

---

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені Данила Галицького  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

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

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ

# ГЕПАТОЛОГІЯ

№ 1 (15)  
Березень, 2012 рік

ЗМІСТ

**Актуальна проблема:**

В.П. Малыї Гепатит Е	4
-------------------------	---

**Огляди та лекції:**

Б.А. Герасун, О.В. Беседін, Р.Ю. Грицко, А.В. Чорновіл Лікування вагітних жінок із синдромом жовтяниці	24
---	----

**Оригінальні дослідження:**

Т.Б. Ривак, А.Я. Коваль Об'єктивізація інформаційного забезпечення раціональної фармакотерапії захворювань гепатобіліарної системи	42
--	----

О.М. Гаврилюк, Р.Ю. Грицко Особливості експресії маркера активації фіброгенних клітин $\alpha$ -SMA на різних стадіях розвитку хронічного гепатиту С	50
--	----

Л.В. Мороз, І.О. Давидюк, О.С. Андросова Оцінка рівня металопротеїназ-2 для визначення ступеню фіброзу печінки у хворих з мікст-інфекцією ХГС/ВІЛ	56
---	----

Д.Є. Телегін, В.М. Козько, Г.О. Дубінська, О.Є. Бондар, Є.Н. Минак, В.А. Боднар, Ж.М. Коста, М. Мунтеану Механізми порушення пігментного обміну при моно- та полі- етіологічних формах хронічних вірусних гепатитів	60
--	----

В.І. Янченко, І.В. Гомоляко, І.А. Боброва, І.О. Швадчин, Т.Л. Мартинович, О.В. Ляшок, Ж.Б. Клименко Вірусіндукований стеатоз печінки при хронічному гепатиті С в залежності від генотипу вірусу та рівня віремії.	71
--	----

Ю.Ю. Рябоконт Вміст ревматоїдного фактору IgM/IgG та циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові хворих з позапечінковими проява- ми хронічного гепатиту С	78
--	----

**Абстракти**

46-е Засідання європейської асоціації з вивчення хвороб печінки, Берлін, Німеччина, 30 березня – 3 квітня 2011 року	83
--	----

УДК 616.36 002.14 09

**МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ ПІГМЕНТНОГО ОБМІНУ ПРИ  
МОНО- ТА ПОЛІЕТИОЛОГІЧНИХ ФОРМАХ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ  
ГЕПАТИТІВ**

Д.Є. Телегін<sup>1</sup>, В.М. Козько<sup>2</sup>, Г.О. Дубінська<sup>3</sup>, О.Є. Бондар<sup>2</sup>, Є.Н. Минак<sup>3</sup>,  
В.А. Боднар<sup>3</sup>, Ж.М. Коста<sup>4</sup>, М. Мунтеану<sup>4</sup>

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького<sup>1</sup>  
Харківський національний медичний університет<sup>2</sup>

Полтавська Українська медична стоматологічна академія<sup>3</sup>

Гепато-гастроентерологічне відділення клініки Pitié-Salpêtrière, Париж, Франція<sup>4</sup>

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит, мікст-гепатит, гіпербілірубінемія, однонуклеотидний поліморфізм, инозин трифосфатаза, уридиндифосфат-глюкуронілтрансфераза.

**МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ПИГМЕНТНОГО ОБМЕНА ПРИ  
МОНО- И ПОЛИЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКИХ  
ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ**

Д.Е. Телегин, В.Н. Козько, Г.А. Дубинская, О.Е. Бондарь, Е.Н. Минак,  
В.А. Боднар, Ж.М. Коста, М. Мунтэану

В исследовании определена частота полиморфизма генов UGT1A1 и ITPA у больных моно- и полиэтиологическими формами хронических вирусных гепатитов, проанализирована связь между генетическими факторами, регулируемыми пигментный обмен, и их клинической манифестацией. Показано преобладание конъюгированной гипербилирубинемии при хронических вирусных гепатитах смешанной этиологии. Предложены способы диагностики и коррекции нарушений пигментного обмена различного происхождения.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, микст-гепатит, гипербилирубинемия, однонуклеотидный полиморфизм, инозин трифосфатаза, уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза.

**MECHANISMS OF PIGMENT METABOLISM DISORDERS IN MONO-  
AND DUAL FORMS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS**

D. Telehin, V. Kozko, G. Dubinska, O. Bondar, E. Mynak, V. Bodnar, J.-M.  
Costa, M. Munteanu

This study defines the frequency of UGT1A1 and ITPA gene polymorphism in patients with chronic viral hepatitis mono- or dual ethiology. The relationship between genetic factors and clinical manifestations of disorders of *bilirubin* metabolism is analyzed. The predominance of conjugated bilirubin in chronic viral

hepatitis dual etiology is shown. Methods of diagnosis and correction of *bilirubin metabolism* of different origin are described.

**Key words:** chronic viral hepatitis, mixt-hepatitis, hyperbilirubinemia, single-nucleotide polymorphism, inosinetriphosphatase, UDP-glucuronosyltransferase.

На тлі стрімкого вдосконалення методів лабораторної діагностики вірусних гепатитів за рахунок вірусологічних, імунологічних та генетичних досліджень помітно знижується увага клініцистів до таких традиційних діагностичних ознак як порушення пігментного обміну та гіпербілірубінемія. Жовтяниця, що її уособлює, ще донедавна вважалася синонімом самого визначення «гепатит», а сьогодні ми все частіше маємо справу із безжовтяничними формами хронічних гепатитів, адже їх лівову частку складають, так звані, «лагідний вбивця» хронічний гепатит С або хронічні гепатити змішаної етіології за участі того ж вірусу гепатиту С. Попри це, рівень гіпербілірубінемії і надалі залишається одним з визначальних факторів в оцінці термінальних стадій хронічних захворювань печінки (Child-Turcotte-Pugh), у прогнозуванні летальності (Model for End-stage Liver Disease, MELD) та при визначенні критеріїв корекції схем противірусної терапії хронічних вірусних гепатитів [1, 2].

Головним мотивом до проведення даного дослідження стала існуюча неузгодженість в оцінці різних ланок порушення пігментного обміну. А саме: 1) ступінь гіпербілірубінемії, що є важливою складовою сучасної класифікації стадій цирозу печінки, може виявитися необ'єктивним

критерієм у випадках спадкових або/та медикаментозних порушень пігментного обміну; 2) некон'югована гіпербілірубінемія у хворих, що отримують стандартну противірусну терапію, часто не пов'язана з рибавірин-індукованою гемолітичною анемією, але є проявом спадкового дефіциту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (UGT), що визначається як синдромом Жільбера і, відповідно, не потребує суттєвої корекції схем лікування; 3) спадковий дефіцит UGT може спотворювати дію препаратів, що використовуються у складі противірусної терапії. Наприклад, збільшення періоду напіввиведення парацетамолу та активності тироксину через порушення глюкуронізації не може не враховуватися при визначенні їх дози для корекції побічних ефектів противірусної терапії [3]. Потужним інгібітором UGT є ельтромбопаг, а відтак його використання для корекції ІФН-індукованої тромбоцитопенії у хворих з вродженим дефіцитом цього ферменту може призводити до суттєвого посилення дії тих препаратів, в метаболізмі яких він бере участь (парацетамол, НПЗЗ та ін.) [4]; 4) і, нарешті, залишається дискусійним і остаточно невирішеним питання впливу одночасно кількох гепатотропних вірусів на ступінь ураження печінки і, відповідно, на рівень гіпербілірубінемії

при хронічних вірусних гепатитах змішаної етіології [5, 6].

**Мета дослідження** – з'ясування основних механізмів порушення пігментного обміну та формулювання діагностичних критеріїв оцінки гіпербілірубінемії різного генезу у хворих на моно- та поліетіологічні форми хронічних вірусних гепатитів. Відповідно до задекларованої мети сформовано завдання дослідження: 1) встановити частоту гіпербілірубінемії зумовленої спадковим дефіцитом уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (поліморфізм гена UGT1A1, синдром Жільбера – СЖ) серед хворих на хронічні вірусні гепатити; 2) дослідити зв'язок некон'югованої гіпербілірубінемії як клінічної маніфестації рибавірин-індукованої гемолітичної анемії з поліморфізмом гена інозин трифосфатази (ІТРА); 3) оцінити причинно-наслідковий зв'язок між ступенем порушення пігментного обміну у формі гіпербілірубінемії та подвійною етіологією (HBV+HCV) хронічних вірусних гепатитів.

#### **Матеріали та методи**

Досліджувану групу було рандомізовано з пацієнтів лікарні Pitié-Salpêtrière Hospital (Париж, Франція), Львівської, Полтавської та Харківської обласних інфекційних клінічних лікарень (Україна) відповідно до угоди про співпрацю між Львівським національним медичним університетом імені Данила Галицького та Лабораторією Envensia і за участі гепато-гастроентерологічного відділення лікарні Pitié-Salpêtrière Hospital (Париж, Франція).

Критерії включення та виключення у дослідження були однаковими для усіх хворих. Попередньо визначали генотип вірусу гепатиту С (HCV), вірусне навантаження та стадію фіброзу методом ФіброТест відповідно до рекомендованих методів. Усім хворим було проведено генетичний аналіз сироватки крові у лабораторії Cerba laboratory (Сержі-Понтуа, Франція). Пацієнти, в яких визначали поліморфізм генів UGT1A1 та ІТРА, усувалися від дослідження, якщо вони були коінфіковані вірусом гепатиту В (HBV) або мали інші захворювання печінки (алкогольна хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, автоімунний гепатит, гемангіоматоз).

Із загальної кількості 259 попередньо відібраних пацієнтів критеріям включення відповідали 236 хворих. Біологічна та клінічна характеристика пацієнтів, включених у дослідження, наведена у таблиці 1.

Як бачимо, пацієнти різних клінічних центрів не мали значущих відмінностей у співвідношенні генотипів 1 та 2/3 (сприятливих до лікування), у вірусному навантаженні, статі та у ступені фіброзу. Натомість хворі з клініки Pitié-Salpêtrière були достовірно старші за віком, мали менше метаболічних факторів ризику (нижче значення ІМТ і нижчий рівень глюкози натще) та меншу частоту стійкої вірусологічної відповіді на противірусну терапію, що, можливо, пов'язано із відмінностями у віці та етнічній приналежності хворих.

В іншій групі дослідження, у хворих на хронічний гепатит змішаної

етиології (HBV/HCV) – 68 осіб, в яких було виключено клінічні ознаки спадкових порушень пігментного обміну, оцінювали рівні гіпербілірубінемії у порівнянні із хворими на моноетиологічний хронічний гепатит С (ХГС) – 403 особи та хронічний гепатит В (ХГВ) – 123 особи без ознак дефіциту УДФ-ГТ.

Проби було проаналізовано всліпу, не знаючи жодних даних пацієнтів та відповідно до рекомендованих

процедур [7-9]. ФіброТест поєднав вік та стать з наступними п'ятьма маркерами: альфа2-макроглобулін, гаптоглобін, гамма глутамілтранспептидаза (GGT), загальний білірубін та аполіпопротеїн А1. Аполіпопротеїн А1, альфа2-макроглобулін та гаптоглобін визначалися методами турбідиметрії (системами Modular та Cobas Integra від Roche Diagnostics, Мангейм, Німеччина) та нефелометрії (BNII від Dade-Behring-Siemens

Таблиця 1.

## Біологічна та клінічна характеристика хворих групи дослідження.

Вихідні характеристики	Hospital Pitié-Salpêtrière	Інфекційні клінічні лікарні Львова, Харкова, Полтави	Значення р
Кількість обстежених	157	79	<0.0001
Вік	46 (44-49)	41 (37-45)	<0.0001
Вік > 40 років	121 (77%)	43 (54%)	0.0004
Чоловіча стать	93 (59%)	47 (59%)	0.97
Незначне споживання алкоголю*	78 (80%)	65 (82%)	0.95
Етнічні групи			
Європеїдна	120 (76%)	79 (100%)	<0.0001
Негроїдна	28 (18%)	0 (0%)	
Монголоїдна	9 (6%)	0 (0%)	
ІМТ*	24 (23-25)	27 (26-29)	<0.0001
ІМТ >25	46 (34%)	31 (76%)	<0.0001
HCV RNA (log <sub>10</sub> IU/mL)	5.8 (5.7-6.0)	5.7 (5.6-5.9)	0.06
HCV RNA >600.000 IU/mL	82 (52%)	39 (49%)	0.68
HCV генотип			
- генотип 1	89 (57%)	65 (82%)	
- генотип 2	15 (10%)	3 (4%)	
- генотип 3	21 (13%)	11 (14%)	
- генотип 4/5	32 (20%)	0 (0%)	
сприятливі для лікування G2/G3	36 (23%)	14 (18%)	0.36
ALT (IU/L)	60 (53-71)	102 (68-136)	0.002
Глюкоза натще	4.7 (4.6-4.9)	5.5 (4.7-5.7)	0.0003
Виражений фіброз (F2F3F4)	77 (49%)	37 (48%)	0.75
ActiTest	0.42 (0.33-0.49)	0.59 (0.50-0.75)	0.004
Виражена активність (A2A3)	61 (38%)	46 (58%)	0.005
Виражений стеатоз (S2S3S4)	21 (21%)	14 (34%)	0.08

\* відсутність вживання алкоголю констатовано у 139 випадках. Низький рівень вживання алкоголю було визначено як максимум 20 г/день для жінок і 30 г/день для чоловіків.

Healthcare Diagnostics, Дірфілд, Іллінойс, США), а також при використанні реагентів виробника (Roche Diagnostics, Мангейм, Німеччина, та Siemens Healthcare Diagnostics, Дірфілд, Іллінойс, США) і реагентів Diagam (Гіленг'ен, Бельгія) для турбідиметричного аналізу на альфа2-макроглобулін. Коефіцієнт варіації всіх тестів був нижче 3%. GGT, аламінінотрансфераза (АЛТ), аспатамінінотрансфераза (АСТ), загальний білірубін, загальний холестерин, тригліцериди та глюкоза натще визначалися, використовуючи аналізатори Hitachi 917, Modular та Cobas Integra (Roche Diagnostics, Мангейм, Німеччина). АктіТест поєднав ті ж п'ять маркерів, що і ФіброТест, плюс АЛТ. СтеатоТест поєднав ті ж шість маркерів, що і АктіТест, плюс аспарат амінінотрансфераза (АСТ), тригліцериди сироватки, холестерин, глюкозу натще та індекс маси тіла.

Вірусне навантаження гепатиту С визначалося при використанні проби кількісного аналізу Abbott M2000sp/rt HCV в реальному часі (Abbott, Ранжі, Франція). Генотипи вірусу гепатиту С визначалися в ході часткового секвенування гена NS5B та порівняння отриманої послідовності нуклеотидів з еталонним штамом шляхом філогенетичного аналізу [10].

Пацієнти досліджувалися на наявність поліморфізму гена інозин трифосфатази ІТРА у двох рестрикційних фрагментах (rs1127354 та rs7270101) та поліморфізму гена уридиндифосфатглюкуронілтрансферази UGT1A1, вивчаючи вільноциркулюючу ДНК сироватки крові після екстракції автоматизованою

системою NucliSENS<sup>®</sup>easyMag<sup>®</sup>.

Генотип ІТРА визначався аналізом кривої плавлення гібридизаційних зондів з використанням інструменту LightCycler<sup>®</sup>480 (Roche Diagnostics, Мелан, Франція) [11]. Короткий опис: 5 мкл проби ДНК було ампліфіковано в кінцевому об'ємі 20 мкл, використовуючи мастер-мікс для генотипування LC480 (Roche Diagnostics, Мелан, Франція), що містив по 0,5 мкмоль кожного праймеру, 0,25 мкмоль кожного зонду. Умови циклу були наступними: стадія денатурації протягом одного циклу при температурі 95 °С протягом 8 хвилин, ампліфікація цільової ДНК протягом 45 циклів при температурі 95 °С протягом 10 секунд, цикл при 95 та 45 °С протягом 2 хвилин при кожній температурі та подальша лінійна зміна температури до 75 °С при неперервному зборі даних флуоресцентного аналізу (1°С).

Генотипи було визначено як СС, АС або АА (мінорний алель = А) для ІТРА rs1127354 та АА, АС або СС (мінорний алель = С) для ІТРА rs7270101.

Поліморфізм функціонального промотора ТАТА-боксу гена UGT1A1 було проаналізовано шляхом фрагментарного аналізу за методом Vaudhuin та співавт. [12]. Короткий опис: було проведено ампліфікацію в 20 мкл реакційної суміші, що містила 1х буфер, 1,25 ммоль MgCl<sub>2</sub>, 1 ммоль кожного dNTP, 0,125 мкмоль кожного праймера (Sigma-Aldrich, Ліон, Франція) та 1,25 од. ДНК-полімерази (Roche Diagnostics, Мелан, Франція). Після початкової фази денатурації, що тривала 8 хвилин при температурі 95°С, проби було ампліфіковано в

ході 30 циклів денатурації при 95°C протягом 30 секунд, гібридизації при температурі 60 °C протягом 30 секунд та пролонгації при температурі 72°C протягом 1 хвилини. Після чого продукти реакції було переведено у генетичний аналізатор ABI PRISM 3130 та проаналізовано за допомогою програмного забезпечення GeneMapper v4.5 (Applied Biosystems, Куртшабейф, Франція). Генотипи було визначено як UGT1A1\*1, UGT1A1\*28, UGT1A1\*36 або UGT1A1\*37 з гомозиготним або гетерозиготним статусом. Генотипи UGT1A1\*28 та UGT1A1\*37 розглядалися як пов'язані зі зниженим рівнем транскрипції гена UGT1A1 у порівнянні з генотипом UGT1A1\*1 дикого типу.

У статистичному аналізі використовувалися: точний критерій Фішера, критерій хі-квадрат, критерій Ст'юдента, критерій Манна-Уїтні та складна логістична регресія для багатоваріаційного аналізу [13]. Для всіх аналізів використовувалися двосторонні статистичні випробування; Р-значення, рівне 0,05 чи менше, вважалося значимим. В оцінці усіх достовірностей використовувалося програмне забезпечення Number Cruncher Statistical Systems 2003 (NCSS, Кайсвіль, Юта, США) [13].

Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації: пацієнтів було поінформовано,

отримано від них інформовані згоди. Дослідження було схвалено Комітетом з питань етики (СРР Ільде-Франс III).

#### Результати та обговорення

Мутацію UGT1A1\*28, із якою асоціюється знижений рівень транскрипції гена UGT1A1 і, відповідно, дефіцит УДФ-ГТ, виявлено у 141 пацієнта (60% від числа усіх обстежених хворих на моноетіологічний ХГС). Співвідношення різних генотипів UGT1A1 серед пацієнтів України та Франції наведено у таблиці 2.

У 44% хворих дана мутація була у гетерозиготному статусі. Гомозиготний статус мали 16% хворих, саме серед них цілком слушно було очікувати клінічної маніфестації ферментопатії у формі некон'югованої гіпербілірубінемії, – СЖ. Для перевірки цих припущень результати генетичного дослідження співставили із ознаками клінічної маніфестації некон'югованої гіпербілірубінемії (зростання непрямого білірубину). У якості клінічних тестів, що дозволяли підтвердити зв'язок гіпербілірубінемії із дефіцитом УДФ-ГТ, використовували гіпокалорійну дієту та пробу із фенобарбіталом. Враховуючи аутосомно-рецесивний тип успадкування СЖ, логічно було очікувати маніфестації некон'югованої гіпербілірубінемії саме у 37-ми гомозиготних за UGT1A1x28 пацієнтів. Натомість,

Таблиця 2.

#### Частота виявлення мутації UGT1A1\*28 серед хворих на ХГС.

Мутація UGT1A1*28	Франція	Україна	Разом
- немає	71 (45%)	24 (30%)	95 (40%)
- гетерозигота	65 (41%)	39 (50%)	104 (44%)
- гомозигота	21 (13%)	16 (20%)	37 (16%)

клінічні прояви СЖ (гіпербілірубінемію) мали лише 16 осіб (43% гомозигот). Серед 15-ти українських пацієнтів із констатованою гіпербілірубінемією, гомозиготами за мутацією UGT1A1x28 були 53% хворих. Звідси закономірно випливає припущення, що в інших 47% випадків гіпербілірубінемія була пов'язана не із спадковою вадою, а розвинулася у результаті порушень пігментного обміну, ініційованих власне вірусом гепатиту С. Співставляючи виявлену нами частоту гомозигот по мутації UGT1A1x28 серед хворих на ХГС (16%) із даними літератури про її поширеність у загальноєвропейській популяції (35-40%), можна помітити статистично вірогідне зниження її частоти у досліджуваній групі ( $p < 0,05$ ). Цей факт разом із поміченою дисоціацією між генетичними передумовами та клінічною маніфестацією СЖ дозволяє припустити існування антагоністичної інтеркурренції між спадковим дефіцитом УДФ-ГТ та персистенцією HCV через можливий супресивний вплив вірусу HCV на фенотипову експресію мутації UGT1A1x28, що відкриває широкі обрії для подальших досліджень у галузі вивчення взаємодії

геномів макроорганізму та персистуючих у ньому патогенів.

Інший фактор розвитку гіпербілірубінемії, що вивчався у хворих які отримують ПВТ з приводу ХГС це – рибавірин-індукована гемолітична анемія, яка, окрім гематологічних відхилень, супроводжується наростанням некон'югованої фракції білірубину. Ми спиралися на результати досліджень А. J. Tompson та співавт., у яких показано прямий зв'язок між дефіцитом ферменту інозин трифосфатази (ІТРА), зумовленого поліморфізмом відповідного гена у рестрикційних фрагментах rs1127354 та rs7270101, та зниженням частоти рибавірин-індукованої гемолітичної анемії [14]. В Україні подібні дослідження до цього часу не проводилися. Генотипи гена ІТРА визначали як СС, АС або АА. Мінорний алель А для ІТРА для rs1127354 та мінорний алель С для ІТРА rs7270101 визначають дефіцит ІТРА і, відповідно, запобігають розвитку рибавірин-індукованої гемолітичної анемії. Результати визначення частоти цих мінорних алелів, а відтак, і спадкового дефіциту ІТРА у досліджуваних групах, – представлено у таблиці 3.

Таблиця 3.

## Частота виявлення спадкового дефіциту ІТРА

Рестрикційний фрагмент	Генотип	Кількість хворих	Частота, %	Дефіцит ІТРА/Гемоліз
rs1127354	АА	0	0	+/-
	АС	15	19	+/-
	СС	64	81	-/+
rs7270101	СС	2	2	+/-
	АС	18	23	+/-
	АА	59	75	-/+

Як бачимо, всього виявлено 44 хворих із спадковим дефіцитом інозин трифосфатази за двома рестрикційними фрагментами, що становить 55,7%. Саме у цій категорії пацієнтів можна було очікувати наявність резистентності до рибавірин-індукованої гемолітичної анемії. У решти хворих (44,3%) мінорних алелів ІТРА виявлено не було і у них, відповідно, ризик гемолітичної анемії був значно вищим. Для перевірки цих припущень ми співставили рівні зниження гемоглобіну та зростання непрямого білірубину у двох групах хворих: перша група – 44 хворих з мінорними алелями (А – для rs1127354 та С – для rs7270101) і, відповідно, із спадковим дефіцитом ІТРА; друга група – 35 хворих без цих мінорних

алелів. Одержані результати наведено на рисунку 1.

Як бачимо, ступінь зниження гемоглобіну внаслідок рибавірин-індукованої гемолітичної анемії є суттєво меншим у пацієнтів із спадковим дефіцитом ІТРА. Ці відмінності набувають статистичної достовірності вже з третього тижня ПВТ (зниження на 35 г/л проти 10 г/л,  $p < 0,05$ ) і сягають найбільших розбіжностей на 9-у тижні ПВТ (55г/л проти 28г/л,  $p < 0,05$ ) та зберігаються до завершення курсу лікування. Натомість, нами не виявлено прямої лінійної залежності між інтенсивністю зниження гемоглобіну та ступенем наростання непрямої фракції білірубину. Це, на нашу думку, може бути пов'язано із відсутністю у даних пацієнтів вираженої печінкової

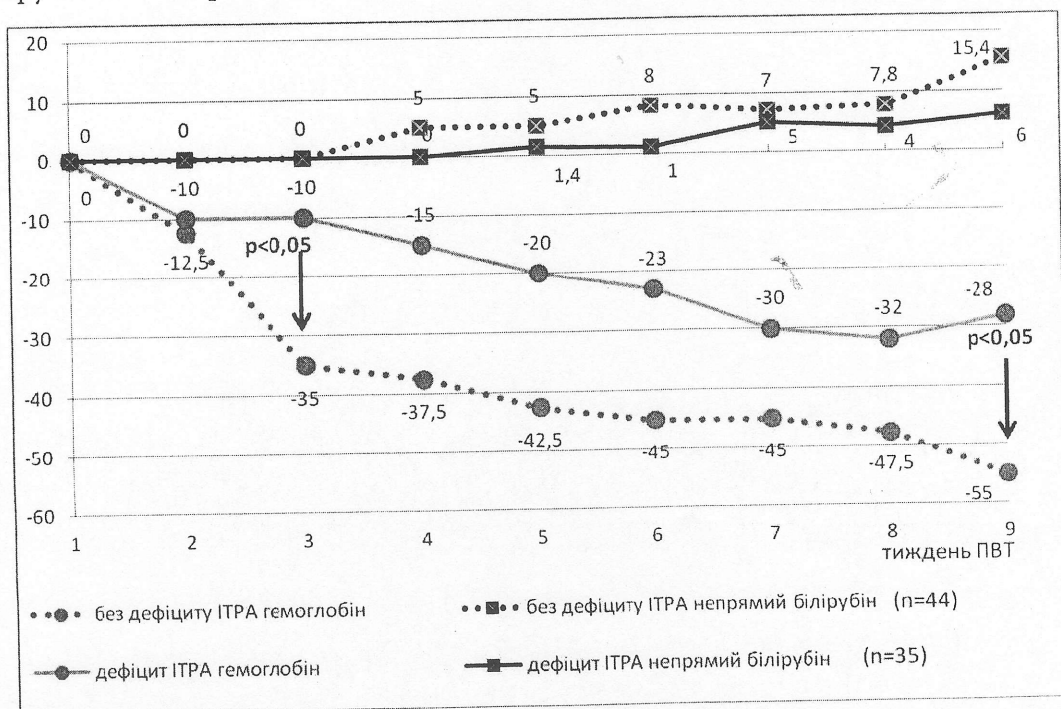


Рисунок 1. Динаміка змін сироваткової концентрації гемоглобіну та непрямого білірубину на тлі ПВТ ХГС у хворих із спадковим дефіцитом ІТРА та без дефіциту ІТРА.

недостатності та дефіциту UGT і, відповідно, – із збереженням функції захоплення, кон'югації та екскреції надмірно виробленого білірубину. Виявлення подібної лінійної залежності між ступенем гемолітичної анемії та рівнем зростання непрямого білірубину у хворих із декомпенсованими захворюваннями печінки могло би бути використано в якості додаткової діагностичної ознаки латентної стадії печінкової недостатності. Відмінності у ступені некон'югованої гіпербілірубінемії залежно від наявності/відсутності спадкового дефіциту ІТРА набули статистичної достовірності лише на 9-у тижні лікування (6 мкмоль/л проти 15 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), коли ступінь зниження гемоглобіну перевищив 55 г/л.

При порівнянні ступеня

гіпербілірубінемії у хворих на різні за етіологією хронічні вірусні гепатити (рисунок 2), у підтвердження притаманних ХГС особливостей, нами помічено достовірно нижчі рівні білірубину у хворих на моноетіологічний хронічний гепатит С, ніж у хворих на хронічний гепатит В (31,3 мкмоль/л проти 80,9 мкмоль/л – відповідно,  $p < 0,05$ ). Натомість, при хронічних гепатитах подвійної етіології (В+С) нами не виявлено статистично достовірної різниці у ступені гіпербілірубінемії при порівнянні із ХГС (37,5 мкмоль/л проти 31,3 мкмоль/л – відповідно,  $p > 0,05$ ).

Можливо, така подібність пов'язана із притаманним мікст-гепатитам переважанням реплікативної активності вірусу гепатиту С, а відтак – з маніфестацією властивого

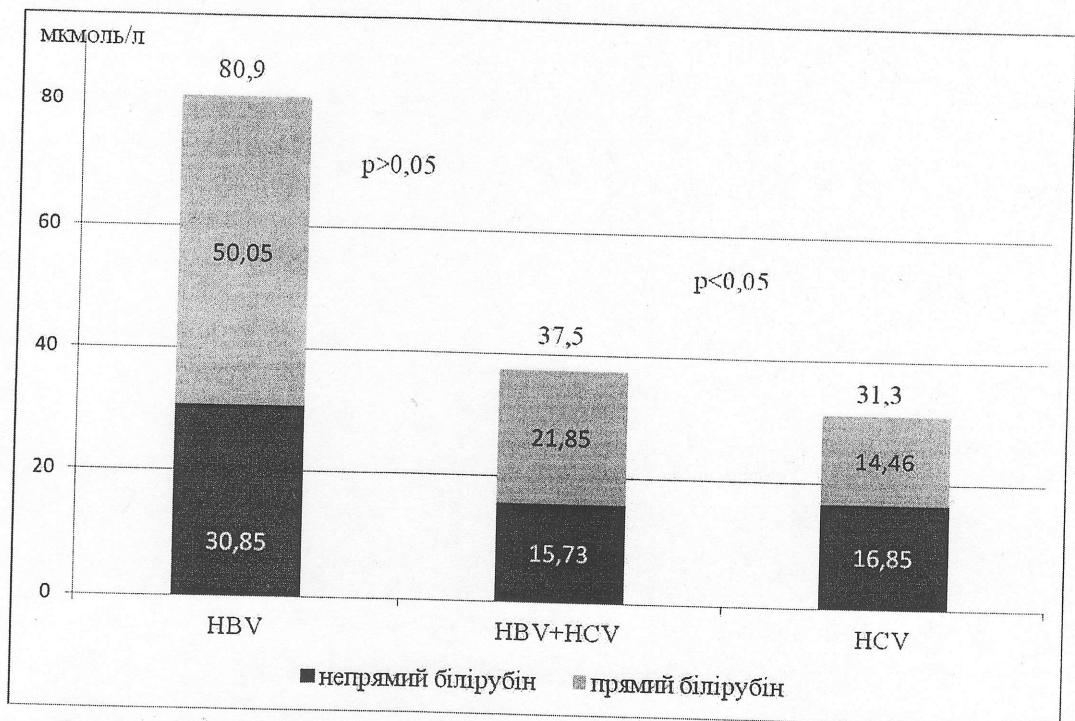


Рисунок 2. Рівні гіпербілірубінемії при хронічних гепатитах різної етіології.

гепатиту С безжовтяничного перебігу. В усіх групах порівняння достовірно переважала фракція кон'югованого білірубину, що, з одного боку, може бути проявом холестатичного синдрому, притаманного ХГВ, а з іншого боку – наслідком порушення обміну жовчних кислот, патогномічною для ХГС [15]. Цікавою особливістю порушень пігментного обміну при хронічних гепатитах подвійної (В+С) етіології, на нашу думку, є достовірно вищі рівні прямого білірубину (21,85 мкмоль/л) порівняно з моноетіологічним ХГС (14,46 мкмоль/л) на тлі практично ідентичних концентрацій загального білірубину.

#### **Висновки.**

Мутація UGT1A1\*28, із якою асоціюється знижений рівень транскрипції гена UGT1A1 і, відповідно, спадковий дефіцит уридиндифосфатглюкуронілтрансферази, зустрічається із частотою 60% серед хворих на ХГС. 16% цих хворих мають гомозиготний статус даної мутації, однак клінічно гіпербілірубінемія у формі синдрому Жільбера маніфестує менш, ніж у половини пацієнтів. Це дозволяє припустити існування антагоністичної інтеркурентції між окремими генами макроорганізму та геномом персистуючих у ньому патогенів.

У більшості хворих СЖ має латентний перебіг, що виявляється лише при проведенні провокаційних тестів і може становити загрозу підвищеної гепатотоксичності окремих медикamentів.

Спадковий дефіцит інозин трифосфатази за рестрикційними фрагментами rs1127354 та rs7270101 виявлено у 55,7% хворих на ХГС. Ця генетична вада достовірно знижує частоту та ступінь рибавірин-індукованої гемолітичної анемії у хворих, що отримують ПВТ з приводу ХГС. Статистично достовірний зв'язок дефіциту ІТРА та некон'югованої гіпербілірубінемії проявляється лише при виражених ступенях гемолітичної анемії. Моніторинг лінійної залежності між ступенем рибавірин-індукованої гемолітичної анемії та швидкістю зростання прямого білірубину може бути використаний в якості додаткової діагностичної ознаки латентної стадії хронічної печінкової недостатності.

Найвищий рівень гіпербілірубінемії серед хворих на хронічні вірусні гепатити констатовано при ХГВ. При хронічних гепатитах подвійної етіології (В+С) ступінь порушення пігментного обміну є достовірно нижчим, ніж при моноетіологічному гепатиті В, і не відрізняється від моноетіологічного ХГС. Особливістю гіпербілірубінемії при хронічних гепатитах подвійної етіології є достовірне переважання фракції прямого білірубину порівняно з моноетіологічним ХГС. Цей феномен міг би стати предметом подальших досліджень мікст гепатитів для оцінки впливу порушень пігментного обміну на ефективність протівірусної терапії та для вибору оптимальних схем їх корекції у пацієнтів, що інфіковані одночасно кількома гепатотропними вірусами.

ЛИТЕРАТУРА

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *Journal of Hepatology* 2011 vol. 55 P.245–264.
2. AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the Patient for Liver Transplantation // *Hepatology*, Vol. 41, No. 6, 2005
3. Rauchschalbe SK, Zühlendorf MT, Wensing G, Kuhlmann J. Glucuronidation of acetaminophen is independent of UGT1A1 promotor genotype // *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004 Feb;42(2):73-7.
4. Revolade, summary of product characteristics // European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu/> Last updated 31 May 2011
5. Шкурко Т.В., С.Г. Чешик. Острый гепатит В у анти-НСV-положительных пациентов // *Вопросы вирусологии.*-2000. №3.-с.32-35
6. Румянцев О.Н., А.В. Калинин, С.В. Скворцов, А.П. Васильев, И.И. Полякова Частота выявления и клинические особенности хронических болезней печени, ассоциированных с сочетанной инфекцией HBV и HCV // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копропроктологии* – 1999.-№4.-С.48-50
7. Halfon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:22–39.
8. Imbert-Bismut F, Messous D, Thibaut V, Myers RB, Piton A, Thabut D, et al. Intralaboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest) and reference ranges in healthy blood donors. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:323–333.
9. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004;3:8.
10. Laperche S, Saune K, Deny P, Duverlie G, Alain S, Chaix ML, et al. Unique NS5b hepatitis C virus gene sequence consensus database is essential for standardization of genotype determinations in multicenter epidemiological studies. *J Clin Microbiol* 2006;44:614–616.
11. Jouannic JM, Costa JM, Ernault P, Bénifla JL. Very early prenatal diagnosis of genetic diseases based on coelomic fluid analysis: a feasibility study. *Hum Reprod* 2006;21: 2185–8.
12. Baudhuin LM, Highsmith WE, Skierka J, Holtegaard L, Moore BE, O’Kane DJ. Comparison of three methods for genotyping the UGT1A1 (TA)<sub>n</sub> repeat polymorphism. *Clin Biochem* 2007;40:710–7.
13. Hintze JL. NCSS 2007 User Guide. Number Cruncher Statistical Systems 2007 Software NCSS Kaysville, Utah: NCSS; 2007.
14. Alexander J. Thompson, Jacques Fellay et al. Variants in the ITPA Gene Protect Against Ribavirin-Induced Hemolytic Anemia and Decrease the Need for Ribavirin Dose Reduction // *Gastroenterology* Volume 139, Issue 4, Pages 1181-1189, 2010
15. Scholtes C, Diaz O, Icard V, Kaul A, Bartenschlager R, Lotteau V, André P. Enhancement of genotype 1 hepatitis C virus replication by bile acids through FXR // *J Hepatol.* N48(2), P.192-199,-2008.