенальний синдром найчастіше ускладнював ЦП, спричинений вірусом гепатиту С.

3. Найтяжчий перебіг ГРС спостерігали у хворих на ЦП мікст-етиології (ХГС + токсико-аліментарний). Летальність в перші три місяці з моменту появи ГРС становила 87,5%.

4. Оскільки ГРС значно ускладнює перебіг основного захворювання і значно погіршує його прогноз, вкрай важливим є подальше вивчення даної проблеми, зокрема визначення предикторів виникнення ГРС із метою попередження розвитку даного синдрому та призначення адекватної терапії.

#### **Література**

1. Bureau C. Refractory ascites // Complication of portal hypertension (EASL postgraduate course). – 2008. – P. 88–93.
2. Bruce A., Runyon A. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Disease (AASLD): Management of Adult Patients With Ascites Due to Cirrhosis // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 23. – P. 841–856.
3. Мамаев С.Н., Каримова А.М. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – Т. XVIII, № 6. – С. 4–13.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: *Практ. рук.: Пер с англ.* / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар Медицина, 1999.
5. Мамаев С.Н. Фульминантная печеночная недостаточность: критерии диагноза и лечения // *Клин. персп. гастроэнтерол. и гепатол.* – 2002. – № 1. – С. 2–8.
6. Пиманов С.И. Гепаторенальный синдром // *Consilium Medicum*. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 24–27.
7. Salerno F, Gerbes A., Gines P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the Internal Ascites Club // *Gut*. — 2007. — Vol. 45. — P. 223–229
8. Catalina M., Barrio J., Anaya F. et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute or chronic liver failure // *Liver Int.* – 2003. – Vol. 23. – P. 39–43.
9. Guarner F., Guarner C., Prieto J. et al. Increased synthesis of systemic prostacyclin in cirrhotic patients // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 90. – P. 687–694.

10. Angeli P. Management of ascites in patients with cirrhosis // Complication of portal hypertension (EASL postgraduate course). – 2008. – P. 76–85.
11. Fernandez J., Navasa M., Garcia-Pagan J.C. et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // *J. Hepatology*. – 2004. – Vol. 41. – P. 384–390.
12. Brensing K.A., Textor J., Perz J. et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study // *Gut*. – 2000. – Vol. 47. – P. 166–167.
13. Curdenas A. Hepatorenal Syndrome: A Dreaded Complication of End-Stage Liver Disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 460–467.
14. Arroyo V., Gines P., Gerbes A. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and HRS in cirrhosis // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 164–176.
15. Фадеенко Г.Д., Гриднев А.Е. Гепаторенальный синдром // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. – 2009. – №5(18). – С. 43–47
16. Akriviadis E., Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – P. 1637–1648.
17. Alessandria C., Octobrelli A., Debernardi-Venon W. et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 47. – P. 499–505.
18. Gines P., Guevara M., Arroyo V. et al. Hepatorenal syndrome // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 1819–1827.
19. Arroyo V. Review article: hepatorenal syndrome – how to assess response to treatment and nonpharmacological therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20 (Suppl. 3). – P. 49–54.
20. Arroyo V., Gines P., Gerbes A. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and HRS in cirrhosis // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 164–176.
21. Gines P., Torre A., Terra C. et al. Review article: pharmacological treatment of hepatorenal syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20 (Suppl. 3). – P. 57–62.
22. Angeli V. Review article: prognosis of hepatorenal syndrome — has it changed with current practice? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20 (Suppl. 3). – P. 44–46.

## ВПЛИВ НАНОКРИСТАЛІЧНОГО ДІОКСИДУ ЦЕРІЮ НА ЛІПІДНИЙ СКЛАД ВНУТРІШНЬОЇ МЕМБРАНИ МІТОХОНДРІЙ ГЕПАТОЦИТІВ У ЩУРІВ З ГЛУТАМАТ-ІНДУКОВАНИМ СТЕАТОГЕПАТОЗОМ

М.М. Кондро<sup>1</sup>, Д.О. Воейкова<sup>2</sup>, Л.І. Степанова<sup>2</sup>, М.Я. Співак<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Київ, Україна

<sup>3</sup>Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ, Україна

**Зв'язок з авторами:** Кондро Мар'яна Миронівна, к.м.н., доцент кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; тел.:+380677144090; E-mail: marianakondro@gmail.com

В експериментах на 30-х щурах показано, що глутамат-індукований стеатогепатоз у щурів 4-місячного віку супроводжується зміною ліпідного складу внутрішньої мембрани гепатоцитів: загальний вміст ліпідів та загальний вміст фосфоліпідів зростали на 53,4% ( $p < 0,01$ ) і 52,3% ( $p < 0,01$ ), відповідно. Найбільш виражені зміни були виявлені при визначенні вмісту холестеролу у внутрішньомітохондріальній мембрані гепатоцитів, який зростав на 261,5% ( $p < 0,001$ ) на тлі зниження вмісту ефірів холестеролу на 18,9% ( $p < 0,05$ ). Періодичне введення (2-4 місяці життя тварин) наночастинок діоксиду церію щурам з глутамат-індукованим стеатогепатозом приводило до зниження загального вмісту ліпідів, загального вмісту фосфоліпідів, вмісту холестеролу та зростання вмісту ефірів холестеролу.

**Ключові слова:** глутамат-індукований стеатогепатоз, нанокристалічний діоксид церію, гепатоцити, загальні ліпіди, внутрішня мембрана мітохондрій.

## ВЛИЯНИЕ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ДИОКСИДА ЦЕРИЯ НА ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ ВНУТРЕННЕЙ МЕМБРАНЫ МИТОХОНДРИЙ ГЕПАТОЦИТОВ У КРЫС С ГЛУТАМАТ-ИНДУЦИРОВАННЫМ СТЕАТОГЕПАТОЗОМ.

М.М. Кондро<sup>1</sup>, Д.А. Воейкова<sup>2</sup>, Л.И. Степанова<sup>2</sup>, Н.Я. Спивак<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

<sup>2</sup>Киевский национальный университет имени Тараса Шевченка, Киев, Украина

<sup>3</sup>Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины, Киев, Украина

В экспериментах на 30 крысах показано, что глутамат-индуцированный стеатогепатоз у крыс 4-месячного возраста сопровождается изменением липидного состава внутренней мембраны гепатоцитов: общее содержание липидов и фосфолипидов увеличивалось на 53,4% ( $p < 0,01$ ) и 52,3% ( $p < 0,01$ ) соответственно. Наиболее выраженные изменения были обнаружены при определении содержания холестерина во внутримитохондриальной мембране гепатоцитов, который увеличивался на 261,5% ( $p < 0,001$ ) на фоне снижения содержания эфиров холестерина на 18,9% ( $p < 0,05$ ). Периодическое введение (животным 2-4 месяцев жизни) наночастиц диоксида церия крысам с глутамат-индуцированным стеатогепатозом приводило к снижению общего содержания липидов и фосфолипидов, содержания холестерина и увеличению содержания эфиров холестерина.

**Ключевые слова:** глутамат-индуцированный стеатогепатоз, нанокристаллический диоксид церия, гепатоциты, общие липиды, внутренняя мембрана митохондрий.

## THE INFLUENCE OF CERIUM DIOXIDE NANOPARTICLES ON LIPID COMPOSITION OF INNER MITOCHONDRIAL MEMBRANE HEPATOCYTES IN RATS WITH GLUTAMATE-INDUCED STEATOHEPATOSIS

M.M. Kondro<sup>1</sup>, D.O. Voieikova<sup>2</sup>, L.I. Stepanova<sup>2</sup>, M.Ya. Spivak<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Danylo Zabolotny Institute of Microbiology and Virology National Academy of Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The study was aimed at the determination of the lipid exchange indexes in the internal mitochondrial membrane of hepatocytes under the condition of the development of the glutamate-induced obesity and its correction by the nanoparticles of ceric oxide.

**Material and research methods:** The research was conducted on 30 white non-pedigree male rats born from different females with the difference of 1-3 days. The new-born rats were subdivided into 3 groups - 10 animals in each group. The first group was the reference group: On the 2-nd, 4-th, 6-th, 8-th and 10-th day after the birth they were injected the physiological solution at a dose of 8 ppm/g. The rats of the second and third groups on the 2-nd, 4-th, 6-th, 8-th and 10-th day after the birth they were injected L-sodium glutamate (SG) at a dose of 4 mg/kg, dissolved in the physiological solution [Sanabria, 2002]. The volume of the injected SG solution amounted to 8 ppm/g of the rats' weight. Starting from the 1 month of birth and during the next three months the rats of the first (reference) and second (after neonatal SG injection) group were injected the water peroral in the amount of 2.9 ml/kg. The rats of the third group (after neonatal SG injection) starting from the 1 month of the birth and during the following

three months were injected the nanocrystal ceric oxide (NCCO) peroral at a dose of 4 mg/g, dissolved in the water for injection, the volume of which amounted to 2.9 ml/kg. The intact liver cells were obtained with the help of modified nonenzymatic method of extracting the hepato-cytaric fraction of liver cells [Petrenko, 1991]. The internal mitochondrial membrane preparations were obtained with the help of stage-by-stage ultracentrifuging [Ardail, 1990]. The lipides were extracted using the Folch method with modifications [Folch, 1957]. The composition of general lipides was determined using the ethod by Chromy V. et al. [Chromy V. et al., 1975]. The composition of free and esterified cholesterol was determined according to the method of interaction with the ionic chloride [Kolb, 1976].

**Results:** It was established that the glutamate-induced steatohepatosis of 4-month rats is accompanied by the change of the lipid composition of the internal membrane of hepatocytes: Total lipides composition and total composition of phospholipids increased by 53.4% ( $p<0.01$ ) and 52.3% ( $p<0.01$ ), correspondingly. The most expressed changes were found when determining the cholesterol composition in the internal mitochondrial membrane of hepatocytes, which increased by 261.5% ( $p<0,001$ ), against the background of the reduction of cholesterol ethers composition by 18.9% ( $p<0.05$ ). Periodical injection (2-4 months of the animals' life) of the nanoparticles of ceric oxide to the rats with glutamate-induced steatohepatosis resulted in the decrease of the general composition of lipids by 14.4% ( $p<0,05$ ), general composition of phospholipids by 19.1% ( $p<0.05$ ), cholesterol composition by 51.8% ( $p<0,001$ ) and to increase the level of cholesterol ethers by 101.4% ( $p<0,001$ ).

**Conclusion:** The glutamate-induced steatohepatosis of the rats is accompanied by the change of the lipid composition of the internal membrane of hepatocytes. These changes testify to the mitochondrial dysfunction which is manifested in the change of the work of respiratory chain during which not ATP is generated but rather the reactive oxygen intermediates which, in its turn, leads to the development of the oxidative stress both in mitochondria and in hepatocytes. The application of the nanoparticles of ceric oxide has a positive impact on the lipid composition of the internal membrane of hepatocytes of the rats with the glutamate-induced steatohepatosis, although, doesn't bring the studied indexes to the normal values.

**Key words:** glutamate-induced steatohepatosis, cerium

**Вступ.** Насьогодні проведена велика кількість досліджень, присвячених вивченню впливу глутамату натрію, який є найбільш популярною харчовою добавкою, на показники життєдіяльності. Доведено, що глутамат натрію є причиною посилення тяги до їжі і навіть «харчової наркоманії». В

результаті виникає ожиріння, на тлі якого розвивається ряд небезпечних захворювань, в т.ч. неалкогольний стеатогепатоз, основною ознакою якого є наявність «мітохондріальної дисфункції» гепатоцитів. Механізми «мітохондріальної дисфункції» гепатоцитів вивчені недостатньо, а наявні дані



досить суперечливі. Показано, що у щурів з глутамат-індукованим стеатогепатозом у мітохондріях гепатоцитів спостерігалось суттєве зростання  $H^+$ -АТФазної активності при одночасному збільшенні функціональної активності III і IV комплексів електрон-транспортного ланцюга [1]. В інших роботах отримані протилежні результати щодо активності комплексів дихального ланцюга мітохондрій гепатоцитів у щурів з глутамат-індукованим стеатогепатозом [2, 3]. При цьому дані відносно ліпідного складу мітохондріальної мембрани гепатоцитів у щурів з глутамат-індукованим стеатогепатозом відсутні. Дослідження даного питання дозволяє наблизитись до розкриття механізмів цієї патології. Моделювання стеатогепатозу шляхом введення глутамату натрію щурам у ранньому неонатальному періоді дозволяє створити умови, наближені до реальних, які притаманні людській популяції завдяки широкому і неконтрольованому вживанню харчової добавки глутамату натрію, а, отже, дослідити механізми стеатогепатозу для розробки нових методів його профілактики і лікування. Перспективним, на наш погляд, є застосування для цього нанокристалічного діоксиду церію, якому притаманні виражені антиоксидантні властивості, а періодичне його введення щурам з 2-го по 4-й місяці запобігало розвитку стеатогепатозу у 4-місячних щурів, яким в ранньому неонатальному періоді вводили глутамат натрію [4].

Метою роботи було визначити показники ліпідного обміну у внутріш-

ній мітохондріальній мембрані гепатоцитів за умов розвитку глутамат-індукованого ожиріння та періодичне його введення для корекції нанокристалічним діоксидом церію.

**Матеріал та методи дослідження.** Експерименти проведені з дотриманням загальних принципів біоетики у відповідності до міжнародних рекомендацій Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та затверджених Першим національним конгресом з біоетики України (вересень, 2001).

Дослідження проведені на 30 білих нелінійних щурах самцях, народжених від декількох самок з різницею в 1-3 дні. Новонароджені щурята рандомізовано були поділені на 3 групи по 10 тварин в кожній. Перша група слугувала контролем: їм на 2, 4, 6, 8 і 10 день після народження підшкірно вводили фізіологічний розчин у дозі 8 мкл/г. Щурам другої і третьої групи на 2, 4, 6, 8 і 10 день після народження підшкірно вводили L-глутамат натрію (ГН) у дозі 4 мг/кг, розчинений у фізіологічному розчині [5]. Об'єм введеного розчину ГН складав 8 мкл/г ваги щурят. Починаючи з 1 місяця від дня народження та упродовж наступних трьох місяців щурам першої (контрольної) і другої групи (після неонатального введення ГН) перорально вводили воду з розрахунку 2,9 мл/кг. Щурам третьої групи (після неонатального введення ГН), починаючи з 1 місяця від дня народження та упродовж наступних трьох місяців, перорально вводили нанокристалічний

діоксид церію (НДЦ) в дозі 4 мг/г, розчинений у воді для ін'єкцій, об'єм якої складав 2,9 мл/кг.

Морфологічно та функціонально інтактні клітини печінки отримували за допомогою модифікованого ферментативного методу виділення гепатоцитарної фракції клітин печінки [6]. Подальше поетапне ультрацитрифугування дозволяло одержувати препарати внутрішньої мітохондріальної мембрани [7]. Екстракцію ліпідів проводили за методом Фолча з модифікаціями [8]. Вміст загальних ліпідів визначали за методом ChromyV. etal. [9]. Вміст вільного та етерифікованого холестеролу визначали за методом взаємодії з хлористим залізом [10].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики, за якими одержані дані перевіряли на нормальність розподілу за Шапіро-Вілка. Результати були нормально розподілені, для статистичної обробки був використаний t-критерій Стьюдента

для незалежних вибірок.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Дослідження впливу глутамат-індукованого ожиріння на мітохондрії гепатоцитів у щурів показали суттєві зміни в ліпідному складі внутрішньої мітохондріальної мембрани. Так, загальний вміст ліпідів зростав на 53,4% ( $p < 0,01$ ), у порівнянні з інтактним контролем (табл.1).

Під впливом періодичного введення НДЦ щурам з глутамат-індукованим ожирінням загальний вміст ліпідів у внутрішній мембрані мітохондрій зменшувався на 14,4% ( $p < 0,05$ ), у порівнянні зі щурами із стеатозом, проте він залишався більшим на 31,3% ( $p < 0,05$ ), у порівнянні з інтактним контролем (табл.1).

Відомо, що загальний вміст ліпідів є сумішшю фосfolіпідів, холестеролу, ефірів холестеролу та мінорних ліпідних форм. Отже, виникає питання: за рахунок яких форм зростає загальний вміст ліпідів у внутрішньомітохондріальній мембрані гепатоцитів.

Таблиця 1

**Ліпідний склад внутрішньої мембрани мітохондрій гепатоцитів у щурів з глутамат-індукованим стеатогепатозом та за його корекції наночастинками діоксиду церію**

Показники	Групи тварин	Інтактний контроль n=10	Глутамат-індукований стеатогепатоз n=10	Глутамат-індукований стеатогепатоз + діоксид церію n=10
Загальні ліпіди, мкг/мг білка		232,1±11,1	356,0±18,2**	304,8±15,2*/#
Загальні фосfolіпіди, мкг/мг білка		220,2±11,0	335,3±16,2**	271,1±13,6*/#
Холестерол, мкг/мг білка		3,9±0,19	14,1±0,7***	6,8±0,3**/###
Ефіри холестеролу, мкг/мг білка		9,0±0,5	7,3±0,4*	14,7±0,7**/###

\*-  $p < 0,05$ , \*\*-  $p < 0,01$ , \*\*\*-  $p < 0,001$  відносно відповідного інтактного контролю;

# -  $p < 0,05$ , ### -  $p < 0,001$  у порівнянні з групою щурів з глутамат-індукованим стеатогепатозом без корекції.

В результаті проведених експериментів встановлено, що порівняно з інтактним контролем у щурів з глутамат-індукованим ожирінням загальний вміст фосфоліпідів у внутрішньомітохондріальній мембрані гепатоцитів зростав на 52,3% ( $p < 0,01$ ) (табл.1).

За умов періодичного введення НДЦ щурам з глутамат-індукованим ожирінням загальний вміст фосфоліпідів у внутрішньомітохондріальній мембрані гепатоцитів був на 19,1% ( $p < 0,05$ ) меншим у порівнянні з групою щурів з глутамат-індукованим ожирінням без корекції. При цьому досліджуваний показник не повертався до рівня інтактного контролю і залишався більшим по відношенню до нього на 23,1% ( $p < 0,05$ ) (табл.1).

Найбільш виражені зміни були виявлені нами при визначенні вмісту холестеролу у внутрішньомітохондріальній мембрані гепатоцитів, який зростав на 261,5% ( $p < 0,001$ ) на тлі зниження вмісту ефірів холестеролу на 18,9% ( $p < 0,05$ ) (табл.1).

За даними літератури, такі зміни вмісту холестеролу у внутрішній мембрані мітохондрій ведуть до збільшення електронної складової електродіагностичного потенціалу. При такому стані дихальний ланцюг мітохондрій накопичує проміжні електрон-транспортуючі сполуки, властивістю яких є передача електронів на синтез активних форм кисню. Зроблено висновок, що збільшення вмісту холестеролу у внутрішній мембрані мітохондрій може індукувати розвиток окисного стресу у гепатоцитах та приводити до порушення механізму антиоксидант-

ного захисту [11, 12]. На тлі зростання вмісту холестеролу ми спостерігали одночасне зниження вмісту ефірів холестеролу. Останні є транспортними молекулами і джерелом холестеролу та жирних кислот. Тому зниження вмісту ефірів холестеролу може бути результатом надлишку вмісту холестеролу у внутрішньомітохондріальній мембрані мітохондрій, що веде до усунення необхідності його транспорту. Таким чином, підвищення рівня холестеролу супроводжується паралельним зниженням рівня ефірів холестеролу [13, 12, 14].

НДЦ при періодичному введенні щурам з глутамат-індукованим ожирінням суттєво впливав на вміст холестеролу та його ефірів у внутрішній мембрані мітохондрій гепатоцитів. Ми спостерігали зниження вмісту холестеролу на 51,8% ( $p < 0,001$ ) при одночасному зростанні вмісту ефірів холестеролу на 101,4% ( $p < 0,001$ ) (табл.1). При цьому вміст холестеролу не досягав рівня інтактного контролю і залишався більшим по відношенню до нього на 74,4% ( $p < 0,01$ ), а вміст ефірів холестеролу навіть перевищував аналогічний показник в інтактних щурах на 63,3% ( $p < 0,01$ ).

Співставлення одержаних результатів з даними літератури та нашими раніше одержаними даними [15, 16, 17, 18, 19], відносно складу ліпідів у внутрішній мембрані мітохондрій гепатоцитів у щурів із стеатогепатозом, викликаним різними видами висококалорійної дієти, дозволяє заключити, що жирнокислотний склад внутрішньої мембрани гепатоцитів у щурів із

стеатогепатозом порушується незалежно від його генезу. Ці зміни вказують на мітохондріальну дисфункцію, яка проявляється у зміні роботи дихального ланцюга, при якому генерується не АТФ, а активні форми кисню, що в свою чергу веде до розвитку окисного стресу як у мітохондріях, так і гепатоцитах [15, 20]. Позитивна дія діоксиду церію очевидно пов'язана з його антиоксидантними властивостями.

### Висновки.

1. Глутамат-індукований стеатогепатоз у щурів супроводжується зміною ліпідного складу внутрішньої

мембрани гепатоцитів: загальний вміст ліпідів, загальний вміст фосфоліпідів та вміст холестеролу зростали на тлі зниження вмісту ефірів холестеролу.

2. Застосування наночастинок діоксиду церію позитивно впливає на ліпідний склад внутрішньої мембрани гепатоцитів у щурів з глутамат-індукованим стеатогепатозом, хоча і не повертає досліджувані показники до нормальних значень.

### Література

1. Lazarin M.O., Ishii-Iwamoto E.L., Yamamoto N.S., et al. Liver mitochondrial function and redox status in an experimental model of non-alcoholic fatty liver disease induced by monosodium L-glutamate in rats // *Exper Mol Path.* – 2011. – Vol. 91. – P. 687-694.
2. Musso G., Gambino R., Cassader M. et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity // *Annals of Internal Medicine.* – 2011 – Vol. 43 (8). – P. 617-649.
3. Wang W.F., Li S.M., Ren G.P. et al. Recombinant murine fibroblast growth factor 21 ameliorates obesity-related inflammation in monosodium glutamate induced obesity rats // *Endocrine.* – 2015. – Vol. 49. – P. 119-129.
4. Kobyliak N., Virchenko O., Falalyeyeva T. et al. Cerium dioxide nanoparticles possess anti-inflammatory properties in the conditions of the obesity-associated NAFLD in rats // *Biomed Pharmacother.* – 2017. - 90:608-614. doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.099.
5. Sanabria E.R., Pereira M.F., Dolnikoff M.S., Andrade I.S., Ferreira A.T., Cavaleiro E.A., Fernandes M.J.: Deficit in hippocampal long-term potentiation in monosodium glutamate-treated rats. *Brain Res Bull.* 2002, 59: 47-51.
6. Петренко А. Ю. Выделение гепатоцитов крыс неферментативным методом: детоксикационная и дыхательная активности / А. Ю. Петренко, А. Н. Сукач, А. Д. Росляков // *Биохимия.* – 1991. – Т. 56, № 9. – С. 1647 – 1650.
7. Ardail D. Mitochondrial contact sites / D. Ardail, J.P. Privat, M. Erget-Charlier [et al.] // *The Journal of Biochemistry.* – 1990. – Vol. 265. – P. 18797-18802.
8. Folch J. A Simple Method for the Isolation and Purification of Total Lipids from Animal Tissues / J. Folch, M. Leez, G.H. Stanley // *Journal of Biological Chemistry.* – 1957. – Vol. 226, N 2. – P. 497-501.
9. Chromy V., Homakova M., Kukla R., Mohmakova A., Belusa J. // *Diagnostic of Laboratory.* – 1975. – Vol. 11, N 23.
10. Колб В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск, Беларусь, 1976. – С. 158-161.

11. Bieganski R.M., Yarmush M.L. Novel ligands that target the mitochondrial membrane protein mitoNEET // *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. – 2011. – Vol. 29(7). – P. 965-973.
12. Breslow D.K. Membranes in balance: mechanisms of sphingolipid homeostasis / Breslow D.K., Weissman J.S. // *Mol. Cell* – 2010. – Vol. 40, № 2. – P. 267-279.
13. Jakobsson-Borin A., Tollbom O., Dallner G. Effect of dietary fat on rat liver microsomal and mitochondrial/lysosomal dolichol, phospholipid and cholesterol // *Lipids*. – 1991. – Vol. 26(11). – P. 915-921.
14. Aoun M. Rat liver mitochondrial membrane characteristics and mitochondrial functions are more profoundly altered by dietary lipid quantity than by dietary lipid quality: effect of different nutritional lipid patterns / M. Aoun, C. Feillet-Coudray, G. Fouret [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2012. – Vol. 107, N 5. – P. 647-659.
15. Monteiro J.P. Mitochondrial lipid remodeling in pathophysiology: A new target for diet and therapeutic interventions / J.P. Monteiro, P.J. Oliveira, A.S. Jurado // *Progress in Lipid Research*. – 2013. – Vol. 52, N 4. – P. 513-528.
16. Monteiro J.P. Rapeseed oil-rich diet alters hepatic mitochondrial membrane lipid composition and disrupts bioenergetics / J.P. Monteiro, C.V. Pereira, A.M. Silva [et al.] // *Archives of Toxicology*. – 2013. – Vol. 87, N 12. – P. 1251-1263.
17. Monteiro J.P. Mitochondrial membrane lipids in life and death and their molecular modulation by diet: tuning the furnace / J.P. Monteiro, C.M. Morais, P.J. Oliveira, A.S. Jurado // *Current Drug Targets*. – 2014. – Vol. 15, N 8. – P. 797-810.
18. Воейкова Д., Любас Г., Степанова Л., Остапченко Л., Кондро М. Характеристика ліпідного складу внутрішньої мітохондріальної мембрани гепатоцитів експериментальних тварин за умов утримання на висококалорійній дієті // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія: Проблеми регуляції фізіологічних функцій*. – 2015. – 2(19). – С. 37-40.
19. Yamaoka S. Mitochondrial function in rats by modification of membrane phospholipids with dietary sardine oil / S. Yamaoka, R. Urade, M. Kito // *Journal of Nutrition*. – 1988. – Vol. 118, N 3. – P. 290-296.
20. Goncalves I.O., Maciel E., Passos E. et al. Exercise alters liver mitochondria phospholipidomic profile and mitochondrial activity in non-alcoholic steatohepatitis // *The Inter. J. of Biochem. And C. Biol.*, – 2014, - Vol. 54, - P. 163-173.

## УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ БРУЦЕЛЬОЗИ

Л.В. Мороз<sup>1</sup>, Е.М. Гусейнов<sup>2</sup>, О.С. Андросова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

<sup>2</sup>Азербайджанський медичний університет, м. Баку, Азербайджан

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

У статті представлені результати визначення клініко-лабораторних та функціональних змін у печінці хворих на гострий бруцельоз.

**Ключові слова:** гострий бруцельоз, гепатит, гепатомегалія, спленомегалія.

## ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ БРУЦЕЛЛЕЗЕ

Л.В. Мороз, Э.М. Гусейнов, О.С. Андросова

Национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

В статье представлены результаты определения клинико-лабораторных и функциональных изменений в печени больных острым бруцеллезом.

**Ключевые слова:** острый бруцеллез, гепатит, гепатомегалія, спленомегалія.

## LIVER DAMAGE IN PATIENTS WITH ACUTE BRUCELLOSIS

L.V. Moroz, E.M. Huseynov, O.S. Androsova

National Medical University named after M.I. Pyrogov, Vinnitsya, Ukraine

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

The article presents the results of the examination of patients with acute brucellosis, namely the definition of clinical and laboratory as well as functional changes in the liver.

**Key words:** acute brucellosis, hepatitis, hepatomegaly, splenomegaly.

**Актуальність.** Бруцельоз є однією з найбільш поширених зоонозних інфекцій в усьому світі, щорічно реєструється приблизно 500 тис. нових

випадків [1, 2, 3]. Не дивлячись на широке розповсюдження даної інфекції у світі, виділяють території з вираженою ендемічністю щодо бруцельозу.

До таких територій відноситься Азербайджан, де щорічно реєструються приблизно 450 нових випадків бруцельозу [4, 5].

Бруцельоз є мультисистемним захворюванням, що проявляється великим поліморфізмом клінічних симптомів та ускладнень [6, 7].

Печінка, як найбільший орган ретикулоендотеліальної системи, вражається практично у всіх хворих на бруцельоз. Враження печінки може супроводжуватись підвищенням ферментів печінки від легкого до помірного [8, 9]. Проте не всі випадки з підвищеним рівнем ферментів слід оцінювати як залучення печінки у патологічний процес. Згідно літературних даних частота враження печінки коливається в межах від 2-3% до 40%. Наприклад, за даними Luluetal. частота гепатиту, обумовленого гострим бруцельозом, в їхньому дослідженні становила 40% [10]. Тоді як в дослідженні турецьких дослідників цей показник становив лише 2,7% [11].

Також ураження гепатобіліарної системи може проявлятися абсцесами в печінці та селезінці, хоча частота таких ускладнень не висока і складає за даними різних дослідників від 1% до 3% [12, 13].

Враховуючи суперечливі дані при обстеженні різних популяцій та відсутність настороженості щодо враження печінки при гострому бруцельозі, метою нашого дослідження стало **визначення** клініко-лабораторних та функціональних змін в печінці при гострому бруцельозі у Республіці Азербайджан.

**Матеріали та методи дослідження.** Було обстежено 178 хворих з підозрою на бруцельоз, які зверталися за медичною допомогою в Vaku Clinic та Центральну клінічну лікарню м. Баку. У всіх пацієнтів взято дозвіл на включення їх у дослідження.

Діагноз встановлювали на основі клінічних даних, анамнезу, в тому числі і епідеміологічного, даних об'єктивного обстеження, результатів специфічної та неспецифічної лабораторної діагностики.

Для оцінки стану печінки всім пацієнтам проведені біохімічні дослідження з обов'язковим визначенням рівнів загального білірубину, АЛАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТ, ЛДГ. Також проведена ультразвукова діагностика органів черевної порожнини на апараті Voluson E8 General Electric з використанням об'ємного 4D конвексного мультиточкового датчика 4-8 МГц RAB 4-8D.

Всі хворі були обстежені на маркери вірусних гепатитів А, В, С, Е.

Специфічні методи дослідження проводилися методом ІФА на апаратах Awareness та StatFax 3200 з використанням тест-систем Nova Lisa Brusella IgG, IgM (Німеччина) з виявленням IgM та IgG до бруцел.

Окрім даних специфічної діагностики при встановленні діагнозу – гострий бруцельоз, враховувалася тривалість клінічних симптомів до 3 місяців від моменту появи перших скарг.

Згідно критеріїв включення у дослідження зі 178 обстежених хворих повністю відповідало всім критеріям лише 120 осіб (67,42%), які склали основну групу. Контрольну групу склали 30

практично здорових осіб, які проходили плановий щорічний огляд. Групи були репрезентативні за віком та статтю. Середній вік пацієнтів основної групи становив  $35,9 \pm 2,8$  років. Серед обстежених переважали чоловіки – 75,00%.

Всі 120 хворих на гострий бруцельоз були розподілені на три підгрупи за ступенем важкості. Ступінь важкості встановлювали згідно наявності певних симптомів: лихоманка, пітливість, озноб, головний біль, безсоння, зниження артеріального тиску, тахікардія, гепатоспленомегалія, міокардити, перикардити, ендокардити, враховували зміни в загальному аналізі крові та рівень прозапальних цитокінів. Так, легкий ступінь був встановлений у 74 (61,66%) осіб, середній ступінь – у 35 (29,17%) осіб і лише у 11 (9,17%) пацієнтів стан був важким.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою програм «STATISTICA 6,0» та «SPSS 12» із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Достовірними вважали значення  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** Ми проаналізували результати біохімічних

показників основної та контрольної групи. Було встановлено вірогідну різницю між середніми показниками АлАТ, АсАТ та ЛДГ у двох групах. Так, рівень АлАТ був в 1,9 разів вищим в основній групі, ніж у групі контролю, а рівень АсАТ майже в 2,5 разів, відповідно (табл.1). Згідно нашого дослідження більш високий рівень АсАТ у пацієнтів може бути обумовлений значною частотою враження серцево-судинної системи (ССС), а саме - 77,50%. Адже відомо, що АлАТ та АсАТ - це ферменти, які присутні в гепатоцитах та виділяються в кровотік у відповідь на пошкодження гепатоцитів або їх апоптозу. Обидва з цих ферментів присутні не тільки в печінковій тканині, але АлАТ вважається більш специфічним маркером пошкодження печінки, оскільки в інших тканинах він міститься в зовсім незначній кількості. Тоді як АсАТ представлений у великій кількості скелетних, серцевих та гладких м'язів, тому може ізольовано підвищуватись саме при враженні ССС [14].

Серед хворих на бруцельоз достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше реєструвались нормальний рівень АлАТ, а саме у

Таблиця 1.

**Біохімічні показники у хворих на гострий бруцельоз**

Показники	Здорові люди, n=30	Хворі на гострий бруцельоз, n=120	P
Заг. білірубін (мкмоль/л)	$12,46 \pm 0,87$	$13,32 \pm 1,78$	$>0,05$
Лужна фосфатаза (од/л)	$68,94 \pm 2,41$	$73,02 \pm 8,70$	$>0,05$
ГГТ (од/л)	$40,09 \pm 0,73$	$46,43 \pm 5,62$	$>0,05$
АлАТ (од/л)	$28,43 \pm 1,21$	$54,58 \pm 4,04^*$	$<0,05$
АсАТ (од/л)	$24,56 \pm 1,65$	$60,54 \pm 6,92^*$	$<0,05$
ЛДГ (од/л)	$145,78 \pm 2,12$	$313,49 \pm 18,42^*$	$<0,05$

\* - p - між групами хворих з гострим бруцельозом та здорових.



64,15% (77 осіб), тоді як підвищений – у 35,83% (43 особи). Рівень АсАТ вище норми був зафіксований у 40,0% (48 осіб), нормальний рівень – у 60,0% (72 особи) (рис.1).

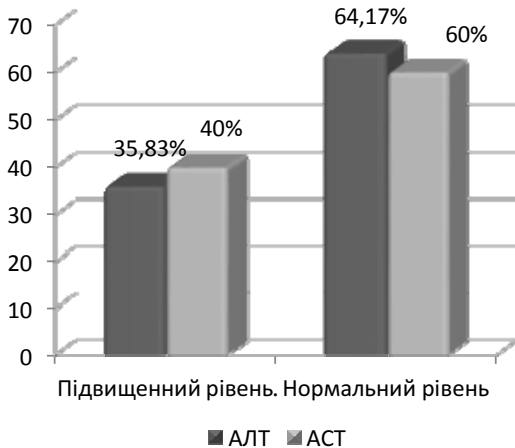


Рисунок. 1. Розподіл хворих на бруцельоз залежно від рівня АЛАТ та АсАТ.

Серед хворих на гострий бруцельоз з підвищеним рівнем АЛАТ у 3,1 рази частіше бруцельоз був середнього ступеня важкості, ніж легкого. Серед

пацієнтів з нормальним рівнем АЛАТ легкий ступінь реєструвався в 6,6 разів частіше, ніж середній ( $p < 0,05$ ). Аналогічна залежність була знайдена при аналізі хворих на гострий бруцельоз в залежності від рівня АсАТ (табл.2).

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини було встановлено, що гепатомегалія та спленомегалія достовірно частіше виявляються у хворих на бруцельоз у порівнянні з контрольною групою – в 12 та майже 5 разів, відповідно (табл.3).

Проаналізувавши дані ультразвукового дослідження печінки та селезінки встановлено, що гепатоспленомегалія достовірно частіше спостерігається серед хворих на бруцельоз, ніж у здорових осіб ( $p < 0,05$ ). У двох пацієнтів були знайдені об'ємні зміни. Так, у 1 особи було виявлено кісту в печінці, в іншої – абсцес селезінки. Також були виявлені зміни в структурі та щільності печінки.

Таблиця 2.

### Розподіл хворих на гострий бруцельоз за рівнем трансфераз та ступенем важкості

Хворі на бруцельоз (n=120)	Ступені важкості					
	Легкий ступінь (n=74)		Середнього ступеня важкості, (n=35)		Важкий ступінь (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хворі з підвищеним рівнем АЛАТ, (n=43)	8	18,60	25	58,14*	10	23,26
Хворі з нормальним рівнем АЛАТ, (n=77)	66	85,71	10	12,99	1	1,30*
Хворі з підвищеним рівнем АсАТ, (n=48)	9	18,75	28	58,33*	11	22,92
Хворі з нормальним рівнем АсАТ, (n=72)	65	90,28	7	9,72*	0	0

\* -  $p < 0,05$  - між групами хворих на гострий бруцельоз.

Таблиця 3.

**Об'єктивні дані у хворих на гострий бруцельоз**

Об'єктивні дані	Особи	Здорові люди (n=30)		Хворі на гострий бруцельоз (n=120)		P
		Абс.	%	Абс.	%	
Гепатомегалія		1	3,33	49	40,83	<0,05
Спленомегалія		3	10,00	57	47,50	<0,05

\* - p<0,05 - між групами хворих з гострим бруцельозом та здорових

Так, неоднорідність структури печінки в 3,9 разів частіше спостерігалась у хворих на бруцельоз, ніж у здорових осіб (табл.3).

Отже, враховуючи дані біохімічних та ультразвукових досліджень у хворих на гострий бруцельоз були виявлені враження печінки та селезінки, а саме – гепатит; кіста печінки та абсцес селезінки було також виявлено, в 1 пацієнта – ознаки хронічного некалькульозного холециститу.

На рис. 2 представлено дані ультразвукової діагностики пацієнта 1986 року народження з діагнозом гострий бруцельоз та ознаками гепатиту. При обстеженні виявлено ознаки гепатоспленомегалії, зниженої ехогенності та неоднорідної структури печінки, лієнальної гіпертензії (діаметр v. lienalis 10 мм, при нормі до 8 мм). При біохімічному дослідженні виявлено підвищення рівня трансаміназ – АлАТ – 59 ОД/л, АсАТ – 48 ОД/л, загальний білірубін в межах норми – 15,7 мкмоль/л.

Таблиця 3.

**Дані ультразвукового дослідження печінки та селезінки у хворих на гострий бруцельоз**

	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)		Здорові люди (n=30)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
<b>Дані ультразвукового дослідження печінки</b>					
Збільшення розмірів	49	40,83	1	3,33	<0,05
Підвищення щільності	38	31,67	0	0	—
Зниження щільності	12	10,00	0	0	—
Неоднорідність структури	31	25,83	2	6,67	<0,05
Розширення v. portae	5	4,17	0	0	—
Розширення v. lienalis	2	1,67	0	0	—
Кісти	1	0,83	0	0	—
<b>Дані ультразвукового дослідження селезінки</b>					
Збільшення розмірів	57	47,50	3	10,00	<0,05
Абсцес	1	0,83	0	0	—

\* - p<0,05 - між групами хворих з гострим бруцельозом та здорових

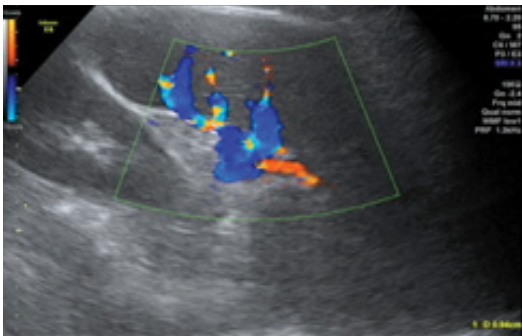
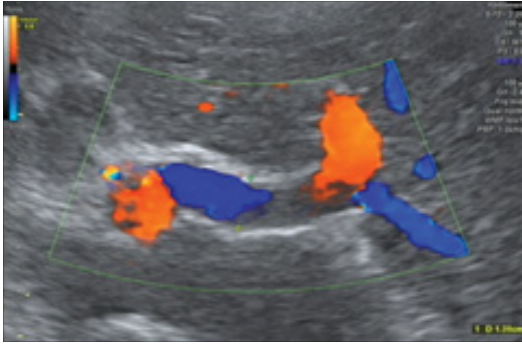


Рисунок 2. Хворий на гострий бруцельоз з ураженням печінки.

**Обговорення результатів дослідження.** Бруцельоз залишається значною проблемою для охорони здоров'я в країнах, які відносяться до ендемічних. Враховуючи поліморфізм симптомів та мультисистемність цієї хвороби, виникають труднощі у ранній діагностиці захворювання та верифікації ускладнень [15].

Поряд з найбільш частими ураженнями внутрішніх органів, необхідно проявляти настороженість що-

до можливого враження гепатобіліарної системи у хворих на бруцельоз.

Частота вражень печінки та селезінки значно варіює, за даними різних дослідників. Так за даними Dean A. S.etal. спленомегалія реєструється у 15-60% випадків [16]. У нашому дослідженні частота спленомегалії становила 47,50%, а гепатомегалії – 40,83%. В низці досліджень гепатомегалія зустрічалася значно рідше: від 4,3% до 22,4% [2,11].

В отриманих результатах нашого дослідження серед пацієнтів з гострим бруцельозом достовірно частіше зустрічається підвищення АлАТ та АсАТ (в 35,83% та 40,00% випадків, відповідно), що співпадає з даними багатьох досліджень [17,18]. Інші вчені повідомляють про низьку частоту у відхиленні даних біохімічних показників [19].

#### **Висновки:**

1. Бруцельоз є мультисистемним захворюванням, з враженням в тому числі печінки і селезінки. Частота виявлення гепатомегалії становила – 40,83%, спленомегалії– 47,50%.
2. Основними змінами в біохімічному аналізі є підвищення АлАТ та АсАТ (35,83% та 40,00% , відповідно).
3. При гострому бруцельозі найчастіше виявляються ознаки гострого гепатиту.

#### **Література**

1. Liu,J., &Zhao, X. (2017). Clinical features and serum profile of inflammatory biomarkers in patients with brucellosis. The Journal of Infection in Developing Countries, 11(11), 840-846.
2. Nassaji, M., Govhary, A., &Ghorbani, R. (2015). Epidemiological, clinical and laboratory findings in adult patients with acute brucellosis: A case-control study. Acta Medica Mediterranea, 1319-1325.
3. Najafi, N., Davoudi, A., Hassantabar, S. R., &Haddadi, R. (2018). Investigating the Epidemiologic, Laboratory, and Clinical Features of Brucellosis Patients Hospitalized in the North of Iran During 2009-2014. Cough, 30, 13-7.

4. Nourbakhsh, F., Borooni, S., Barangi, S., & Tajbakhsh, E. (2017). Diagnosis of clinical and laboratory findings of brucellosis in Isfahan. *International Archives of Health Sciences*, 4(2), 48.
5. Abdullayev, R., Kracalik, I., Ismayilova, R., Ustun, N., Talibzade, A., & Blackburn, J. K. (2012). Analyzing the spatial and temporal distribution of human brucellosis in Azerbaijan (1995-2009) using spatial and spatio-temporal statistics. *BMC infectious diseases*, 12(1), 185.
6. Bulut, C., Yetkin, M. A., YILMAZ, G., ERDİNÇ, F. Ş., HATİPOĞLU, Ç. A., Kinikli, S., ... & DEMİRÖZ, A. P. (2011). Assessment of the findings on the existence of complications in brucellosis. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 41(2), 275-282.
7. Kokoglu, O. F., Hosoglu, S., Geyik, M. F., Ayaz, C., Akalın, S., Buyukbese, M. A., & Cetinkaya, A. (2006). Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in Southeast Turkey. *Tropical doctor*, 36(1), 49-51.
8. Al-Nakshabandi, N. A. (2012). The Spectrum of Imaging Findings of Brucellosis: A Pictorial Essay. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 63(1), 5-11.
9. Akritidis, N., Tzivras, M., Delladetsima, I., Stefanaki, S., Moutsopoulos, H. M., & Pappas, G. (2007). The liver in brucellosis. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 5(9), 1109-1112.
10. Lulu, A. R., Araj, G. F., Khateeb, M. I., Mustafa, M. Y., Yusuf, A. R., & Fenech, F. F. (1988). Human brucellosis in Kuwait: a prospective study of 400 cases. *QJM: An International Journal of Medicine*, 66(1), 39-54.
11. Buzgan, T., Karahocagil, M. K., Irmak, H., Baran, A. I., Karsen, H., Evirgen, O., & Akdeniz, H. (2010). Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *International journal of infectious diseases*, 14(6), e469-e478.
12. Heller, T., B elard, S., Wallrauch, C., Carretto, E., Lissandrin, R., Filice, C., & Brunetti, E. (2015). Patterns of hepatosplenic *Brucella* abscesses on cross-sectional imaging: a review of clinical and imaging features. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 93(4), 761-766.
13. Casallas, J. C. G., Monsalve, W. V., Villate, S. C. A., & Solano, I. M. F. (2018). Acute liver failure complication of brucellosis infection: a case report and review of the literature. *Journal of medical case reports*, 12(1), 62.
14. Newsome, P. N., Cramb, R., Davison, S. M., Dillon, J. F., Foulerton, M., Godfrey, E. M., ... & Mackie, A. (2018). Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*, 67(1), 6-19.
15. Rubach, M. P., Halliday, J. E., Cleaveland, S., & Crump, J. A. (2013). Brucellosis in low-income and middle-income countries. *Current opinion in infectious diseases*, 26(5), 404.
16. Dean, A. S., Crump, L., Greter, H., Hattendorf, J., Schelling, E., & Zinsstag, J. (2012). Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(12), e1929.
17. Rahil, A. I., Othman, M., Ibrahim, W., & Mohamed, M. Y. (2014). Brucellosis in Qatar: a retrospective cohort study. *Qatar medical journal*, 4.
18. Mermut, G.,  zgenç, O., Avcı, M., Olut, A. I.,  ktem, E., Genç, V. E., ... & Coskuner, S. A. (2012). Clinical, diagnostic and therapeutic approaches to complications of brucellosis: an experience of 12 years. *Medical Principles and Practice*, 21(1), 46-50.
19. Aypak, C., Altunsoy, A., & Çelik, A. K. (2012). Epidemiological and clinical aspects of human brucellosis in eastern anatolia. *Journal of Nippon Medical School*, 79(5), 343-348.

## ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ДО НЕСТРУКТУРНИХ ВІРУСНИХ ПРОТЕЇНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПУ ВІРУСУ, РІВНЯ ВІРЕМІЇ ТА ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Ж.Б. Клименко, Т.Л. Мартинович, С.В. Федорченко, О.В. Ляшок, В.А. Резник,  
І.В. Соляник, В.І. Янченко

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Україна

**Зв'язок з авторами:** Клименко Жанна Борисівна, к.м.н., старший науковий співробітник відділу вірусних гепатитів інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України; тел. +380975518903; e-mail: annazh999@ gmail.com.

Проаналізовані та визначені особливості гуморальної імунної відповіді у хворих на хронічний гепатит С. Отримані дані свідчать про досить високу гуморальну відповідь на неструктурні вірусні білки до core антигена, анти-NS3, анти-NS4, які після отримання хворими противірусної терапії мають незначну тенденцію до зниження, в той час як частота зниження IgM та анти -NS5 більш виражена.

**Ключові слова:** гуморальна імунна відповідь, неструктурні вірусні білки, хронічний гепатит С.

## ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА К НЕСТРУКТУРНЫМ ВИРУСНЫМ ПРОТЕИНАМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ВИРУСА, УРОВНЯ ВИРЕМИИ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Ж.Б. Клименко, Т.Л. Мартынович, С.В. Федорченко, О.В. Ляшок, В.А. Резник,  
И.В. Соляник, В.И. Янченко

ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины», г. Киев, Украина

Проанализированы и определены особенности гуморального иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высоком гуморальном ответе на неструктурные вирусные белки к core антигена, анти-NS3, анти-NS4, которые после получения больными противовирусной терапии имеют незначительную тенденцию к снижению, в то время как частота снижения IgM и анти -NS5 более выражена.

**Ключевые слова:** гуморальный иммунный ответ, неструктурные вирусные белки, хронический гепатит С.

**FEATURES OF THE HUMORAL IMMUNE RESPONSE TO NON-STRUCTURAL VIRAL PROTEINS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON VIRUS GENOTYPE, VIREMIA LEVEL AND ANTIVIRAL THERAPY**

Z. Klymenko, T. Martynovych, S. Fedorchenko, O. Lyashok, V. Reznik, I. Solianyk, V. Yanchenko.

SE «Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashevskiy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The features of humoral immune response in patients with chronic hepatitis C have been analyzed and defined. These data indicate a relatively high humoral response to non-structural viral proteins to core antigen, anti-NS3, anti-NS4, which have a slight tendency to decrease after treatment of patients with antiviral therapy, while the frequency of IgM and anti-NS5 reduction is more evident.

**Key words:** humoral immune response, non-structural viral proteins, chronic hepatitis C.

**Вступ.** Актуальність вивчення проблеми вірусних захворювань печінки обумовлена їх широкою поширеністю, ростом інфікованих осіб молодого віку, хронізацією, прогресивним перебігом, тяжкими ускладненнями, інвалідизацією. Досягнення сучасної вірусології, гематології, генетики, біотехнології відкривають нові перспективи для удосконалення діагностики, оптимізації лікування та профілактики вірусних уражень печінки [1, 2, 3].

Гепатотропні віруси (В,С,Д,Г) мають ряд біологічних властивостей, які ускладнюють їх ерадикацію. Персистуючи в організмі багато років, інколи все життя, перш за все в клітинах печінки, віруси здатні до реактивації при порушенні імунного гомеостазу. При інфікуванні вірусом гепатиту С (НСV) в організмі виробляють-

ся антитіла (Ig) до різних антигенних структур вірусу, частково до білків серцевини (core) та неструктурних білків НCV. Останні виконують функції ферментів і беруть участь у формуванні нових, дочірніх РНК вірусу. Антитіла при гепатиті С відносяться до імуноглобулінів різних класів (М, G), визначаються з різною частотою і в різній кількості, мають різні біологічні властивості. Можна вважати, що захисні функції в більшій мірі властиві вірусспецифічним антитілам IgG [4, 5]. Звертає на себе увагу той факт, що у хворих на ХГС в достатньо високому відсотку випадків визначаються маркери реплікації, що свідчить про активне розмноження вірусу. Недостатня елімінація вірусу гепатиту С, вірогідно, пов'язана з його багатогранною мінливістю, в результаті чого утворюється багато близьких, але імунологіч-

но різних, антигенних структур. Антитіла, що синтезуються в організмі, які нейтралізують віруси, володіють високою специфічністю. Вони інактивують раніше діючі на імунну систему антигени, але не здатні нейтралізувати знов-і-знов утворюючі антигенні «квазиваріанти» вірусу, що дозволяє йому уникати імунного контролю [6, 7]. Висока швидкість мутації вірусу призводить до постійної напруженості імунної системи. Імунна відповідь втрачає свою направленість, ніби «розмивається», що знижує його захисну активність, ускладнює повну ерадикацію вірусу і не захищає від повторного інфікування іншими генотипами або мутантними формами HCV [8]. В нашому повідомленні представлені результати вивчення при ХГС частоти визначення та реактивності антитіл IgM та IgG до антигенів структурних білків (cor) та неструктурних білків (NS) HCV. Особлива увага приділена вивченню співвідношення вірус-специфічних антитіл з вірусологічними показниками, їх діагностичної і прогностичної значимості, а також впливу противірусної терапії (ПВТ) на їх реактивність.

Метою нашого дослідження було вивчення діагностичної значимості гуморальної імунної відповіді на вірусні протеїни при оцінці генотипу та вірусного навантаження у хворих на ХГС, а також динаміки спектру антитіл до різних антигенних структур вірусу в процесі ПВТ.

**Матеріали та методи.** У дослідження ввійшли 212 хворих на ХГС, які знаходились на стаціонарному та

амбулаторному лікуванні у відділі вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «ІЕІХ НАМНУ». Групу склали 121 (57,1%) чоловік та 91 (42,9%) жінка. Переважали особи молодого та середнього віку до 50 років – 162 хворих (76,41%). Середній вік становив  $37,74 \pm 1,20$ , середня тривалість захворювання від 1 до 15 років, в цілому по групі –  $7,48 \pm 0,60$  років.

Всі пацієнти були розподілені на дві групи: I група – хворі на HCV-інфекцію з 1-им генотипом – 144 (67,9%) та II група – 68 (32,1%) осіб з 3-а генотипом HCV.

Застосування наркотичних речовин як фактор ризику інфікування HCV підтвердили 28 (13,20%) пацієнтів. Гемотрансфузії в анамнезі мали місце у 8 (3,77%) пацієнтів, оперативні втручання – у 59 (27,83%), часті відвідування стоматолога відзначали 36 (16,98%) хворих, робили татуаж – 11 (5,19%). У 70 осіб (33,03%) навіть при детально зібраному анамнезі не вдалося встановити шлях інфікування HCV.

Всім пацієнтам, які були включені в дослідження, проводили загальноклінічні, біохімічні, серологічні та вірусологічні обстеження. Діагноз ХГС встановлювали на основі виявлення антитіл до HCV, неструктурних вірусних білків за допомогою імуноферментного аналізу та РНК-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції при наявності у хворих клінічних та лабораторних ознак хронічного гепатиту на протязі 6 місяців. Вірус-специфічні антитіла у сироватці крові визначали ІФА методом з викорис-

танням тест-систем третьої генерації для диференційного виявлення антигенів вірусу гепатиту С Вітро-тест (анти-НСV – Differens, Київ, Україна). Для визначення ІgМ використовували імуноферментні тест-системи Ricombi Best – анти-НСV ІgМ (Вектор, Росія). Методики дозволяють ідентифікувати специфічні анти-НСV ІgG до індивідуальних вірусних протеїнів (ІВП): структурного (сop-протеїну) та неструктурних вірусних білків (НВБ) – NS3, NS4, NS5. Сироватку, яка реагує з двома та більше білками, що кодуються різними генами НСV, вважали анти-НСV позитивною. У випадках наявності реактивності до одного чи двох білків, що кодуються одним геном, результат розглядали як невизначений. Реактивність сироваток до кожного ІВП визначалась по коефіцієнту позитивності (R) – це відношення оптичної щільності зразка до критичної оптичної щільності. При R >1 сироватку вважали позитивною, при R < 1 – негативною. РНК-НСV в клінічному матеріалі визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією в режимі реального часу.

Обов'язковим було визначення вірусного навантаження та генотипу

НСV, відсутність маркерів вірусних гепатитів іншої етіології, а також вірусу імунодефіциту людини. Всім хворим проводився малоінвазивний клініко-біохімічний тест «Acti-Test» та «Fibro-Test», який базується на виявленні активності хронічного гепатиту та фіброзу печінки за системою METAVIR або проводили еластографію печінки. За ступенем фіброзу пацієнтів розподіли наступним чином: мінімальний фіброз F0-F1 був у 116 (54,72%) осіб, F2 – у 36 (16,98%), високий ступінь фіброзу F3 мали 32 (15,09%) та F4 - 28 (13,21%) пацієнтів.

Високе вірусне навантаження (кількість РНК-НСV, визначене в міжнародних одиницях в 1 мл сироватки крові, вище 400000 МО/мл) встановили у 118 (55,66%) хворих та у 94 (44,34%) осіб було низьке вірусологічне навантаження.

Розподіл хворих за генотипом та вірусним навантаженням наведені в табл. 1.

67,92% хворих на ХГС мали супутню патологію; найчастіше зустрічалась патологія з боку шлунково-кишкового тракту (75,0%): холецистити, гастродуоденіти, виразкова хвороба 12-палої кишки; цукровий діабет відмічався у 5,66% хворих, аутоімунний тиреоїдит у 15,09% осіб. Патологія з

Таблиця 1.

**Розподіл хворих на ХГС за генотипом та вірусним навантаженням**

Хворі на ХГС	Кількість	%
Генотип-1в	144	67,92
Генотип-3а	68	32,08
Вірусне навантаження – високе	118	55,66
низьке	94	44,34



боку інших органів та систем (серцево-судинної, шкіри) мала місце в поодиноких випадках.

**Результати та обговорення.** Проводилось співставлення показників антитіл до core, NS3, NS4, NS5 у хворих на ХГС в залежності від генотипу та рівня вірусного навантаження (табл. 2).

При вивченні спектру антитіл IgG у сироватках крові 212 хворих на ХГС антитіла IgG до core – Ag були виявлені у 100% випадків; їх реактивність сироваток склала  $13,7 \pm 5,3$ , IgG до HCVNS3 в 91,04%, реактивність сироваток –  $16,8 \pm 6,1$ , IgG до HCVNS4 у 88,21% (р.с.  $15,7 \pm 5,7$ ), IgG до HCVNS5 – 82,55% (р.с.  $16,4 \pm 6,2$ ) (рис.1).

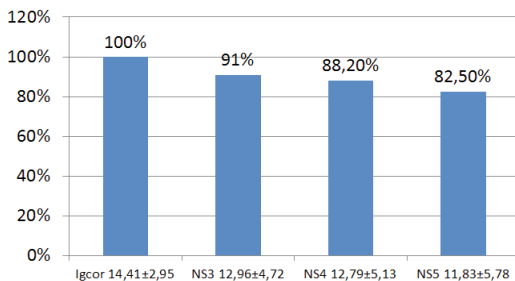


Рисунок 1. Спектр антитіл IgG у хворих на ХГС (n=212).

Отже, антитіла IgG до антигенних структур HCV визначались у хворих

на ХГС у великому відсотку випадків і високій реактивності сироваток крові.

Частота визначення антитіл IgM до HCV у хворих на ХГС склала 36,32%, (оптична щільність  $3,36 \pm 3,2$  од.опт.щ.) і була суттєво нижчою, ніж IgGHCV. Цей маркер поряд з RNA-HCV є показником активності інфекційного процесу.

Вивчаючи залежність гуморальної імунної відповіді у хворих на ХГС від рівня вірусного навантаження, було розподілено всіх обстежуваних пацієнтів на 2 групи, в залежності від рівня вірусологічного навантаження: з ВВН, куди увійшло 118 осіб, та з НВН – 94 хворих (критерії розподілу були вказані вище). При високому вірусному навантаженні (ВВН) повний блот IgG був виявлений у 90 хворих (76,3%), неповний у 28 (23,7%). У хворих на ХГС з низьким вірусним навантаженням (НВН) повний блот спостерігався у 62 (65,9%), неповний у 32 (34,1%); ( $p=0,0667$ ,  $p>0,05$ ) (рис. 2).

Достовірних величин отримано не було, але відмічалась тенденція до збільшення відсотку пацієнтів з неповним блотом (тобто відсутністю од-

Таблиця 2.

### Частота виявлення антитіл до білків HCV у хворих на ХГС

Антитіла HCV	Хронічна HCV-інфекція	
	кількість	%
Ig M- Ab HCV	77	36,32
Ab-HCV	212	100
Ab- C 22p(core)	212	100
Ab-C 33c(NS3)	193	91,04
Ab-C 100p(NS4)	187	88,21
Ab-NS5	175	82,55

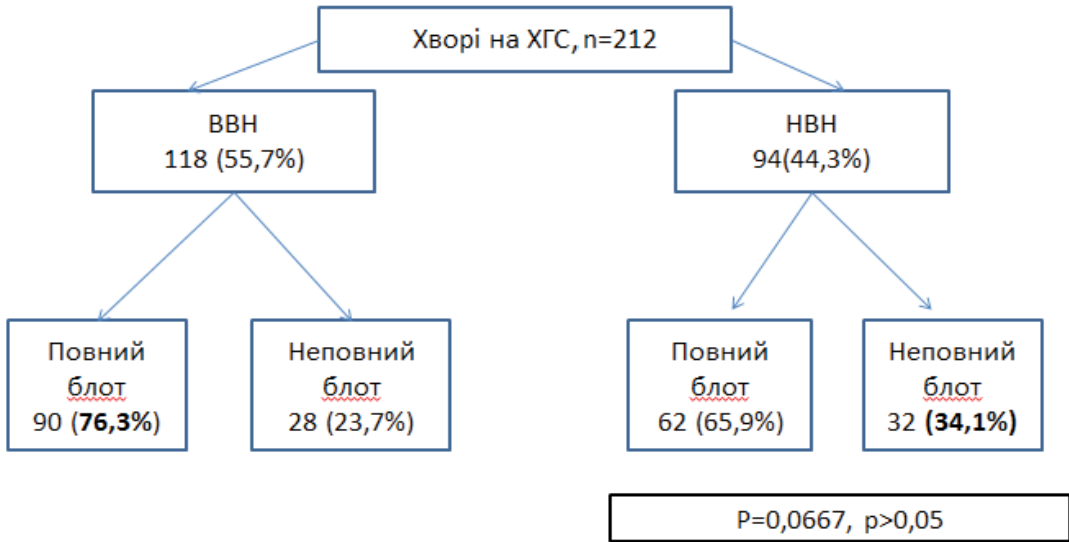


Рисунок 2. Розподіл хворих на ХГС в залежності від рівня вірусного навантаження

ного чи двох неструктурних вірусних білків) у хворих на ХГС з низьким вірусним навантаженням.

Аналізуючи рівень показників анти – HCV до coreAg, неструктурних вірусних білків NS3, NS4, NS5, була відмічена прямо пропорційна тенденція до зростання показників NS3, NS4, NS5 в залежності від величини вірусного навантаження,

що відповідає світовим літературним джерелам про чітку кореляцію гуморальної відповіді до неструктурних вірусних протеїнів з рівнем RNA-HCV.

Залежність рівня вірусного навантаження від генотипу HCV відображено в табл. 3.

Отже, залежно від генотипу HCV, можна відмітити більш виражену тен-

Таблиця 3.

Рівень вірусного навантаження в залежності від генотипу HCV

Показник	1 генотип		3 генотип	
	Повний блот	Неповний блот	Повний блот	Неповний блот
ВВН	62 (83,8%)	12 (16,2%)	28 (63,6%)	16 (36,4%)
НВН	52 (74,3%)	18 (28,7%)	10(41,7%)	14 (58,3%)
Всього	114 (79,2%)	30 (20,8%)	38 (55,9%)	30 (44,1%)

p=0,1155, p>0,05; p=0,0684, p>0,05

денцію до збільшення відсотка хворих на ХГС з відсутністю у них тих чи інших неструктурних вірусних протеїнів (тоб-

то неповний блот) з низьким вірусним навантаженням, а саме при генотипі 3 порівняно з генотипом 1 (рис.3, 4).

	Cor		NS3		NS4		NS5		Разом	
	Кількість	%	кількість	%	кількість	%	Кількість	%	кількість	%
НВН	4	28,6	5	35,7	5	35,7	10	<b>71,4</b>	14	46,7
ВВН	1	6,25	9	<b>37,5</b>	5	31,2	10	<b>62,5</b>	16	53,3
Разом	5	16,7	14	46,7	10	33,3	20	<b>66,7</b>	30	100

- NS5 – компонент реплікативного комплексу HCV, виконує функцію РНК-залежної РНК-полімерази.
  - При 3 генотипі привалює імунна відповідь до NS5.
- При зростанні вірусного навантаження збільшується відповідь до NS3.

Рисунок 3. Генотип 3, неповний блот.

	cor		NS3		NS4		NS5		Разом	
	кількість	%	кількість	%	кількість	%	кількість	%	кількість	%
НВН	2	11,1	3	16,7	10	<b>55,5</b>	10	<b>55,5</b>	18	60
ВВН	–	–	2	16,7	5	<b>41,7</b>	7	<b>58,3</b>	12	40
Разом	2	6,7	5	16,7	15	<b>50</b>	17	<b>56,7</b>	30	100

- При 1 генотипі з НВН – привалює відповідь до білків NS4, NS5 у співвідношенні 1:1, з ростом вірусного навантаження збільшується відповідь до NS5

Рисунок 4. Генотип 1, неповний блот

Найбільш це стосується антитіл до NS5 (71,4%) – неповний блот при генотипі 3 з НВН. Адже NS5 є компонентом реплікативного комплексу HCV та виконує функцію РНК-залежної РНК-полімерази. В умовах припинення стимуляції імунної системи ферментами, що приймають участь у його реплікації, концентрація анти-HCV IgGNS5 суттєво знижується.

ПВТ направлена на інактивацію вірусу гепатиту С, порушення синтезу нової РНК, вибіркочу деструкцію інфікованих клітин. Цим цілям, в значній мірі, служить інтерферонотерапія. Інтерферони володіють противірусними, протизапальними, імунномодуючими та антипроліферативними властивостями. Інтерферони інгібують реплікацію тільки тих вірусів, які активно розмножуються, не впливаючи на латентну інфекцію. Отже, враховуючи це, основним показанням до інтерферонотерапії є наявність в організмі збудника інфекційного процесу в активному стані, а саме маркера реплікації – RNA-HCV. Ефективність інтерферонотерапії при ХГС визначається такими факторами як тривалість та активність хвороби, вік, наявність ускладнень, супутня патологія, генотип вірусу, вірусне навантаження, IL28-B, ШВВ, ступінь фіброзу.

Всім 212 хворим на ХГС була проведена комбінована ПВТ, а саме – інтерферонотерапія пегільованим інтерфероном альфа 2-а. Найбільш чутливими до дії інтерферонів виявились IgM-HCV, частота виявлення і концентрація яких знижувались з 36 до 23%, з 0,7 до 0,4 од.опт.щ., відповідно (рис. 5).

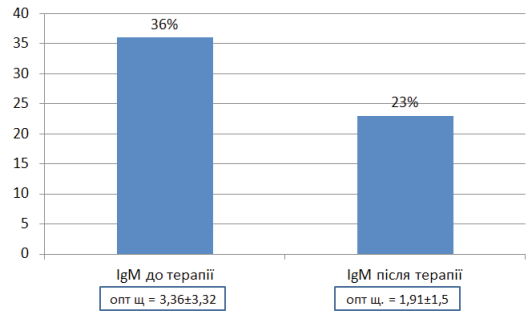


Рисунок 5. IgM до HCV при ХГС до/після ПВТ

Подібна картина спостерігалась і по відношенню IgG до HCVNS5, у меншій мірі реагували на препарат IgG до HCVNS4 і IgG-HCVNS3. Слід підкреслити, що реактивність сироваток крові до анти-HCVNS3 та IgG до HCVcor у деяких хворих навіть дещо зростала на фоні зниження рівнів IgM-HCV та IgGNS5 (рис. 6).

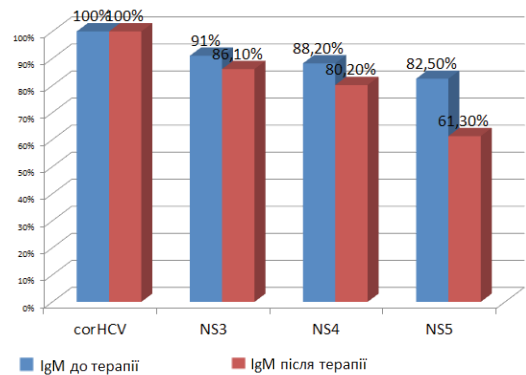


Рисунок 6. Спектр антитіл IgG у хворих на ХГС до/після ПВТ.

Отже, імунологічна пам'ять до неструктурних вірусних білків нетривала та у випадку припинення реплікації HCV (а це ПВТ) відбувається зниження стимуляції ними імунної системи хазяїна – титри антитіл до NS3, NS4, NS5 швидко знижуються. Найрідше

серед пацієнтів нашого дослідження ідентифікувалися анти-НСVІgM та ІgGNS5 порівняно с ІgGNS4 та ІgGNS3.

Зміна концентрації вірус-специфічних антитіл, зниження рівня гама-глобулінів, біохімічних показників активності хвороби, зникнення RNAHCV супроводжувались покращенням клінічної картини хворих (зменшення вираженості астеничного та больового синдромів), позитивними морфологічними змінами (зниженням активності запального процесу, лімфоїдно-клітинної інфільтрації портальних трактів).

#### **Висновки:**

1. При ХГС утворюються антитіла до різних антигенних структур вірусу гепатиту С, які є імуноглобулінами різних класів і володіють різними біологічними властивостями.

2. Найчастіше та у високій концентрації визначаються антитіла ІgG до антигенів HCV cor, NS3, NS4, рідше і в меншій кількості – анти-ІgM та ІgG до NS5 HCV.

3. Відмічається тенденція до кореляції антитіл до неструктурних вірусних протеїнів з рівнем вірусного навантаження та чітка кореляція з генотипом HCV.

4. З найбільшою частотою мала місце відсутність антитіл до NS5 (17,5%).

5. При лікуванні пегільованими інтерферонами хворих на ХГС найбільш виражено знижується частота виявлення і концентрація анти- ІgM та ІgG до NS5 HCV. Поряд з цим зменшуються ознаки клінічної та біологічної активності хвороби.

### **Література**

1. Клименко Ж.Б. Особенности гуморального иммунного ответа на неструктурные вирусные протеины и факторы, влияющие на спонтанный клиренс HCV, у пациентов с хроническим гепатитом С/ Ж.Б.Клименко// Клиническая инфектология и паразитология. - 2014. - №3(10). – С.62-68.
2. Малый В.П. HCV – инфекция (острая и хроническая) /В.П.Малый.- К., 2005. - 292 с.
3. Мицура В.М. Генотипы вируса гепатита С и нуклеотидная последовательность локуса NS3 у пациентов с хроническим гепатитом С в Гомельской области/ В.М.Мицура, Е.В.Воропаева, О.В.Осипкина // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. - №3(10). – С.79-85.
4. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / Ивашкин В.Т, Маммаев С.Н., Лукина Е.А.[ и др.]//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии.-2001.-№3 – С.24-28.
5. Федорченко С.В. Хроническая HCV - инфекция /С.В. Федорченко. - К. : Медицина, 2010.-272 с.
6. Федорченко С.В. Клиническое значение определения антител к неструктурным вирусным протеинам при острой и хронической HCV-инфекции // Клиническая инфектология и паразитология.- 2013.- №2(05).- С.59 – 68.
7. Thomas D.L. The natural history of hepatitis C virus infection / D.L. Thomas, J. Astemborski, RM Rai [ et al.] / JAMA -2000. - Vol. 284 , № 4 . - P.450 -456.
8. Condotti D. Frequent recovery and broad genotype 2 diversity characterize hepatitis C virus infection in Ghana / D. Condotti , J. Temple , F. Sarkodie , J. Allain / J . Virol . - 2003 . - Vol.77 , № 14. - P. 7914-7923.
9. Thompson, A.J.V.,McHutchison J.G.(2009) Antiviral resistance and specifically targeted therapy for HCV (STAT-C). J. Vir. Hepatit.,vol. 16,no 6,pp. 377-387.
10. Kieffer T.L., George S.(2014)Resistance to hepatitis C virus protease inhibitors. Curr.Opin. Virol.,vol.8,pp.16-21.DOl:10.1016/j.coviro.2014.04.008.

## НОВІ РЕАЛІЇ АНТИФІБРОЗНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Ж.Б. Клименко

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», м. Київ, Україна

**Зв'язок з авторами:** Клименко Жанна Борисівна, к.м.н., старший науковий співробітник відділу вірусних гепатитів інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України; тел. 097-551-89-03; e-mail: annazh999@gmail.com.

Оцінена динаміка показників фіброзування у печінці у 98 хворих на хронічний гепатит С після проведеної їм противірусної терапії. В результаті досліджень методами фібротесту та еластографії печінки досягнуто зменшення показників індексу фіброзу після проведеного курсу лікування трициклолом, що дозволяє рекомендувати даний препарат у комплексній терапії лікування ХГС.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, фіброз печінки, антифіброзна терапія.

## НОВЫЕ РЕАЛИИ АНТИФИБРОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Ж.Б. Клименко

ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.Громашевского АМН Украины», г. Киев, Украина

Оценена динамика показателей фиброза печени у 98 больных хроническим гепатитом С после проведения им противовирусной терапии. В результате исследований методами фибротеста и эластографии печени достигнуто уменьшение показателей индекса фиброза после проведенного курса лечения трициклолом, что позволяет рекомендовать данный препарат в комплексной терапии лечения ХГС.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, фиброз печени, антифиброзная терапия.

## NEW REALITIES OF ANTIFIBROTIC THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Z. Klymenko

SE «Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashewskiy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Dynamics of liver fibrosis indices has been assessed in 98 patients with chronic hepatitis C

after antiviral therapy. As a result of research by the methods of fibrotest and liver elastography, a decrease in liver fibrosis index after a course of treatment with tricyclole has been achieved, which allows recommending this drug in the complex therapy of chronic hepatitis C.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, liver fibrosis, antifibrotic therapy.

**Вступ.** У зв'язку з непохитним ростом частоти вірусних захворювань печінки, які характеризуються прогресуючим перебігом і несприятливим медико-соціальним прогнозом, зростає актуальність питань оптимізації базисної фармакотерапії при хронічному гепатиті С (ХГС). Комбіновані схеми лікування ХГС з включенням препаратів інтерферонового ряду (так званим «золотим стандартом», який застосовувався до недавнього часу) були недостатньо ефективними, мали високу частоту побічних ефектів, численні протипокази до лікування, але поряд з цим вони сприяли регресу фібротичних змін у значної частини хворих [1, 2].

Сучасна стратегія лікування хворих на ХГС, яка базується на застосуванні безінтерферонових схем інгібіторами протеаз і полімераз, безумовно, має переваги: скорочення терміну лікування до 12 тижнів, суттєве зменшення частоти побічних ефектів, високу ефективність (до 95-98%). Здавалося б, проблема лікування ХГС, врешті-решт, вирішена для пацієнтів, які після проведеного курсу протівірусної терапії, досягли стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) і мали нульовий або мінімальний ступінь фіброзу. Це звучить достатньо переконливо. Що стосується хворих з прогресуючими ступенями фіброзу F3-F4 (за шкалою Metavir), то після завершен-

ня курсу лікування протівірусними препаратами і досягненні ними СВВ, на жаль, фіброзні зміни у печінці залишаються й продовжують прогресувати [3, 4].

Таким чином, оцінка ефективності лікування ХГС обов'язково повинна враховувати його вплив на процес фіброзу. Чи можливий зворотний розвиток фіброзу спонтанно чи під впливом антифібротичних агентів? Це питання продовжує бентежити розум сучасних вчених. Адже «ідеальна» антифібротична терапія повинна діяти на різноманітні патогенетичні ланки фіброгенезу, а саме: зменшувати запальний процес в печінці шляхом дії на імунні механізми запалення; забезпечувати антиоксидантний захист мембран клітин печінки; гальмувати активацію зірчатих клітин печінки та зменшувати профіброгенний потенціал вже активованих зірчатих клітин [5].

На даний час продовжуються дослідження, направлені на винахід нових препаратів, здатних ефективно діяти на цитолітичний синдром, а також мати антифібротичні властивості та високий профіль безпеки для хворих на хронічний гепатит С. У цьому напрямі звертає на себе увагу новий комбінований препарат – трициклол, розроблений та виготовлений компанією Heilongjiang Province Wuchang Kuihua Pharmaceutical Industry Co., Ltd

на основі традиційних засобів китайської медицини, до складу якого входять різноманітні частини китайських рослин, а також порошок, отриманий із жовчного мішура свиней.

Комплексна дія компонентів трициклолу призводить до його здатності знижувати підвищені рівні трансаміназ при ураженні печінки; відновлювати порушені структури печінкової тканини шляхом стимулювання синтезу печінкового глікогену і білка печінки; запобігати клітинному окисленню та сприянню проліферації клітин печінки, що доведено результатами експериментальних і клінічних досліджень, проведених в Китаї з 1998 по 2017 роки [6, 7]. Результати цих досліджень продемонстрували здатність трициклолу захищати тканину печінки від дії токсичних факторів при лікуванні хворих протитуберкульозними препаратами, при враженні печінки внаслідок хіміотерапії після трансплантації нирки, в онкологічних хворих [8,9,10].

Згідно результатів дослідження Chen Naozhu і співавторів (2001 р.), застосування трициклолу у хворих на НАСГ супроводжувалось зниженням рівня АлАТ і АсАТ, ГГТ у сироватці крові, покращенням метаболічного профілю при добрій переносимості та високому комплаєнсі пацієнтів.

В сучасних умовах можливості терапевтичної дії на процес фіброгенезу представлено шляхом застосування комплексного препарату трициклол у хворих на ХГС після завершення ними противірусного лікування з метою дослідження його протифіброзного впливу.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 98 хворих на ХГС (у віці від 32 до 65 років, середній вік 43,5  $\pm$  10,9, 54 чоловіки, 44 – жінки), які закінчили курс ПВТ та мали, на цей час, рівень фіброзу F2 – F4. Всі пацієнти були розподілені на 2 групи. До 1-ї (основної) групи увійшли 52 особи (29 чоловіків та 23 жінки, які після проведеного курсу противірусної терапії та отримання ними СВВ, приймали трициклол по 2 табл. тричі на добу протягом 3-6 місяців. До 2-ї (порівняльної) групи увійшло 46 пацієнтів (25 чоловіків і 21 жінка), які після завершення курсу етіотропної терапії обрали варіант очікувальної тактики, тобто не отримували трициклол за приведеною вище схемою.

Всім пацієнтам, які були включені в дослідження, проводили загально-клінічні, імуноферментні, вірусологічні та інструментальні обстеження на початку лікування та в динаміці через 3, 6 місяців прийому трициклолу. Діагноз ХГС встановлювали на основі виявлення антитіл до HCV, неструктурних вірусних білків за допомогою імуноферментного аналізу та РНК-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції при наявності у хворих клінічних та лабораторних ознак хронічного гепатиту на протязі 6 місяців. Обов'язковим було визначення вірусного навантаження та генотипу HCV, відсутність маркерів вірусних гепатитів іншої етіології, а також вірусу імунодефіциту людини. Всім хворим проводився малоінвазивний клініко-біохімічний тест «Acti-Test» та «Fibro-Test», який базується на виявленні активності хронічного гепатиту та фіброзу печінки за системою



METAVIR, у сертифікованих комерційних лабораторіях «Сінево» та Українському лікувально-діагностичному центрі, а також визначали рівень фіброзу за допомогою еластографії методом зсувної хвилі з оцінкою щільності 7 печінкових сегментів.

1-в генотип був виявлений у 60 (61,2 %) хворих на ХГС, 3-а генотип діагностовано у 29 (29,6 %) осіб та 2-й – у 9 (9,2 %) пацієнтів.

У всіх пацієнтів активність аланінамінотрансферази (АлАТ) коливалась у межах від нормальних показників до помірно підвищених (від 18 до 124,7 Од/л). Кількість осіб, у яких були нормальні показники активності АлАТ склала 79 (80,6%), із підвищеною біохімічною активністю було 19 (19,4%) пацієнтів. Активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) знаходилась у межах норми у 72 (73,5%) осіб, підвищеною АсАТ виявилась у 26 (26,5%) пацієнтів.

За ступенем фіброзу пацієнтів розподілили наступним чином: фіброз F2 був виявлений у 35 (35,7%) осіб, високій ступінь фіброзу F3 мали 33 (33,7%) та F4 - 30 (30,6%) пацієнтів. В групах згідно вираженості фібротичних змін у печінці за шкалою Metavir хворі розпо-

ділилися наступним чином: 1-а група: F2 – 14 (26,9%), F3 – 16 (30,8%), F4 – 22 (42,3%); 2-а група: F2 – 21 (45,7%), F3 – 17 (36,9%), F4 – 8 (17,4%).

Всі пацієнти на час призначення трициклолу мали негативну RNA – HCV, так як пройшли курс ПБТ і мали СБВ.

**Результати та обговорення.** При порівнянні біохімічних показників функції печінки у хворих до лікування і після, можна відмітити відсутність достовірної різниці по відповідних біохімічних показниках ( $P > 0,05$ ). Як зазначалось вище, пацієнти досліджуваних груп закінчили 12-тижневий курс ПБТ та отримали СБВ. Так, концентрація білірубину суттєво не змінювалась в обох групах обстежених. Стосовно активності сироваткових трансаміназ АлАТ, АсАТ, то спостерігалось зниження цих показників у пацієнтів основної групи, у яких мало місце помірне їх підвищення до початку призначення трициклолу. У хворих 2-ї групи (група очікування) активність АлАТ, АсАТ теж зменшувалась, але не суттєво. Отже, після терапії трициклолом показники активності амінотрансфераз були дещо нижчими, ніж у хворих, які не отримували відповідної терапії.

Таблиця 1.

### Динаміка біохімічних показників у хворих на ХГС до і після лікування

Група	Білірубін, мкмоль/л		АлАТ		АсАТ	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1-а n=52	20,4±3,2	21,1±2,6	48,7±4,2	26,8±2,7*	59,8±3,6	34,6±2,8*
2-а n=46	20,8±2,9	19,8±1,7	51,2±4,7	46,8±3,2	54,6±4,2	50,4±4,6

\* - достовірність різниці з показником до лікування ( $P < 0,05$ )

Спостерігаючи за хворими на ХГС з підвищеним рівнем АЛАТ, АсАТ після проведеного курсу ПВТ, можна відмітити тенденцію до зниження печінкових амінотрансфераз у сироватці крові протягом 6 - 12 місяців, відповідно активність цитолітичного синдрому знижувалась поступово.

Регрес фібротичних явищ у печінці після проведеного противірусного лікування можливий лише при мінімальних ступенях фіброзу F0-1, F1 (за шкалою Metavir). Таких пацієнтів ми не вважали доцільним брати в дослідження. При виражених фібротичних змінах в печінці F2-3, F3-4, як показує практика спостереження за пацієнтами, процес фіброзування в печінці триває, і навіть може прогресувати залежно від цілого ряду етіопатогенетичних чинників.

У хворих на ХГС, які отримували трициклол (1-а група дослідження) суттєво зменшувався індекс фіброзу з  $0,72 \pm 0,02$  до  $0,32 \pm 0,04$  ( $P < 0,05$ ); у 2-й групі достовірних величин отримано не було, навіть спостерігалась тенденція до зростання фібротичних явищ у печінці, що відображено у таблиці №2 за даними індексу фіброзу (фібротест) та щільності печінкової паренхіми (еластометрія).

Узагальнені результати наших досліджень відображені у таблиці 3, де в кількісному та відсотковому відношеннях, згідно шкалі Metavir, показаний регрес фібротичних змін у печінці пацієнтів, які отримували трициклол на етапі після завершення ними противірусної терапії (1-а група) та пацієнтів, які не приймали даний препарат, очікуючи самовідновлення печін-

Таблиця 2.

**Динаміка рівня фіброзу у хворих на ХГС до і після лікування**

Група	Індекс фіброзу, F (FibroTest)		Щільність печінкової паренхіми (еластографія печінки)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1-а n=52	0,72±0,02	0,32±0,04* **	1,68±0,03	1,05±0,03* **
2-а n=46	0,58±0,03	0,62±0,03	1,58±0,03	1,60±0,03

\* - достовірність різниці з показником до лікування ( $P < 0,05$ )

\*\* - достовірність різниці з показником у другій групі ( $P < 0,05$ )

Таблиця 3.

**Показники рівня фіброзу згідно шкали Metavir у хворих на ХГС до і після лікування трициклолом**

Індекс фіброзу	1-а група n=52				2-а група n=46			
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування	
	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
F1	-	-	14	26,9	-	-	4	8,7
F2	14	26,9	16	30,8	21	45,7	15	32,6
F3	16	30,8	12	23,1	17	36,9	18	39,1
F4	22	42,3	10	19,2	8	17,4	9	19,6

кових клітин. Привертають увагу хворі на ХГС з прогресуючою стадією фіброзу F4, де чітко прослідковується зменшення їх відсотка після проведеного курсу лікування трициклолом, та перехід їх у стадію F3 і навіть F2, що говорить про наявність антифібротичних властивостей даного препарату.

Трициклол переноситься добре, побічних ефектів при його прийомі не спостерігалось у жодному випадку.

Отже, зміни в печінці, виявлені методом фібротесту та еластографії зсувної хвилі демонструють суттєве зниження індексу фіброзу та щільності печінкової паренхіми, що дозволяє рекомендувати даний препарат у складі комплексної терапії лікування

ХГС для відновлення печінкового матриксу пошкодженого вірусом.

#### **Висновки:**

1. Застосування трициклолу у хворих на ХГС, які завершили курс ПВТ і мали підвищену активність амінотрансфераз, сприяло зниженню їх активності, а отже зменшенню лабораторних проявів цитолітичного синдрому.
2. Зменшення показників індексу фіброзу печінки, зафіксоване методом фібротесту та еластографії зсувної хвилі після прийому трициклолу, відображає його здатність пригнічувати фіброгенез та сприяти відновленню клітин печінки пошкоджених вірусом.

### **Література**

1. Телегін Д.Є., Козько В.М., Дубінська Г.М. Прогнозування ефективності противірусної терапії хронічного гепатиту С за даними багатоваріаційного аналізу // Сучасна гастроентерологія. – 2013.№4(72).-С44-50.
2. Телегін Д.Є., Козько В.М., Бондар О.Є., Дубінська Г.М., Минак Є.Н., Мунтеану М. Інтерферон – опосередкована регресія фіброзу під час противірусної терапії хронічного гепатиту С при різних варіантах поліморфізму гена IL28B // Актуальна інфектологія. -2014.-№1(2).- С14-18.
3. Господарський І.Я., Гаврилюк Н.М., Прокопчук О.В. Порівняльна ефективність проти фіброзної терапії у хворих на хронічний гепатит С до і після завершення противірусної терапії //Гепатологія. – 2017.-№1(35).- С53-60.
4. Господарський І.Я., Гаврилюк Н.М., Прокопчук О.В. Можливості проти фіброзної терапії після елімінації вірусу гепатиту С // Інфекційні хвороби. – 2018.-№1(91).- С3-9.
5. Paris A.J., Snapir Z., Christopherson C.D. A Polymorphism that Delays Fibrosis in Hepatitis C Promotes Alternative Splicing of AZIN1, Reducing Fibrogenesis // Hepatology.-2011.- Vol. 54(6).- P.2198 – 2207.
6. Wei Shijun, Zhang Jie, Han Lianfeng. The thin layer light density method measurement of the schisandrin in TRICIKLOL [J]. Heilongjiang Medicine, 1998, 11(6):338-339.
7. Chen Haozhu, Ding Xunjie, Liao Futan, et al.; Practical Internal Medicine. 11<sup>th</sup> Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001:1866.
8. Zhu Xinxin, Wan Chaomin. Research progress on drug-induced liver damage [J]. China Practical Paediatrics, 2011(11):865-867.
9. Zhu Lijie. The study on the protective effect of triterpene and lignin on alcoholic liver injury and its mechanism [D]. Shenyang Agricultural University, 2013.
10. Gao He, Jin Wenjie, Xia Wei, et al. Meta-analysis of clinical efficacy of TRICIKLOL in treating fatty liver disease [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2015(6): 164-166.