

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК: 616.36-002.022-06:616.34(043.3)

**Фролова Любов Сергіївна**

**Особливості перебігу інфекційних хвороб, що супроводжуються  
ураженням гепатобіліарної системи**

**14.01.38 – Загальна практика – сімейна медицина**

**Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра**

**Науковий керівник:**

**кандидат медичних наук,**

**доцент кафедри інфекційних**

**хвороб з епідеміологією**

**Ільїна Ніна Іванівна**

**СУМИ – 2017**

## **ЗМІСТ**

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b>	<b>3</b>
<b>ВСТУП</b>	<b>5</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	<b>10</b>
1.1 Загальні відомості про опісторхоз згідно з сучасними уявленнями	10
1.2 Основні принципи діагностики та лікування опісторхозу	18
1.3 Загальні відомості про вірусний гепатит С згідно з сучасними уявленнями	23
1.4 Основні принципи діагностики та лікування вірусного гепатиту С	28
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ</b>	<b>30</b>
2.1 Матеріали дослідження. Загальна характеристика клінічних груп хворих	30
2.2 Методи дослідження	32
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ</b>	<b>35</b>
3.1 Клінічний перебіг опісторхозу в природному осередку	35
3.2 Епідеміологічні особливості та клінічний перебіг ХВГС	40
<b>ВИСНОВКИ</b>	<b>44</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</b>	<b>45</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	<b>46</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ELISA	–enzyme-linked immunosorbent assay
HBsAg	–поверхневий антиген вірусу гепатиту В
HCV-інфекція	– інфекція, спричинена вірусом гепатиту С
METAVIR	–морфологічна шкала для визначення ступеня фіброзу
PEG-IFN	–пегільований інтерферон
АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
ВАГ	– вторинна артеріальна гіпертензія
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ГГТП	–гама-глутамілтранспептидаза
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ГЦК	– гепатоцелюлярна карцинома
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	–електрокардіографія
ІФА	–імуноферментний аналіз
ІФН	–інтерферон
ІХС	–ішемічна хвороба серця
ЛФ	–лужна фосфатаза
ОКЗ СОІКЛ	– Обласний комунальний заклад «Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня імені З. Й. Красовицького»
ОЧП	– органи черевної порожнини
ПВТ	– протівірусна терапія
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РНГА	–реакція непрямой гемаглютинації
РНК	– рибонуклеїнова кислота
СВВ	– стійка вірусологічна відповідь
СН	– серцева недостатність

СНД	–Співдружність Незалежних Держав
УЗД	–ультразвукове дослідження
ХВГ	–хронічний вірусний гепатит
ХВГС	–хронічний вірусний гепатит С
ШОЕ	–швидкість осідання еритроцитів
ЩЗ	–щитоподібна залоза

## Вступ

### *Актуальність*

Патологія печінки і жовчовивідних шляхів є досить поширеною, характеризується тривалим перебігом і здатністю до хронізації, займаючи провідне місце серед уражень інших органів травного каналу.

Давно відома синдромальна спрямованість захворювань травної системи. До того ж, чим довше страждає вказаний тракт, тим частіше і глибше пошкоджуються суміжні органи (И.С. Смиян, 1962,1973). Тому виникають ситуації, коли важко визначити, яка патологія є первинною (наприклад, гастродуоденіт чи гепатохолецистит чи, все-таки, інфекційний агент у випадку захворювання гепатобіліарної системи інфекційної етіології), а яка вторинною.

Ряд інфекційних захворювань характеризуються ураженням гепатобіліарного тракту, таких як вірусні гепатити, опісторхоз, лямбліоз, лептоспіроз, псевдотуберкульоз та ін. Для Сумського регіону досить актуально захворюваність на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС), що становила в 2015 році - 29,5, у 2014 році – 28,0 (Україна 13,9 та 12,8 відповідно) на 100 тис. населення, та на опісторхоз: у 2014 році - 16,7, у 2015 - 22 (в Україні цей показник за 2015 рік дорівнює 0,67).

Вірусний гепатит С (ВГС) на теперішній час залишається однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я України та світу. 180 млн чоловік у всьому світі мають хронічну HCV-інфекцію і схильні до ризику захворюваності та смертності від цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [10]. У зв'язку з швидкими темпами поширеності інфекції, відсутністю специфічної профілактики, високою частотою хронізації (від 50,0% до 85,0%), частими несприятливими наслідками захворювання, високовартісним лікуванням ХВГС та його ускладнень, проблема є не тільки медичною, але й соціально-економічною [9,10,14,53].

Опісторхоз - природно-осередкове захворювання Сумщини, є другим за величиною осередком після Об-Іркутського басейну, де екстенсивність інвазії місцевого населення досягає 85 % [6], поширений в басейні Дніпра і його приток

(Псел, Сула, Сейм, Ворскла та ін.). Захворюваність на території Сумської області висока і не має тенденції до зниження (у 2015 році захворюваність зросла на 34 %). Даний біогельмінтоз може призвести до формування вторинних імунодефіцитних станів, посилювати епідеміологічно несприятливу ситуацію щодо кишкових бактеріозів, знижувати ефективність вакцинопрофілактики при різних інфекціях, ускладнювати перебіг та збільшувати частоту супутньої патології.

*Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.*

Основні результати роботи отримані при виконанні планової теми науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету «Застосування нових методів діагностики, не медикаментозних та хіміотерапевтичних методів лікування поширених інфекцій в умовах Північно-Східного регіону України» (№ державної реєстрації 0107U001293).

*Мета роботи.*

Вивчити особливості ураження гепатобіліарної системи при найбільш поширених інфекційних хворобах Сумщини.

*Завдання.*

- Вивчити епідеміологічні особливості опісторхозу та хронічного вірусного гепатиту С в Сумській області.
- Вивчити клінічні особливості уражень гепатобіліарної системи у хворих на опісторхоз та вірусний гепатит С.
- Вивчити морфо-функціональні зміни печінки та жовчовивідних шляхів при ХВГС та опісторхозі.
- Дослідити вплив супутньої патології гепатобіліарної системи на розвиток та перебіг опісторхозу і хронічного вірусного гепатиту С.
- Дослідити ефективність сучасних методів діагностики захворювань гепатобіліарної системи інфекційної етіології.

*Об'єкт дослідження:* хворі на хронічний вірусний гепатит С, хворі на опісторхоз, медичні карти стаціонарних та амбулаторних хворих.

*Предмет дослідження:* ураження гепатобіліарної системи при ХВГС та опісторхозі.

*Методи дослідження:*

1 загальноклінічні методи дослідження (збір епідеміологічного анамнезу, фізикальне обстеження, вивчення клінічної картини захворювання, клінічний, біохімічний аналіз крові);

2 імунологічні дослідження (імуноферментний аналіз для визначення антитіл до опісторхісів, вірусного гепатиту С);

3 ПЛР (визначення генотипу HCV, його вірусного навантаження);

4 пункційна біопсія, фібротест – для визначення ступеня фіброзу печінки;

5 інструментальні методи дослідження (УЗД ОЧП);

6 статистична обробка результатів з використанням пакету програм Microsoft Office, критерій Стьюдента.

*Наукова новизна отриманих результатів.*

Поглиблено уявлення про клінічні, епідеміологічні особливості перебігу опісторхозу та ХВГС; встановлено зв'язок лабораторних, інструментальних показників у залежності від супутньої патології.

Уточнено, що на опісторхоз частіше хворіють чоловіки середнього віку. Недуга має хронічний перебіг середнього ступеню тяжкості з мінімальним ступенем інвазії. Доведено, що при цій інвазії уражається переважно жовчний міхур: виявлялося ущільнення стінки у кожного другого, конкременти були лише у незначної частки хворих. Найчастіше розвивається хронічний холецистит та гастродуоденіт середнього ступеня тяжкості у стадії загострення зі збереженою секреторною функцією.

Доповнено, що на ХВГС хворіє практично однакова кількість чоловіків і жінок переважають особи середнього віку. Захворювання має хронічний перебіг з мінімальною активністю. Майже половина обстежуваних не пред'являла активно

скарг. У кожного другого у жовчному міхурі виявлялося ущільнення стінки, конкременти були у кожного четвертого. Найбільш частим супутнім захворюванням виявився хронічний холецистит у стадії нестійкої ремісії.

*Практичне значення отриманих результатів :*

Доведено необхідність врахування загальноприйнятих фізикальних та інструментальних методів обстеження та супутньої патології для прогнозування відповіді хворого на етіотропне лікування та адекватного вибору терапії.

*Апробація отриманих результатів.*

Основні положення результатів досліджень висвітлено і оприлюднено у формі тез на IV Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (Суми, 21-22 квітня 2016 року), науковій практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і інфекційних захворювань» (Львів, 12-13 травня 2016 року), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти (Суми, 15-16 червня 2016 року), Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (Вінниця, 29-30 вересня 2016 року), V Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (Суми, 20–21 квітня 2017 року), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Коморбідні стани - міждисциплінарна проблема» (Харків, 19 травня 2017 року) та статті у Всеукраїнському науково-практичному медичному журналі «Інфекційні хвороби» 2(84)2016, «Еколого-біологічні, епідеміологічні та клінічні аспекти ендемічного осередку опісторхозу в сумській області».

*Публікації.*

За матеріалами роботи опубліковано 7 наукових праць – 6 тез у матеріалах конференцій та 1 стаття.



### *Особистий внесок здобувача*

Здобувач самостійно проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію з проблеми поширення HCV-інфекції та опісторхозу. Магістрантом доведені доцільність і необхідність здійснення роботи, визначено мету, завдання, обсяг та методи дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Самостійно проведено клінічне обстеження 65 пацієнтів з опісторхозом та здійснений аналіз їх медичних карт стаціонарних хворих, що отримували стаціонарне лікування на базі ОКЗ «Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня імені З. Й. Красовицького» та 41 пацієнта з ХВГС та опрацьовано їх картки амбулаторних хворих, які перебувають на диспансерному обліку у гепатологічному центрі СОІКЛ ім. З. Й. Красовицького. Зроблено статистичний аналіз та узагальнені результати.

### *Обсяг і структура роботи.*

Робота викладена на 53 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел (68 – кирилицею, 32 – латиницею). Робота ілюстрована 5 таблицями, 7 рисунками.

## Розділ 1

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ***1.1 Загальні відомості про опісторхоз згідно з сучасними уявленнями*

Опісторхоз - позакишковий природно-осередковий біогельмінтоз, що викликається трематодами сімейства *Opisthorchidae*, характеризується поліморфізмом клінічних проявів, обумовлених паразитуванням цих гельмінтів у жовчних протоках печінки і протоках підшлункової залози, і тривалим перебігом[1].

Розрізняють такі різновиди збудників даного захворювання: *Opisthorchis viverrini* (біляча двоустка), що часто зустрічається у Таїланді і Лаосі, та *Opisthorchis felineus* (кошача двоустка) – більш поширена в Росії, багатьох країнах пострадянського простору та в інших країнах Східної і Західної Європи [2,3,4].

Опісторхоз — природно-осередкове захворювання. Великий ендемічний осередок його знаходиться у Західному Сибіру та Східному Казахстані, в Об-Іркутському басейні з максимальним рівнем захворюваності в приобських районах, Ханти-Мансійському національному окрузі, Тюменській та Томській (північні райони) областях, де екстенсивність інвазії місцевого населення досягає 85 % [6]. Тут же відмічається висока інвазованість котів — 100 %, собак — 27-50 %, свиней — 40 %. Ендемічна по опісторхозу Об-Іркутська територія охоплює 15 країв і областей Росії та Казахстану [7].

Другим за величиною осередком є басейн Дніпра і його приток (Псел, Сула, Сейм, Ворскла та ін.). Рівень ураженості населення коливається від 10 до 15 % у Полтавській та Чернігівській областях і до 71-82 % — в окремих районах Сумської області [7,8,9].

Зараженість опісторхозом м'ясоїдних тварин (переважно котів) у басейні Дніпра і його приток складає 32 %, Південного Бугу — 28 %, Сіверського Дінця — 25 %, Дністра — 19 %. Зараженість молюсків церкаріями в басейнах Дніпра, Ворскли і

Десни коливається від 0,3 до 1,5 %, риб з родини карпових метацеркаріями — від 3 до 18 % [9].

Третя за розмірами ендемічна по опісторхозу територія — Волго-Камський басейн. Зони з високим рівнем ендемії реєструються у Пермській області (60 % ураженого населення в окремих селищах) і в Татарстані. Виявлені осередки опісторхозу в басейні ріки Урал, де біля Верхньоуральського і Магнітогорського водоймищ щорічно реєструється опісторхоз у місцевих жителів, а також у котів і деяких видів риб. У деяких регіонах СНД є потенційні осередки опісторхозу людини. Це русла таких річок: Воронеж, Усмань, Дністер, Південний Буг, Кубань, Північна Двина, Вятка, малі річки Казахстану. У Південно-Східній Азії збудником опісторхозу є *Opisthorchis viverrini*. Інвазія ним поширена в Таїланді, В'єтнамі, Лаосі, Малайзії, на Тайвані. Зараження людини відбувається при споживанні в їжу слабо провареної чи смаженої, в'яленої та сирої риби [5,6,10].

Інтенсивні осередки опісторхозу спостерігаються переважно в районах з широко розвиненим рибальством, де населення споживає свіжозаморожену рибу (струганину), малосольну та в'ялену. Серед різних груп населення найбільш ураженими опісторхозом є рибалки, члени їх сімей.

*Етіологія.* Збудник має листкоподібне тіло, звужене спереду і заокруглене ззаду, довжиною 4-13 мм. Для фіксації і пересування йому служать дві присоски — ротова і черевна. Цей гельмінт є гермафродитом. Яйця блідо-жовтого кольору, з кришечкою на одному кінці та потовщенням шкаралупи на протилежному кінці. Розміри яєць — 0,026-0,03x0,01-0,015 мм.

Розвиток паразита відбувається зі зміною хазяїв. Кінцевим хазяїном можуть бути людина, кіт, лисиця, свиня, видра, росомаха, норка, тхір. Першим проміжним хазяїном є прісноводний молюск *Bithynia inflata*, другим проміжним або додатковим хазяїном — коропові риби: язь, чебак, плітка, лящ, карась, сазан, жерех, вусач та інші.

У кінцевого хазяїна статевозрілі гельмінти паразитують у внутрішньопечінкових ходах та протоках підшлункової залози, виділяючи яйця, які з калом виходять назовні. За добу одна особина виділяє біля 1000 яєць. В яйцях міститься личинка (мірацидій), вкрита війками. У воді їх ковтають молюски *Vithynia inflata*. В останніх мірацидій виходить з яйця і проникає в тканини молюска, де перетворюється в спороцисту. У спороцисті утворюються редії, а з них — церкарії. З одного яйця утворюється 100-120 церкаріїв. Зрілі церкарії виходять у воду, звідки попадають на плаваючу рибу, прилипаючи до її шкіри, і згодом занурюються в її тіло. У м'язах і сполучній тканині риб церкарії перетворюються в метацеркарії і інцистуються. Через 6 тижнів метацеркарії досягають інвазивної стадії. Дозрілі метацеркарії мають вигляд цисти овальної форми, розмірами 0,24x0,34 мм, з товстою сполучнотканинною оболонкою, всередині якої міститься личинка, вкрита дрібними шипиками. Зараження кінцевого хазяїна відбувається при споживанні риби, інвазованої метацеркаріями.

У дванадцятипалій кишці під дією шлункового соку та травних ферментів м'ясо риб перетравлюється і метацеркарії звільняються від оболонки. По загальній жовчній протоці вони потрапляють у печінку і в жовчний міхур, а по вірсунговій протоці — у підшлункову залозу. Статеве дозрівання метацеркаріїв в організмі кінцевого хазяїна відбувається протягом 3-4 тиж. Увесь цикл розвитку *O. felineus* займає 4-4,5 міс. Тривалість паразитування опісторхісів в організмі людини 10-30 років і більше.

Метацеркарії мають велику життєздатність, особливо стійкі до низьких температур: при -3..-12 °С зберігаються до 25 діб, при -30-40 °С — 5-6 год [1,11].

*Патоморфологія.* Опісторхіси локалізуються в жовчних ходах печінки, жовчному міхурі, в протоках підшлункової залози. Ферменти і продукти метаболізму, які вони виділяють, спричиняють на організм хазяїна токсичну і сенсibiliзуючу дію. Присоски опісторхісів втягують у свою порожнину слизову і защемлюють її. Це зумовлює порушення мікроциркуляції крові. Внаслідок накопичення великої кількості гельмінтів у жовчних і панкреатичних протоках сповільнюється відтік рідини, що може призвести до їх кістозного розширення. Алергічні реакції в гострій стадії

хвороби супроводжуються проліферативними процесами в лімфатичних вузлах і селезінці, проліферативно-ексудативною реакцією шкіри, слизових оболонок дихальних шляхів, травного каналу [12,13,14,15].

*Патогенез.* У патогенезі опісторхозу, як і багатьох інших гельмінтозів, простежується 2 фази: рання і пізня. Рання фаза, або гострий опісторхоз, триває від декількох днів до 4-8 і більше тижнів і пов'язана з проникненням ексцистованих метацеркарій паразита в гепатобіліарну систему і підшлункову залозу. Пізня фаза або хронічний опісторхоз триває багато років.

Молоді опісторхіси ушкоджують стінки жовчних проток своїми шипиками, а статевозрілі - присосками, відриваючи епітелій жовчних проток, яким вони харчуються, чим визначається розвиток множинних кровоточивих ерозій і бурхливої регенеративно-гіперпластичної реакції епітелію. Це еволюційно сформована якість опісторхісів, спрямована на створення оптимальних умов для їх життєдіяльності та підтримання виду. В умовах цього процесу надзвичайно велика можливість мутації, що в поєднанні з імуносупресивним впливом опісторхісів значно підвищує ризик канцерогенезу [10, 16,17,18,19]. Скупчення в жовчних і панкреатичних протоках гельмінтів, їх яєць, слизу, епітелію створює перешкоду для відтоку жовчі і секрету, що сприяє розвитку проліферативного холангіту і каналікулітів підшлункової залози, що супроводжуються різним ступенем фіброзу цих органів.

Механічне подразнення стінок жовчних протоків печінки і панкреатичних проток призводить до розвитку патологічних вісцero-вісцеральних рефлексів, що ведуть до порушення моторної і секреторної функції органів шлунково-кишкового тракту.

Альтеративні зміни в органах локалізації та інших органах обумовлені і впливом продуктів метаболізму опісторхісів, які долають епітеліальний бар'єр і надходять в кровоносне русло, надаючи токсичну дію на організм людини.

Проліферативні процеси в жовчних протоках, а також самі гельмінти, слиз, злущений епітелій створюють умови для розвитку жовчної гіпертензії, сприяють формуванню дискінезії жовчовивідних шляхів, стазу жовчі, створенню сприятливих умов для розвитку вторинної інфекції (кишкова паличка, стафілококи, дріжджеподібні грибки і різні мікробні асоціації) [20].

У ранній фазі опісторхозу головною ланкою в патогенезі є розвиток алергічних реакцій і органних уражень у відповідь на вплив продуктів метаболізму паразита. У патогенезі хронічної стадії опісторхозу велику роль відіграють повторні зараження із загостренням запального процесу, фіброзом біліарних шляхів, підшлункової залози, дистрофією паренхіми печінки, дискінезією жовчовивідних шляхів, холестазом. Хронічний опісторхоз триває багато років. Інкубаційний період дорівнює в середньому 2-3 тижні [21].

*Клінічна картина захворювання.* Клінічна картина опісторхозу поліморфна і варіює від безсимптомних форм до важких проявів, обумовлених розвитком гнійного холангіту, абсцесу печінки та ін.

Клінічні варіанти гострого опісторхозу різноманітні - від латентних до генералізованих алергічних реакцій з множинними ураженнями.

В ендемічних по опісторхозу осередках у корінних жителів і в місцевих жителів частіше не виявляється клінічно виражена гостра фаза хвороби, в той час як у новоприбулих з благополучних по опісторхозу місцевостей гостра фаза опісторхозу спостерігається майже завжди. Причина цього явища полягає в тому, що у аборигенів (імуноне населення) формується імунологічна толерантність супресорного типу. Імунологічна толерантність до опісторхозного антигену формується в зв'язку з його надходженням в організм на ранніх стадіях ембріогенезу. Після народження вже зрілий організм сприймає цей антиген як «своє» [22,23].

Інаппарантна (субклінічна) форма опісторхозу виявляється випадково, коли при дослідженні периферичної крові відзначається велика еозинофілія.

При клінічно вираженому гострому опісторхозі у хворих спостерігається гарячка- від субфебрильної до фебрильної, тривалістю від 3-4 днів до декількох тижнів, інтоксикаційний синдром, помірні артралгії та міалгії, висип різного характеру, ураження гепатобіліарної системи: болі в правому підребер'ї (тупі, ниючі, що тиснуть, пекучі), жовтяниця - від субіктеричності до інтенсивної, свербіж шкіри, гепатомегалія, у частини хворих виявляються позитивні міхурові симптоми. Характерні симптоми диспепсичного характеру (нудота, блювання, печія). Більш ніж у 80% хворих виявляється цитолітичний синдром з підвищенням активності амінотрансфераз (аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ)) у 2-7 разів у порівнянні з нормою, часто холестаза (підвищення рівня гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) і лужної фосфатази (ЛФ)), розвивається мезенхімально-запальний печінковий синдром [24, 25]. Одним із проявів гострого опісторхозу може бути бронхолегеневий синдром: катаральні прояви з боку верхніх дихальних шляхів (гіперемія зіву, зернистість задньої стінки глотки, нежить), астматоїдний бронхіт, еозинофільні інфільтрати в легенях і ексудативні плеврити [26]. Рідше спостерігається гастроентероколітичний синдром, який характеризується субфебрильною лихоманкою, помірно вираженою інтоксикацією і переважанням симптомів ураження шлунково-кишкового тракту (болі в епігастрії, печія, нудота, блювання, частий рідкий стілець, іноді з домішками слизу).

Описані синдроми гострої фази опісторхозу не вичерпують усього розмаїття клініки цього гельмінтозу і при будь-якому варіанті загальні і локальні симптоми тісно переплітаються, що обумовлює поліморфізм клінічних проявів і індивідуальну неповторність цих поєднань у кожного хворого [27].

У хворих у гостру фазу опісторхозу можуть розвиватися і дуже тяжкі токсико-алергічні прояви, такі як гострий епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, гострий міокардит, набряк Квінке, кропив'янка.

Велике значення для діагностики гострого опісторхозу має дослідження периферичної крові. У всіх хворих спостерігається лейкоцитоз до  $20-60 \times 10^9$  л,

помірно підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і еозинофілія - 20-40%, іноді до 90%.

З переходом захворювання в хронічну фазу симптоматика суттєво змінюється і характеризується, перш за все, усуненням лихоманки і нормалізацією гематологічних показників. Латентний перебіг опісторхозу частіше спостерігається у корінного та місцевого населення в осередках цієї інвазії, а також нерідко в осіб молодого віку, інвазованих опісторхісами [28,42].

Прояви клінічно вираженого хронічного опісторхозу неспецифічні, поліморфні і не вкладаються в будь-який один синдром. Холангіт при опісторхозі є абсолютно обов'язковою ланкою патогенезу. Деякі дослідники [29] не відносять жовчний міхур до числа органів постійного перебування опісторхісів і вважають, що паразити в жовчний міхур потрапляють випадково з струмом жовчі. З огляду на функціонально-морфологічні зв'язки жовчних проток і жовчного міхура, поєднане ураження цих органів у хворих на опісторхоз спостерігається дуже часто, і синдроми холангіту і холециститу відносяться до найбільш поширених (80-87% випадків) [30, 31]. Прояви цих синдромів залежать від тривалості та інтенсивності інвазії. Так, в перші 3 роки після зараження у 86% хворих спостерігається гіперкінетичний тип дискінезії жовчовивідних шляхів, у 11% - нормокінетичний і у 3% - гіпокінетичний. Через 5-7 років у 87% випадків виявляється гіпокінетичний тип дискінезії, в 6% - нормокінетическій, у 7% - гіперкінетичний [28]. У 50-85% хворих відзначається гепатомегалія, у 30-40% - позитивні міхурові симптоми [30].

У 13-17% хворих на хронічний опісторхоз спостерігається гепатит, основними проявами якого є біль у правому підребер'ї, нудота, блювання, відрижка, артралгії, нерідко - свербіж шкіри, гепатомегалія, при загостренні розвивається жовтяниця різної інтенсивності [29,30].

У частини хворих розвивається панкреатит, що відрізняється хвилеподібним плином з частою зміною періодів загострень і ремісій і рідко спостерігається



прогресуючий перебіг [32]. Найчастіше панкреатит протікає у вигляді больової форми. Рідкісними формами панкреатиту є хронічний псевдопухлинний панкреатит і опісторхозні кісти підшлункової залози.

У хворих на опісторхоз відзначаються і ураження органів, які не є місцем постійної локалізації збудника. Так, у 45-50% хворих на опісторхоз відзначаються різні форми гастродуоденальної патології (гастрити, дуоденіти, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки) [30, 32, 37]. Ураження кишечника у хворих на хронічний опісторхоз відзначається досить часто, і основним його проявом є кишкова диспепсія. При вивченні складу мікрофлори фекалій у них виявляється дисбактеріоз, який характеризується відсутністю або різким зниженням кількості біфідобактерій, зменшенням кількості ешерихій, нерідко в поєднанні з пригніченням їх ферментативних властивостей, і підвищеним вмістом факультативної умовно-патогенної мікрофлори (*S. epidermidis*, *S. aureus* і ін.) [33].

Зміни з боку серцево-судинної системи проявляються серцебиттям, болями в області серця, схильністю до гіпотонії, дифузними дистрофічними змінами міокарда за даними електрокардіографії (ЕКГ).

Опісторхозна інвазія може призводити до порушення діяльності центральної і вегетативної нервової системи, про що свідчать часті скарги хворих на підвищену стомлюваність, дратівливість, безсоння, головний біль, запаморочення [3, 34]. Спостерігаються ознаки лабільності вегетативної нервової системи: пітливість (часто локальна - спітнілі руки), слинотеча, виражений дермографізм, тремор повік, язика, пальців рук, прояви вазомоторних судинних реакцій, субфебрильна температура. У ряді випадків неврологічна симптоматика виступає на перший план, і хворим ставлять діагноз нейроциркуляторна дистонія, вегетативний невроз і т. д [41].

Алергічний синдром при хронічному опісторхозі може проявлятися шкірною сверблячкою, кропив'янкою, рецидивуючим набряком Квінке, артралгією, харчовою алергією, помірною еозинофілією [34, 35, 36].

## *1.2 Основні принципи діагностики та лікування опісторхозу*

*Діагностика.* Виявити опісторхоз допомагають знання характерних симптомів захворювання і епідеміологічний анамнез. Кінцевий діагноз ставиться після знаходження яєць опісторхісів у жовчі та калі. Однак при гострому опісторхозі протягом перших 6 тиж (у період дозрівання опісторхісів в організмі хазяїна) яйця паразит не виділяє. У цей період діагноз можна підтвердити за допомогою імунологічних методів (РНГА, імуноферментний аналіз з опісторхозним антигеном) [39]. Діагностична цінність ІФА досить висока в гостру фазу опісторхозу - більш ніж у 90% хворих він позитивний і титр антитіл достатньо високий (1: 400-1: 800). У випадках хронічних форм титри протиопісторхозних антитіл суттєво нижче і реакція може бути негативною. Позитивна реакція ІФА відзначається лише у 51,6% хворих на хронічний опісторхоз [35, 36]. Крім того, до цих пір невідомо, як довго зберігаються антитіла після усунення інвазії, тому використовувати цю реакцію для діагностики паразитарного одужання не можна. Крім овоскопії жовчі і дослідження нативного мазка фекалій використовується товстий мазок за Като та методи збагачення (Калантарян, Фюллеборна, Телемана). Важливо пам'ятати, що яйця опісторхуса важкі, тому необхідно при використанні методів флотації досліджувати не тільки плівку, а й осад [38].

Існуючі інструментальні методи (УЗД, гастродуоденоскопія, сканування і томографія печінки) не можна вважати достовірними [44]. Імунологічні методи діагностики мають лише орієнтовні значення [45], але використання методів ДНК-діагностики ELISA (ІФА) дозволяє визначити видоспецифічну приналежність опісторхуса [47]. Найбільш достовірним методом діагностики вважається виявлення яєць опісторхісів у жовчі і фекаліях [46].

*Лікування.* При призначенні лікування хворим на опісторхоз необхідно враховувати фазу хвороби, варіант її перебігу з урахуванням всіх клінічних синдромів, ступінь тяжкості і особливості організму (вік, супутні захворювання і т. д.), можливість супер- і реінвазії [37].

Лікування опісторхозу включає 3 етапи.

**1-й етап** - підготовча патогенетична терапія, спрямована на забезпечення належного відтоку з жовчовивідних шляхів і протоків підшлункової залози; відновлення моторно-кінетичної функції жовчовидільної системи; купірування алергічного, інтоксикаційного синдромів, запальних процесів у жовчовивідних шляхах і шлунково-кишковому тракті.

Серед протиалергічних препаратів рекомендується застосування блокаторів H1-гістамінових рецепторів, які призначаються під час курсу підготовчої патогенетичної терапії, при проведенні етіотропної терапії і за показаннями - у період реабілітації.

При наявності запальних процесів у жовчовивідних шляхах показані коротким курсом (найчастіше 5-денним) антибіотики широкого спектру дії.

Жовчогінна і спазмолітична терапія повинна здійснюватися диференційовано, з урахуванням типу дискінезії жовчовивідних шляхів протягом 1-3 місяців.

#### Класифікація жовчогінних препаратів

I. Препарати, що стимулюють жовчоутворювальну функцію печінки - справжні жовчогінні (холеретики):

- Препарати, що містять жовчні кислоти.
- Синтетичні препарати (гідроксиметилнікотинамід, оксафенамід, холонертон, циквалон).
- Комбіновані холерики (алохол, дигестал, фестал, холензим).
- Препарати рослинного походження (галстена, куренар, фламін, фуметерре, холагогум, холагол, холосас, холафлукс).
- Препарати, що збільшують секрецію жовчі за рахунок її водного компоненту (гідрохолеретики).

II. Препарати, що стимулюють жовчовиведення (холекінетики):

- Холекінетики, що підвищують тонус жовчного міхура і знижують тонус жовчних шляхів (берберину бісульфат, ксиліт, магнію сульфат, сорбіт, циквалон, оліметин, холагол)
- Холеспазмолітики, що викликають розслаблення тонусу жовчних шляхів (атропіну сульфат, платифілін, теофілін).

З спазмолітичних засобів можна використовувати традиційні препарати (но-шпа, дротаверин, бускопан), але краще застосування селективних препаратів (мебеверина гідрохлорид (дуспаталін)), з огляду на їх перевагу селективності відносно шлунково-кишкового тракту, відсутність побічних ефектів; подвійного механізму дії (зниження тонусу і зменшення скорочувальної активності гладкої мускулатури), високою тропністю до сфінктера Одді.

При явищах холестазу призначаються препарати урсодезоксихолевої кислоти (урсофальк, уросан), гептрал.

За показаннями застосовуються прокінетики (метоклопрамід, домперидон - мотиліум, мотілак), ферментні препарати (мезим форте, креон, панкреатин, ензістал і ін.), пре- і пробіотики, препарати ерадикаційної терапії.

Показано фізіотерапевтичне лікування (мікрохвильова терапія, магнітотерапія, електрофорез з 10% розчином сульфату магнію), що має спазмолітичну, десенсибілізуючу, мікроциркуляторну дію.

**2-й етап** лікування опісторхозу передбачає проведення специфічної хіміотерапії. У даний час ефективним засобом специфічної терапії опісторхозу є празиквантел. Фармакокінетика празиквантелу і його аналогів пов'язана з підвищенням проникності клітинних мембран паразитів для іонів кальцію, скороченням мускулатури паразитів, які переходять у спастичний параліч. Препарати празиквантелу призначаються з розрахунку 50-60 мг на 1 кг маси тіла хворого в 3 прийоми з інтервалом між прийомами 4-6 годин [43]. А. І. Пальців [12] пропонує щадну методику застосування празиквантелу, коли зазначена добова доза ділиться на дві доби. Застосовуючи дану методику, курсову дозу празиквантелу ділять на 6 прийомів протягом 2 діб: 3 прийому

в першу добу з інтервалом 4 год і 3 - на другу добу. За даними автора, антигельмінтна ефективність при цьому залишається такою ж.

Протипоказаннями до прийому препаратів празиквантелу є підвищена чутливість до препарату, цистицеркоз очей і печінки, перший триместр вагітності, лактація, дитячий вік до 4 років, печінкова недостатність.

Необхідно відзначити, що наявність опісторхозу не є абсолютним показанням до дегельмінтизації. Наприклад, її потрібно призначати з обережністю особам літнього і старечого віку, хворим з важкою супутньою патологією (декомпенсовані вади серця, тяжкі ураження нирок і печінки та ін.). Лікування препаратами празиквантелу рекомендується починати не раніше 3-го тижня від початку хвороби і при рівні еозинофілії не більше 20%.

Після прийому препарату можуть виникати побічні явища: головний біль, запаморочення, слабкість, порушення координації, нудота, посилення або відновлення болей у правому підребер'ї. У більшості випадків побічні реакції короткочасні і зникають протягом доби. У частині випадків в перші 2-3 тижні після лікування хворі відзначають загальну слабкість, посилення болю в животі і диспептичних проявів, можлива поява еозинофілії, погіршення показників функціональних проб печінки, висипання на шкірі типу кропив'янки. Ці симптоми обумовлені в основному додатковим антигенним впливом у результаті загибелі гельмінтів.

На 2-й день після прийому празиквантелу призначають дуоденальне зондування або сліпе зондування з мінеральною водою, сорбітом, ксилітом для евакуації продуктів життєдіяльності і розпаду опісторхисів. Для збільшення пасажу жовчі можна рекомендувати електростимуляцію правого діафрагмального нерва, імпульсне магнітне поле [48].

**3-й етап лікування** - реабілітаційна патогенетична терапія, спрямована на максимальне виведення продуктів життєдіяльності і розпаду паразитів: жовчогінна терапія, адекватна типу дискінезії жовчовивідних шляхів, беззондове дуоденальне

зондування (тюбажі з ксилітом, сорбітом, сірчаноокислим магнієм, мінеральною водою) 2-3 рази протягом 1-го тижня, далі 1-2 рази в тиждень (до 3 міс), сорбенти (лактофільтрум, ентеросгель, поліфепан і ін.), пре- і пробіотики - для відновлення біоценозу кишечника.

При посиленні алергічних реакцій, інтоксикаційного синдрому, пов'язаних з додатковим антигенним впливом при загибелі гельмінтів, потрібно призначити десенсибілізуючу (антигістамінні препарати, при необхідності - глюкокортикоїди) і дезінтоксикаційну (інфузії розчинів, сорбенти) терапію.

Комплекс реабілітаційних заходів включає також прийом гепатопротекторів, відварів жовчогінних трав протягом 3-4 місяців, За показаннями застосовують спазмолітики, антихолестатичні препарати та інші патогенетичні засоби [49].

Контроль ефективності дегельмінтизації проводиться через 1, 3 і 6 місяців після лікування: виконуються гельмінтоовоскопічні дослідження фекалій не менше 3 разів на кожний із зазначених термінів і дослідження дуоденального вмісту. Необхідно підкреслити, що паразитологічне одужання далеко не завжди супроводжується клінічним одужанням: у осіб, що страждали на опісторхоз більше 5 років, скарги та об'єктивні зміни, що мали місце в період хронічної фази, зберігаються [41, 43]. Пояснюється це наявністю глибоких морфологічних змін в органах, сформованих у хронічну фазу хвороби. Питання ж про тактику лікування резидуальних форм опісторхозу залишається досі невирішеним [50].

### *1.3 Загальні відомості про вірусний гепатит С згідно з сучасними уявленнями*

Серед низки інфекційних захворювань, що загрожують людству, на сьогодні вірусний гепатит С (HCV) посідає одне з чільних місць. Згідно з даними офіційної статистики, близько 3 % населення світу (понад 200 мільйонів людей) інфіковані вірусом гепатиту С. Ця інфекція належить до так званих новітніх інфекцій. Ще до кінця 80-х років ХХ століття існував термін гепатит "ні А, ні В" з парентеральним механізмом передавання. У 1989 році Michael Houghton з командою вчених виділив новий вірус, який назвали вірусом гепатиту С. Виявилось, що даний вірус належить до роду *Hepacivirus* сімейства *Flaviviridae*. Структура геному HCV представлена одностричковою лінійною молекулярною РНК. На основі відмінностей нуклеотидних послідовностей РНК на сьогоднішній день розрізняють 11 основних генотипів вірусу гепатиту С та понад 100 субтипів. Генотипи і підтипи HCV розподіляються нерівномірно: генотипи 1-3 значно поширені у всьому світу. Підтип 1a переважає в Північній та Південній Америці, Європі і Австралії, а також спостерігається у деяких частинах Азії. Генотип 2 зустрічається в більшості розвинених країн. В Європі найпоширеніший 1в генотип [78]. Результати деяких досліджень дають підстави вважати, що генотипи HCV можуть асоціюватися з різними шляхами передавання вірусу. Підтип 3а переважає серед наркоманів [51,52].

Вірус гепатиту С в індустріальних країнах Європи є причиною 20% усіх випадків гострого гепатиту, а хронічна HCV-інфекція відповідальна за розвиток 70% випадків хронічного гепатиту, 40% термінального цирозу печінки, 60% гепатоцелюлярної карциноми і в 30 % є причиною направлення пацієнта на трансплантацію печінки. Дані про частоту виникнення гепатиту С в різних регіонах є суттєво неоднорідні і коливаються від 0,5 – 3% від загальної кількості населення (США, Західна Європа) до 4 – 20% (Африка, Азія, Східна Європа). Настільки значні відмінності в результатах вибіркового епідеміологічного дослідження у різних країнах і регіонах пояснюються як різною доступністю діагностичних систем останнього покоління, так і надмірною неоднорідністю HCV. На території колишнього Радянського Союзу найчастіше гепатит зустрічався в республіках Середньої Азії та в

Молдові (5-10%). Існує певний зв'язок між високим рівнем поширеності HCV і низьким рівнем життя. Разом з тим, навіть в економічно розвинених країнах кількість HCV-інфікованих часто перевищує кількість носіїв HBsAg (маркер вірусного гепатиту В) у декілька разів і ще більше – ВІЛ-інфікованих. А щодо України, то лише за офіційними даними МОЗ України – понад 2 мільйони людей в Україні інфіковані вірусами гепатитів В і С, а темпи їх поширення – найшвидші у Європі. Відтак Україна належить до регіонів з масовим поширенням HCV серед населення. За даними Гураль А.Л. та співавт. (2006), анти-HCV серед донорів крові виявляються у 1,3%, серед ВІЛ-інфікованих – 84,8%, серед осіб, які практикують внутрішньовенне введення наркотиків – 77,4%, у пацієнтів шкірно-венерологічних диспансерів – 19,4%. Вражає і відсоток внутрішньо лікарняного зараження: медичні працівники – 3,3%, пацієнти різноманітних лікувальних закладів – 4,6% [53,54,55,56]. Уразі продовження сучасної тенденції поширення вірусу гепатиту С, неадекватного лікування пацієнтів, за прогностичними даними ВООЗ, до 2020 року хронічний гепатит С стане причиною зростання кількості хворих на цироз печінки до 60%, гепатоцелюлярну карциному – до 70% та печінкову декомпенсацію – до 80%. Прямі медичні збитки при цьому виростуть на 10,7 млрд доларів США. Отже, вірусний гепатит С є надзвичайно актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення [57,58].

Поміж шляхів передачі, за результатами досліджень О.Н. Ястребової (2005), існує таке відсоткове співвідношення:

48% - внутрішньовенне введення психотропних речовин;

34% - татуювання, пірсинг, традиційні обрізання, використання спільних приладів для гоління, зубних щіток, манікюрних приладів;

6% - внутрішньолікарняне інфікування;

4% - внутрішньолікарняне лікування при переливанні крові;

3% - професійне інфікування медичних працівників;

2,5% - статевий;

1,5% - перинатальний;

0,5-1% - тісний побутовий контакт.



Упродовж 90-х років були створені тест-системи I, II, та IV поколінь, що дозволили у більшості країн світу контролювати всю донорську кров. Проте у частини донорської крові та її компонентів, що містять HCV, не вдається виявити анти-HCV навіть за допомогою тест-системи III та IV покоління. У США ризик зараження HCV при трансфузії однієї дози крові становить 1:103000 переливань, у Франції – 1:217000. Завдяки тому, що маркером HCV є сумарні антитіла, то завжди існує загроза несвоєчасного виявлення їх у донора, оскільки під час гострого періоду гепатиту С вірус перебуває у крові, а поява вірусних антитіл може запізнюватись. Саме тому за рекомендаціями ВООЗ кожен порцію крові та її компонентів, незважаючи на те, що вони обстежені на анти-HCV, необхідно розглядати як потенційно інфіковану [59,52].

Тривале спостереження (з 1991 по 2008 роки) за розвитком захворюваності на гепатит С у Люксембурзі показало, що найчастіше на гепатит С хворіють особи до 40-річного віку, особливо чоловіки, головним чинником ризику при цьому є внутрішньовенне введення наркотиків (71,4%) та внутрішньолікарняне зараження (17,6%) [60]. Не можна однозначно стверджувати, що гепатит С є "гепатитом наркоманів". Можливе передавання вірусу статевим шляхом, проте інтенсивність такого поширення незначна і становить 3-5%. Однак до груп підвищеного ризику відносяться особи, які мають безладні статеві стосунки, повії, гомосексуалісти, частота виявлення анти-HCV та РНК HCV серед них становить 4-30% (Tahanetal. 2005, AlaryM. etal. 2005). Чільне місце у поширенні гепатиту С посідають і такі популярні серед молоді маніпуляції, як пірсинг і татуювання. Є дані дослідників про імовірність побутового шляху передавання вірусного гепатиту С – спільні зубні щітки, леза для гоління, рушники.

В основі патогенезу ураження органів при HCV – інфекції лежить прямий цитопатичний ефект вірусу і викликані ним імунологічні реакції. Власне вони обумовлюють пошкодження печінки та інших органів і тканин. Для HCV характерна здатність до розвитку персистентної інфекції у зв'язку з порушенням природного імунного захисту та подоланням імунної відповіді. За даними Панчишин М.В., Комариця О. Й. [61], вірус гепатиту С для інфікування гепатоцитів використовує

рецептори до апопротеїну-В. Віруси та їх антигени локалізуються у цитоплазмі та ендоплазматичній сітці, де відбуваються основні процеси синтезу, складання і катаболізму ліпідів, зокрема холестеролу (ХС). Впливаючи на утворення ранніх продуктів синтезу ХС, вірус гепатиту може змінювати клітинний цикл, зменшувати здатність клітинної ДНК до репарації, веде до трансформації гепатоцитів у аденоми і гепатокарциноми. Вірус HCV інактивує мікросомальний тригліцеридтранспортний білок гепатоцитів, який забезпечує утворення ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛДНЩ), що веде до зменшення їх екзоцитозу, зменшення тригліцеридів крові, аповмісних ліпопротеїдів (апов-ЛП) і розвитку стеатозу печінки. Таким чином, порушення ліпідного обміну в гепатоцитах веде до розвитку стеатозу, що є фоном, на якому розвивається гепатокарцинома (ГЦК) [62].

Найбільш важливою діагностичною та несприятливою прогностичною ознакою при багатьох формах гепатиту вважається некроз паренхіми. Однак останній значно відрізняється від типових ознак змертвіння, що спостерігаються морфологом у типових випадках. Насамперед, у тканині печінки відсутні некротизовані гепатоцити, а відмічаються лише ділянки печінкової часточки, що заміщені мононуклеарними інфільтратами. Друга особливість – відсутність поліморфноядерних лейкоцитів – стереотипної реакції на некроз у всіх тканинах. Справа в тому, що в більшості випадків хронічного ураження вірусом гепатиту С основним механізмом смерті клітин служить апоптоз – регульована або запрограмована смерть клітин. Вона є результатом прямої апоптичної дії білків вірусу гепатиту С та опосередкована цитотоксичним лімфоцитозом. Ще за багато років до відкриття апоптозу була описана характерна гістологічна ознака вірусного гепатиту – округлі гомогенні еозинофільні утворення, що часто містять пікнотичне ядро. Дані утворення, названі тільцями Каунсильмена, і є не що інше, як гепатоцити в стані апоптозу [63,64].

Виходячи з описаних особливостей вірусу, його взаємодія з організмом є тривалою боротьбою між мультифакторними механізмами захисту організму та його здатністю модифікуватись, регулювати процеси апоптозу гепатоцитів та імунокомпетентних клітин. Це і визначає специфіку клінічного перебігу HCV під

маскою "лагідного вбивці": в більшості випадків HCV-інфекція має латентний перебіг, тривало і без клінічних проявів, у превалюючої частки пацієнтів діагноз хронічного гепатиту виявляється лише при лабораторному скринінгу (підвищений рівень печінкових проб) або уже за наявності ускладнень, таких як цироз печінки та ГЦК. Останні розвиваються у термін від 15 до 25 років після інфікування HCV. Як і для більшості гепатитів, для ВГС характерний симптомокомплекс: астеничні прояви, синдром цитолізу, мезенхімального запалення, диспепсичні явища. При хронічному гепатиті С він часто поєднується з різноманітними позапечінковими проявами: ендокринними (гіпертиреоз, гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит Хашимото, цукровий діабет), гематологічними (змішана кріоглобулінемія, ідіоматична тромбоцитопенія, неходжкінська В-лімфома, макроглобулінемія Вальденстрема, апластична анемія), аутоімунними (вузликосий периартеріт, інтерстиціальний легеневий фіброз, легеневий васкуліт, гіпертрофічна кардіоміопатія, CREST-синдром, антифосфоліпідний синдром, синдром Бехчета, дерматоміозит), нейрон-м'язовими та суглобовими (міопатичний синдром, периферична полінейропатія, синдром Гійєна-Барре, артрити, артралгії), ураженнями нирок (гломерулонефрит), шкіри, слинних залоз та очей [79]. Персистування HCV – інфекції зумовлює широкий спектр клініко-морфологічних варіантів: від стійких ознак активного захворювання і тривалого пошкодження печінки з розвитком у подальшому полі системного ураження – до стану клінічного одужання з дуже низьким рівнем вірусної реплікації і не прогресуючим характером гістологічних змін. Особливості перебігу хронічного гепатиту С визначаються рівнем віремії, генотипом вірусу, наявністю подвійної, потрійної інфекції (HBV, HDV, віруси герпесгрупи). Ризик розвитку тяжких ускладнень зростає при інфікуванні осіб похилого віку, чоловічої статі і при наявності імунодефіцитних станів [65,66]. Важливе значення в розвитку ускладнень відіграє регулярне вживання алкоголю. Інші фактори, такі як неалкогольний стеатоз печінки, шистосомальна коінфекція, прийом потенційно гепатотоксичних препаратів, наявність забруднення навколишнього середовища, також можуть негативно впливати на перебіг ВГС[67].

Така надскладна система взаємодії вірусу з організмом людини та нездатність захисних сил організму до повної ерадикації HCV спонукають дослідників усього світу до пошуку та удосконалення методів діагностики та лікування хронічного гепатиту С, а практичних лікарів, у свою чергу, до виявлення даної хвороби на більш ранніх етапах.

#### *1.4 Основні принципи діагностики та сучасного лікування вірусного гепатиту С*

Діагноз гепатиту С ґрунтується на даних епідеміологічного анамнезу, особливостях клінічного перебігу хвороби. Але через схожість клінічної картини гепатиту С з іншими вірусними гепатитами вирішального значення надають методам специфічної діагностики, тобто виявленню маркерів інфекції за допомогою методів твердофазового ІФА або РІА [67,68,70].

Інші базові дослідження перед лікуванням включають в себе наступне: повний підрахунок клітин крові, тести функції печінки, в тому числі рівень аланінамінотрансферази, дослідження функції ЩЗ, генотипування HCV як допоміжний засіб для спрямування лікування, кількісний аналіз РНК ВГС, скринінг-тести для поєднання з ВІЛ або вірусом гепатиту В, скринінг на зловживання алкоголем, зловживання наркотиками, і / або депресії, офтальмологічні тести [71,83].

Сучасне лікування за стандартами надання медичної допомоги для пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією складається з інтерферону  $\lambda$ -2а чи  $\lambda$ -2в (PEG-IFN) у поєднанні з рибавірином протягом 24 або 48 тижнів у залежності від генотипу. Це лікування не лише високоартісне, але й пов'язане зі значними побічними ефектами. Ці моменти призводять до зниження кількості пацієнтів, що повністю проходять терапію [72,96]. У 2011 р були дозволені до застосування для лікування інфекції, викликані 1-м генотипом вірусу гепатиту С, телапревір і боцепревір. Зазначені препарати є антивірусними засобами прямої дії 1-го покоління, вони відносяться до групи інгібіторів протеаз і призначаються в комбінації з PegIFN і рибавірином. Усім пацієнтам перед початком противірусної терапії необхідно провести кількісне визначення РНК вірусу гепатиту С з використанням чутливості молекулярно-

генетичних методів (нижня межа визначення  $<15$  МО /мл). Відповідно до клінічних рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки, специфічна терапія повинна бути невідкладно призначена пацієнтам з вираженим фіброзом печінки і пацієнтам з клінічно вираженими позапечінковими проявами. Для пацієнтів без фіброзу або з мінімальним фіброзом терміни початку специфічної терапії є спірними і можуть бути відкладені до розробки нових методів лікування [73,74,85].

Важливою проблемою є лікування пацієнтів, що не відповіли на перший курс протівірусної терапії. Повторна терапія пегільованим інтерфероном і рибавирином ефективна тільки у 4-21 % пацієнтів з генотипом 1 HCV[90,97]. Побічні ефекти сучасної протівірусної терапії, такі як нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, гіпертермія, ураження щитоподібної залози, депресія - це ще один фактор, що визначає актуальність розробки нових протівірусних препаратів, застосування яких дозволило б скоротити тривалість терапії. Таким чином, існує необхідність у підвищенні ефективності, безпеки, переносимості та доступності антиретровірусної терапії в першу чергу для пацієнтів наступних категорій: наявні протипоказання до застосування інтерферону  $\lambda$  і / або рибавірину, погана переносимість інтерферону  $\lambda$ , генотип 1 і високе вірусне навантаження, цироз печінки, рецидив інфекції після трансплантації печінки, коінфекція, викликана вірусами імунодефіциту людини і гепатиту В, алелі TT / TC (rs12979860) і TG / GG (rs8099917) гена IL-28B [75,76,86].

Початок лікування для пацієнтів з більш низькою стадією фіброзу має переваги для подальшої СВВ. Так, спостереження протягом 20 років за 820 пацієнтами зі ступенем фіброзу F0 або F1 METAVIR показали, що 15-річний коефіцієнт пристосованості був статистично значимо кращим для тих, хто мав СВВ, у порівнянні з тими, лікування яких не вдалося, або для тих, хто залишився без лікування (93%, 82% і 88% відповідно;  $P = 0,003$ ) [77,80,91].

## Розділ 2

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ***2.1 Матеріали дослідження. Загальна характеристика клінічних груп хворих.*

Для вирішення поставлених завдань проведено клінічне обстеження двох груп пацієнтів. Першу групу склали 65 пацієнтів з опісторхозом. Здійснений аналіз їх медичних карт стаціонарного хворого, що отримували стаціонарне лікування у 2010-2015 роках на базі ОКЗ «Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня імені З. Й. Красовицького».

Клініко-патогенетичні особливості опісторхозу досліджувались згідно клінічної класифікації А.Г. Тутолміна, М.Е. Винникова, Р.М. Ахрем-Ахремовича, М.М. Озерецьковського (1985).

Критерії постановки і підтвердження діагнозу:

1. Виявлення яєць гельмінтів у дуоденальному вмісті і фекаліях (не раніше 6 тижнів після зараження). Ступінь інвазованості визначалась по кількості яєць знайдених в 1 г фекалій хворого, і розподілялась наступним чином: мінімальна інвазія – до 20 яєць, середня – 20-50 яєць, висока – більше 50.
2. Серологічні реакції: ІФА. Даний метод використовується для виявлення АТ до АГ опісторхій. За допомогою цього метода визначаються специфічні Ig M, - які свідчать про гострий процес і Ig G – як показник хронічного процесу. Імунна система при контакті з антигенами опісторхісів спочатку починає виробляти до них імуноглобуліни класу М (Ig M). Їх синтез досягає максимального значення через 1,5-2 тижні, а через 6-8 тижнів починають вироблятися імуноглобуліни класу G (Ig G). Їх максимальна концентрація досягається через 2-3 місяця після зараження. Однак при тривалих термінах (більше 10 років)

захворювання на опісторхоз спостерігається значне зниження рівня специфічних антитіл – нижче порогового, внаслідок розвитку імунодефіцитного стану пацієнта і адсорбції білків плазми на кутикулі паразита. Невеликі концентрації антитіл можна визначити лише сучасними методами. Незначна кількість антитіл практично повністю зв'язується з екскреторно-секреторними антигенами гельмінтів з утворенням циркулюючих імунних комплексів (ЦК), головна функція яких – видалення із організму чужеродних антигенів. На основі досліджень компанії "Вектор-Бест" був розроблений алгоритм визначення тривалості опісторхозної інвазії: 1) Ig M+, Ig G-, ЦК- — гостра інвазія, 2) Ig M+, Ig G+, ЦК- — гостра інвазія більше 2-3 місяців, 3) Ig M-, Ig G+, ЦК- — інвазія >3 місяців або реконвалесцент, 4) Ig M-, Ig G+, ЦК+ — перехід гострої інвазії в хронічну.

3. Клінічний аналіз крові: еозинофілія (більше 5%).
4. Епідеміологічний анамнез: вживання риби коропових порід в ендемічних по опісторхозу районах за 2-6 тижнів до початку хвороби.

Інша група - 41 обстежений із встановленим діагнозом ХВГС; проаналізовано їх медичні карти амбулаторного хворого та стаціонарного (за наявності). Усі пацієнти знаходились на диспансерному обліку у гепатологічному центрі СОІКЛ ім. З. Й. Красовицького, більшість з них знаходилися на стаціонарному лікуванні у СОІКЛ імені З. Й. Красовицького. Жоден з обстежених не отримував ПВТ .

Діагноз ХВГС був встановлений на підставі критеріїв, рекомендованих ВООЗ, а також підтверджувався виявленням у зразках крові сумарних анти-НСV, РНК- НСV методом ПЛР (чутливість методу  $\geq 100$  МО/мл). Усім пацієнтам проводилось генотипування НСV та визначалось вірусне навантаження. Анамнестично визначали ймовірний час інфікування, характер початку захворювання (маніфестний чи безсимптомний), можливий шлях інфікування. Вивчалася супутня патологія, за результатами консультативних висновків спеціалістів.

Критеріями залучення у дослідження були:

1 Клініко-анамнестичні:

а) типові клінічні симптоми ХВГС (тяжкість в правому підребер'ї, збільшення печінки, слабкість - за наявності);

б) дані епідеміологічного анамнезу (вживання ін'єкційних наркотиків, медичні маніпуляції, татуювання, пірсинг, лікування у стоматолога);

2 Лабораторні:

а) підтвердження ХВГС методом ІФА та ПЛР (якісний метод виявлення РНК збудника).

*2.2 Методи дослідження*

Проводився збір епідеміологічних даних, анамнезу хвороби та життя ( вік хворих, стать, місце проживання). Для обстеження використовувались: дослідження клінічного аналізу крові (Cobas Micros); біохімічного аналізу крові: рівень білірубіну та його фракцій, активність амінотрансфераз (АЛАТ, АсАТ), лужна фосфатаза (Cobas E Mira); загальний аналіз сечі; копрологія (виявлення яєць *Opistorchis felineus*); дуоденальне зондування (з подальшою мікроскопією жовчі і виявлення яєць *Opistorchis felineus*); комплексне УЗД органів черевної порожнини, які виконували на ультразвуковому сканері «Toshiba SSA-220A» (Японія) конвексним датчиком 3,75 МГц; ІФА (у комерційній лабораторії «СІНЕВО»); ПЛР (встановлення генотипу вірусу, кількісного навантаження) – лабораторія «СІНЕВО»; методи для встановлення ступеню фіброзу печінки (пункційна біопсія - виконувалась голками «UNICUTG16» фірми «Bard» (Німеччина) та «NruCutG14» фірми «Allegiance» (США), отриманий матеріал фіксували у розчині формаліну та піддавали гістологічному аналізу; фібро тест, що вираховувався за спеціальною формулою з урахуванням аполіпропротеїну 1А (г/л), гамма-глутамілтрансферази (Од/л), гаптоглобіну (г/л), альфа-2макроглобуліну (г/л), загального білірубіну (мкмоль/л), статі та віку хворих; фіброеластометрія). Також була вивчена супутня патологія.



Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel». Для досліджуваних показників визначали середнє значення, стандартне відхилення і середню помилку.

Вираховувався коефіцієнт кореляції Пірсона, для виявлення залежності двох змінних:

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^m (y_i - \bar{y})^2}} = \frac{cov(x, y)}{\sqrt{s_x^2 s_y^2}},$$

де  $\bar{x}, \bar{y}$  — вибіркові середні  $x^m$  і  $y^m$ ,  $s_x^2, s_y^2$  — вибіркові дисперсії,  $r_{xy} \in [-1, 1]$ .

Розрахування вірогідності залежності показників один від одного проводилось за формулою Стьюдента (t-критерій Стьюдента):

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \qquad m^2 = \frac{\sigma^2}{n}$$

$x_1$  та  $x_2$  — середнє арифметичне вибірок  $n_1$  та  $n_2$ ;

$m_1$  та  $m_2$  — похибка середніх величин;

$s$  — стандартне відхилення;

$n$  — об'єм вибірки.

Сила зв'язку оцінювалася за шкалою Чеддока:

Значення	Інтерпретація
від 0 до 0,3	дуже слабка
від 0,3 до 0,5	Слабка
від 0, 5 до 0,7	Середня
від 0,7 до 0, 9	Висока
від 0,9 до 1	дуже висока

Для спрощення обчислювальних операцій використовувався доступ до електронної статистичної обробки даних <http://medstatistic.ru/calculators.html>.

## РОЗДІЛ 3

### Результати досліджень та їх обговорення

#### 3.1 Клінічний пбїг опісторхозу у природному осередку

Опрацьовано 65 медичних карт стаціонарних хворих з діагнозом «Опісторхоз», які знаходились на стаціонарному лікуванні у СОІКЛ імені З. Й. Красовицького у 2010-2015 роках. Середній вік пацієнтів складав  $(47,20 \pm 1,94)$  років. Переважали особи чоловічої статі – 36 (55,38 %) осіб, жінок було 29 (44,62 %) (рис. 3.1.1).

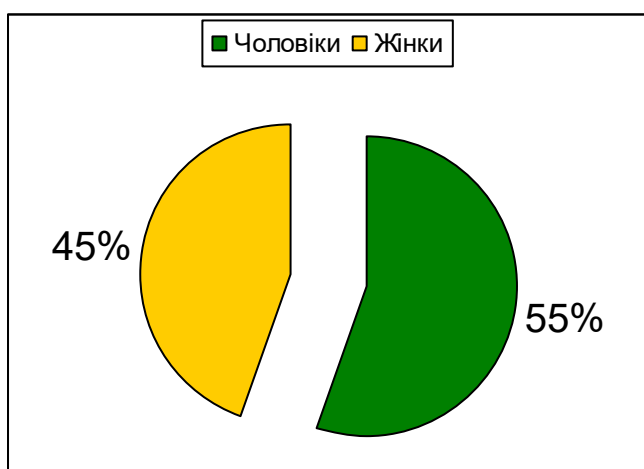
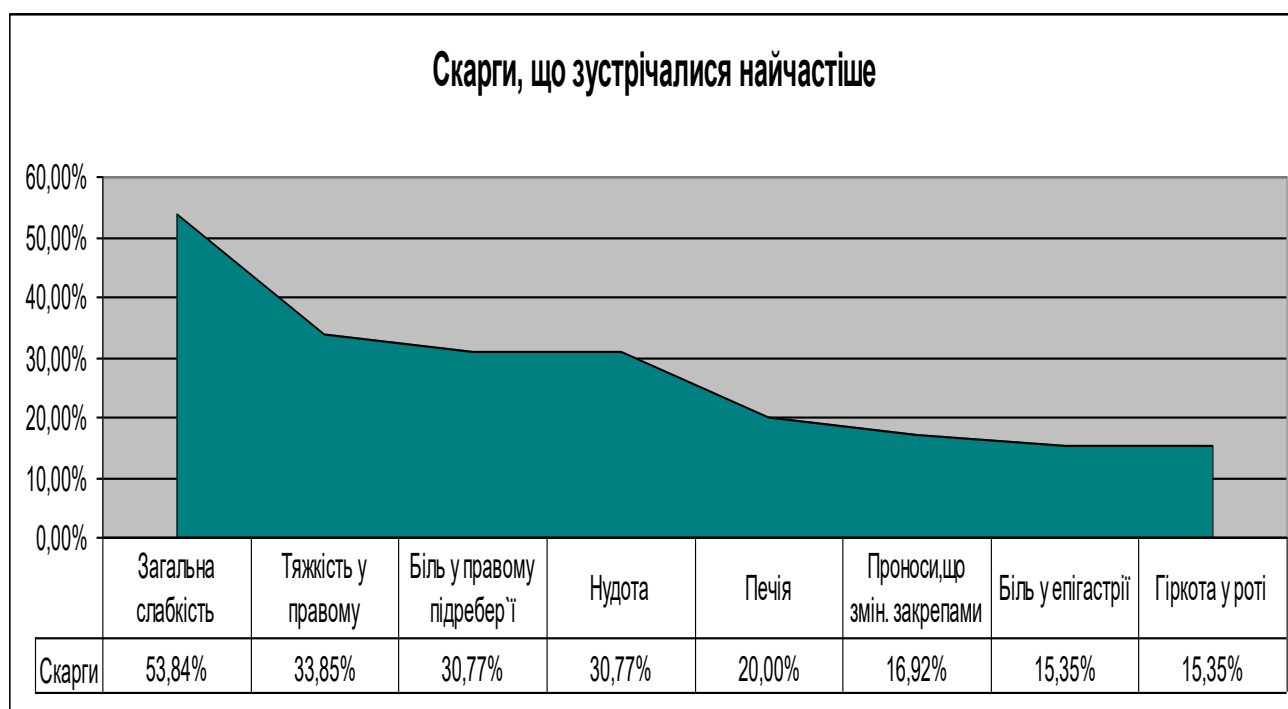


Рис. 3.1.1 Розподіл хворих на опісторхоз за статтю

Діагноз «опісторхоз» був у 98,46 % випадків підтверджений виявленням яєць у калі та дуоденальному вмісті, у решти (1,54 %) – методом ІФА. Однак, загальновідомо, що відсутність яєць опісторхісів у випорожненнях і жовчі при повторних обстеженнях не гарантує відсутності самих паразитів в організмі людини (В.Н. Виноградов, 1891). Вищевказане пов'язане з періодичними змінами біологічних властивостей паразита в умовах довготривалої інвазії і повторних заражень. З цим пов'язаний факт встановлення даного діагнозу вже через багато років після зараження.

При об'єктивному обстеженні збільшення печінки спостерігалось у кожного другого хворого (55,38 %) на  $(1,96 \pm 0,24)$  см. У 95% пацієнтів шкірні покриви не мали видимих особливостей.

У половини хворих (53,84 %) були скарги на загальну слабкість. 33,85 % обстежених відмічали тяжкість у правому підребер'ї, 30,77 % пацієнтів скаржились з однаковою частотою на біль у правому підребер'ї та нудоту. Кожний п'ятий скаржився на печію (20 %). Частина пацієнтів турбували проноси, що змінювалися закрепамми (16,92 %). Скарги на біль у епігастрії та гіркоту в роті була у 15,35 %, відчуття тяжкості у ділянці шлунка - 12,3 %, часті закрепи - 9,23 %, сухість у роті - 6,15 %, здуття живота - 6,15 %, біль по всьому животу - 4,61 %, відрижка - 1,53 %, блювання - 1,53 %. Незначна частина пацієнтів скаржилася на зниження маси тіла (9,23 %) та апетиту (6,15 %), лихоманку (6,15 %), висипання (4,62 %), субфебрилітет (3,07 %), свербіж (1,53 %) (рис. 3.1.2).



*Рис. 3.1.2 Скарги, що зустрічалися найчастіше у хворих на опісторхоз*

Захворювання мало переважно хронічний перебіг (98,5 %), лише у поодиноких випадках - гострий (1,5 %), у більшості випадків спостерігався середній ступінь тяжкості (86,0 %), у незначної кількості - легкий та тяжкий, 11,0 % та 3,0 % відповідно. Діагностовано в основному мінімальний ступінь інвазії (76,92 %), у частини обстежених - помірний (21,54 %) та високий (1,54 %) (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1 Особливості опісторхозу у природному осередку

Перебіг захворювання		Ступінь тяжкості			Ступінь інвазії		
Гострий	Хронічн.	Легкий	Середній	Тяжкий	Мінім.	Помірн.	Високий
1,50%	98,50%	11,00%	86,00%	3,00%	76,92%	21,54%	1,54%

Середня тривалість перебування у стаціонарі – 11 днів.

Температура тіла нормалізувалася переважно на 2-й день госпіталізації.

За даними УЗД, у більшості пацієнтів розміри печінки збільшені (92,31 %), при цьому більш ніж у половини обстежених її ехогенність підвищена (64,61 %), ущільнення судин печінки спостерігалось у 53,84 % осіб. При обстеженні жовчного міхура виявлено ущільнення стінки – у кожного другого (52,3 %), наявність пристінкового шару – у 60 %, наявність конкрементів – у 7,93 %. Розміри підшлункової залози здебільшого були у межах норми (96,82 %), лише у незначної частки вона збільшена (3,17 %), при цьому переважає її однорідна структура (58,73 %) (табл.3.1.2).

Таблиця 3.1.2 Зміни при УЗД органів черевної порожнини у хворих на опісторхоз

Зміни органу	Печінка	
	Абс.	Відн.
Розміри збільшені	60	92,31%
Ехогенність підвищена	42	64,61%
Ущільнення судин печінки	35	53,84%
	Жовчний міхур	
Ущільнення стінки	34	52,30%
Пристінковий шар	39	60,00%
Конкременти	5	7,93%
	Підшлункова залоза	
Розміри в межах норми	63	96,82%
Структура однорідна	38	58,73%

Майже у половини обстежених (46,15 %) виявлено хронічний холецистит. У 43,07 % визначався гастродуоденіт, з них у (64,29 %) – у стадії загострення зі збереженою секреторною функцією шлунка, у кожного четвертого (24,62 %) хронічний холецистохолангіт у стадії загострення. У 21,54 % пацієнтів діагностовано хронічний гепатит неуточнений, у 4,52 % – вірусні гепатити. Невелика частка хворих (13,85 %) мала дискінезію ЖВП за гіпокінетичним типом. У 6,15% зустрічався дуоденогастральний рефлюкс, у 3,07 % – виразка дванадцятипалої кишки, у 3,07 % - хронічний панкреатит у стадії нестійкої ремісії (рис.3.1.3).

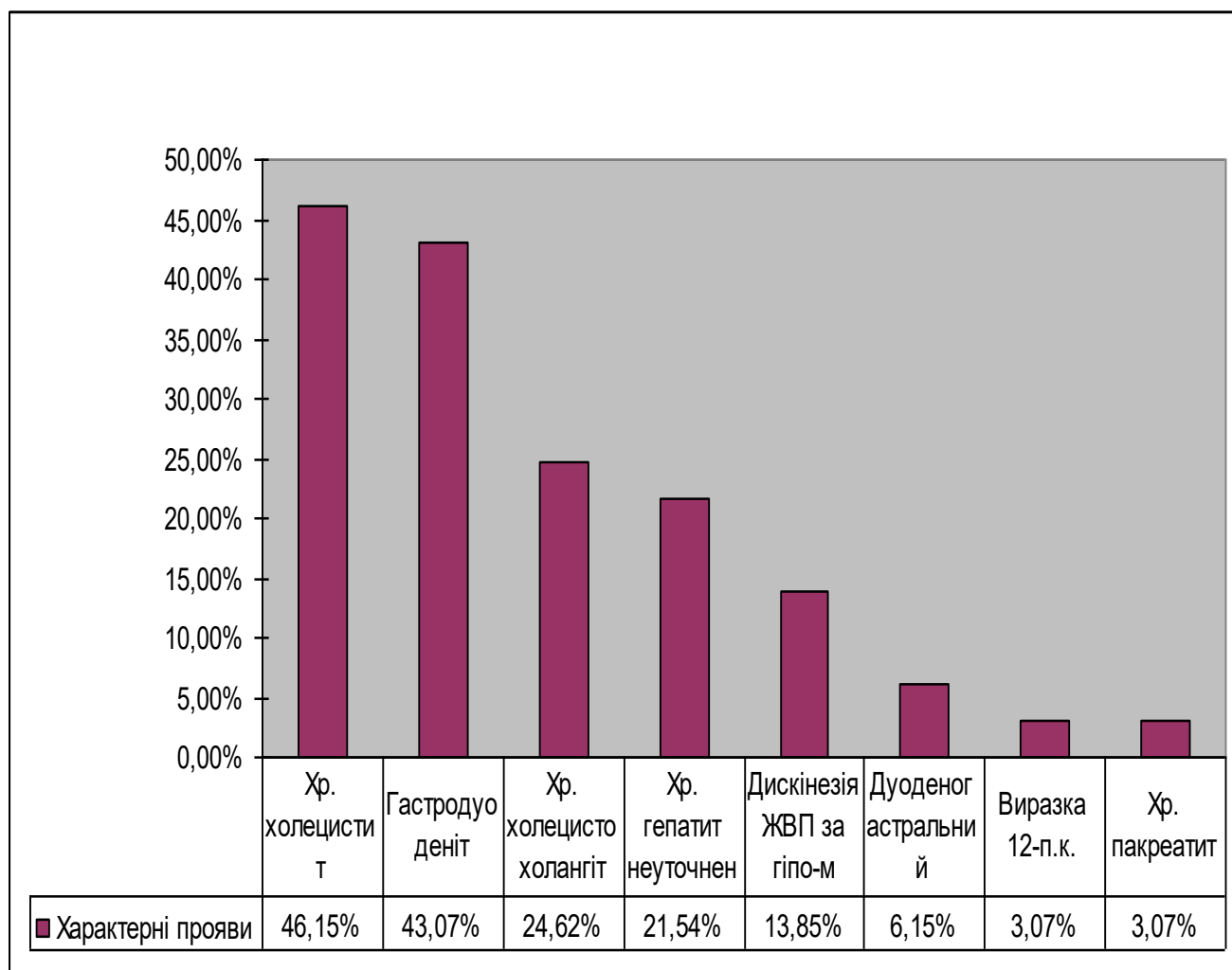


Рис. 3.1.3 Клінічні прояви хронічного опісторхозу

Табл. 3.1.3 Супутня патологія у хворих на опісторхоз

Супутня патологія	Значення	
	Абс.	Відн.
ІХС. Дифузний кардіосклероз	16	24,62 %
ДЕП	10	15,38 %
Сечокам`яна хвороба	9	13,85 %
Кісти нирок	9	13,85 %
Цукровий діабет	7	10,77 %
Хронічний пієлонефрит	5	7,69 %
Дисбактеріоз кишечника	2	3,07 %
Мікробна екзема	1	1,54 %

Щодо супутньої патології у кожного четвертого (24,62 %) був виставлений діагноз «ІХС. Дифузний кардіосклероз», 15,38 % – «Дисциркуляторна енцефалопатія», у 10,77% - «Цукровий діабет 2 типу», що можна пояснити віковою структурою обстежуваних (63,07 % хворих старше 45 років), хоча, що стосується цукрового діабету, не виключена його маніфестація вже на фоні опісторхозу. У однакової кількості хворих (13,85 %) виявлено сечокам`яну хворобу і кісти нирок, у 7,69 % - хронічний пієлонефрит. У незначній кількості пацієнтів спостерігався дисбактеріоз кишечника (3,07 %) та мікробна екзема (1,54 %) (таб.3.1.3).

Отже, серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки середнього віку. Недуга мала хронічний перебіг середнього ступеню тяжкості з мінімальним ступенем інвазії. Хворі найчастіше скаржились на загальну слабкість, біль і тяжкість у правому підребер`ї, нудоту, печію, проноси, що змінювалися закрепамми. УЗД органів черевної порожнини показало, що у більшості пацієнтів печінка збільшена, ехогенність її підвищена та судини ущільнені. У кожного другого у жовчному міхурі виявлялося ущільнення стінки, конкременти були лише у незначній частки хворих. Найчастішими клінічними формами були хронічний холецистит та гастродуоденіт середнього ступеня тяжкості у стадії загострення зі збереженою секреторною функцією шлунка.

### 3.2 Епідеміологічні особливості та клінічний перебіг ХВГС

Проаналізовано амбулаторні карти 41 пацієнта (чоловіків 21 та жінок 20), які перебувають на диспансерному обліку в гепатологічному центрі СОІКЛ ім. З. Й. Красовицького з діагнозом ХВГС (рис. 1.2.1).

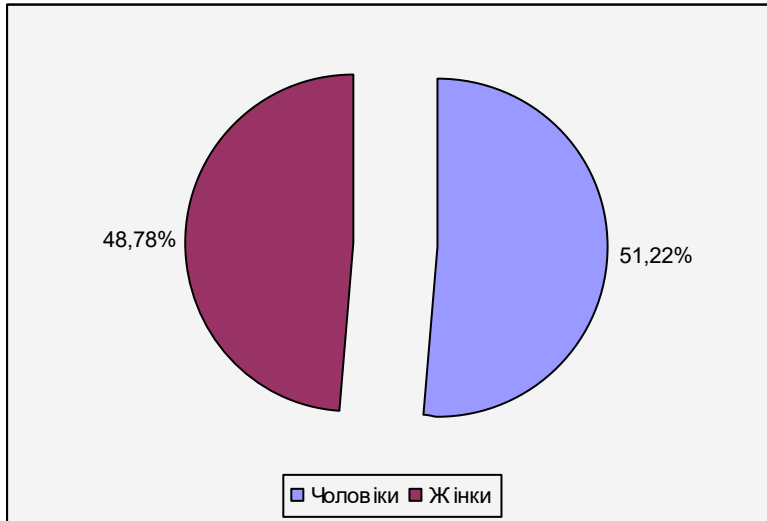


Рис. 1.2.1 Розподіл хворих на ХВГС за статтю

Щодо механізму передавання, більша половина (56,09%) обстежених інфікування ВГС пов'язують з систематичним відвідуванням стоматолога. У значної частини пацієнтів (41,46%) було оперативне лікування. Кожний третій (34,15%) отримував препарати крові або був донором (29,27%). 21,95% осіб мали татуювання, 19,51% вживали наркотичні речовини внутрішньовенно (рис. 1.2.2).

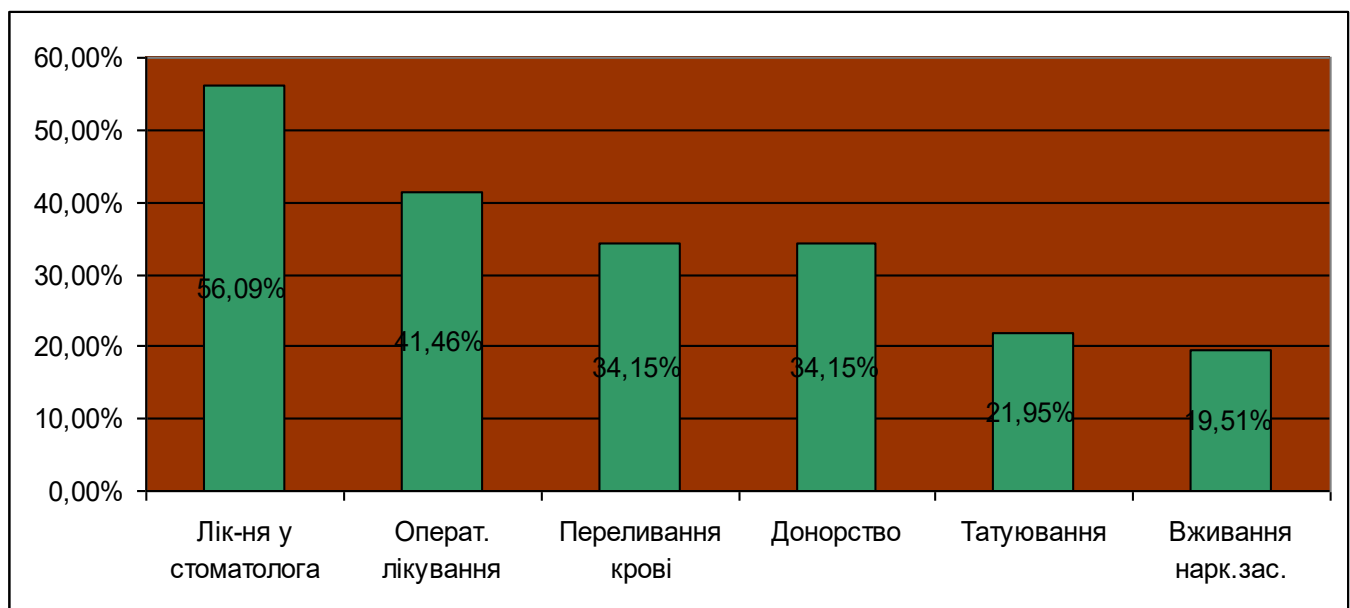


Рис. 1.2.2 Ймовірні шляхи зараження хворих на ХВГС

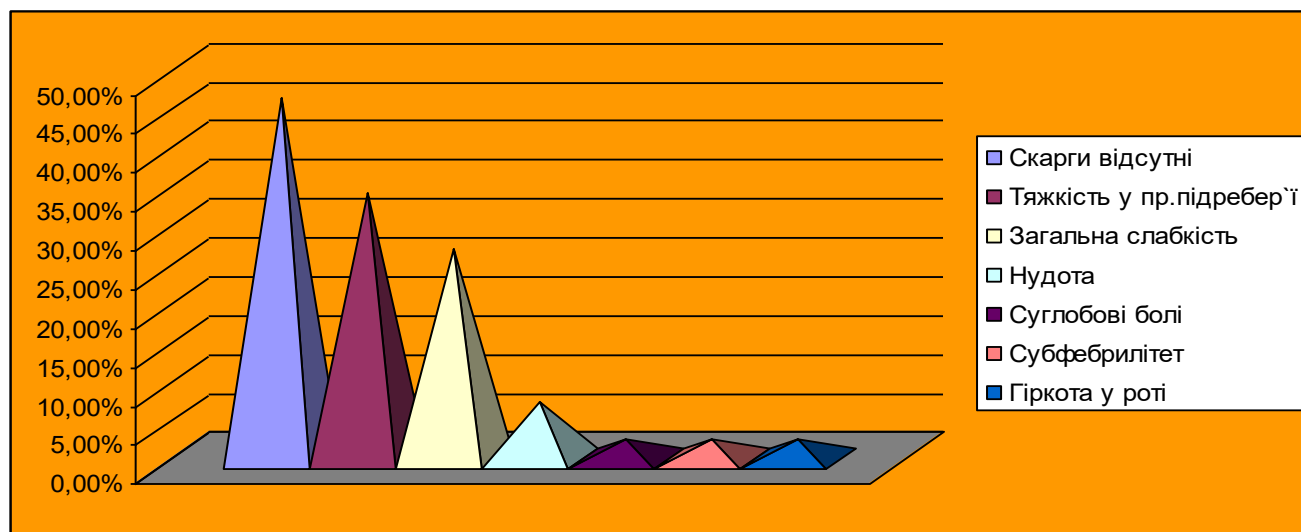


Середній вік хворих складав ( $44,83 \pm 1,84$ ) років, при цьому 73,17 % обстежених були старше 35. У переважної більшості випадків (90,24 %) захворювання характеризувалося мінімальною активністю (середнє значення АЛАТ 69,60 ОД/л), у решти (9,76%) – помірною (АЛАТ 174,75 ОД/л відповідно). У 68,29% пацієнтів ХВГС спричинений першим генотипом ВГС, у 24,39% - 3-м, незначну частку (7,31%) склав 2-ий генотип. Половина обстежуваних (58,54%) не мала фіброзних змін у печінці (F0) за шкалою METAVIR, у 17,07% осіб виявлений ступінь фіброзу F2, рівну за розподілом частку (7,32%) мали пацієнти F1, F3 та F4 (таб.3.2.1).

*Таблиця 3.2.1 Основні характеристики захворюваності на ХВГС*

Активність процесу		Генотип			Ступінь фіброзу				
Мінім.	Помірн.	1	2	3	F0	F1	F2	F3	F4
90,2%	9,8%	68,3%	7,3%	24,4%	58,5%	7,3%	17,0%	7,3%	7,3%

Майже половина хворих (46,34%) не пред'являла активно скарг. Найбільш часто відмічалась тяжкість та періодичні болі у правому підребер'ї (34,15%), загальна слабкість (26,83%). Поодинокими скаргами були нудота, суглобові болі, субфебрилітет, гіркота у роті (рис.3.2.3).



*Рис. 3.2.3 Найбільш часті скарги у хворих на ХВГС*

При об'єктивному обстеженні у всіх пацієнтів спостерігалася субіктеричність склер, у третини хворих (36,59%) відмічалася збільшення печінки більше ніж на 1,5 см з-під краю реберної дуги.

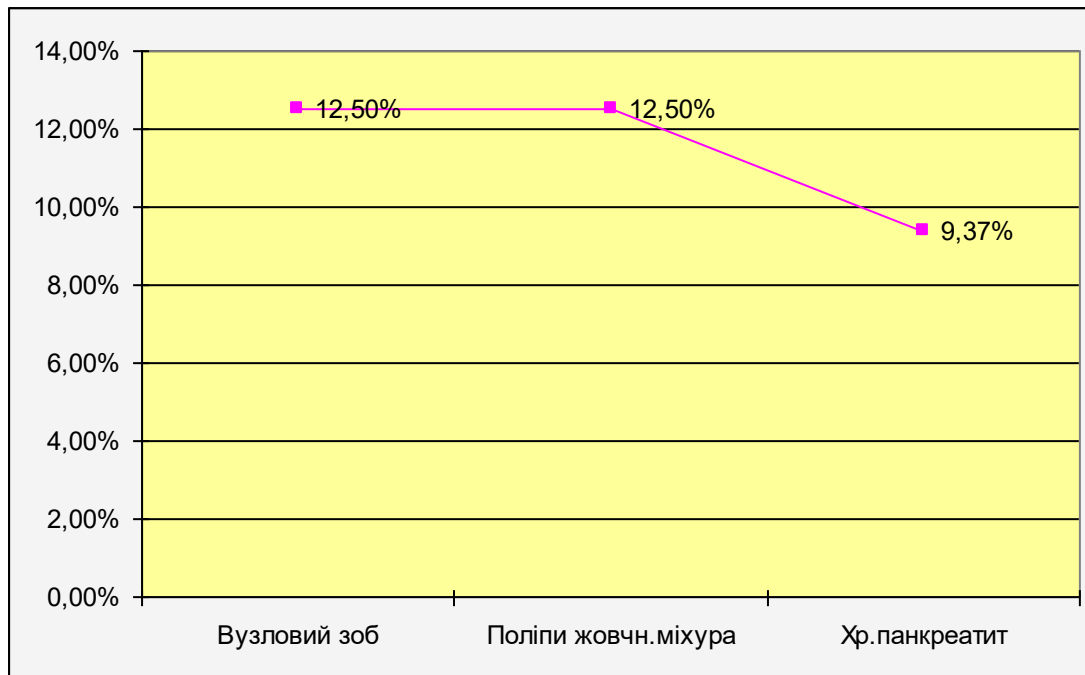
За даними УЗД, у більшості пацієнтів розміри печінки збільшені (62,5 %), ехогенність підвищена у 76,6 %, ущільнення судин печінки спостерігалася у 46,88 % осіб. При обстеженні жовчного міхура виявлено ущільнення стінки у 65,63 % хворих, наявність пристінкового шару – у кожного п'ятого (22,86%), наявність конкрементів – у кожного четвертого (25,0%). Розміри підшлункової залози в межах норми у всіх пацієнтів, при цьому переважали її однорідна структура (81,25 %) та звичайна ехогенність (65,66%). Селезінка була збільшена у кожного восьмого (12,50%) (таб. 3.2.2).

*Таб. 3.2.2 Зміни органів черевної порожнини при ХВГС за даними УЗД*

Показники	Печінка	
	Абс.	%
Розміри збільшені	26	62,50%
Ехогенність підвищена	19	46,88%
<b>Жовчний міхур</b>		
Ущільнення стінки	27	65,63%
Пристінковий шар	9	22,86%
Конкременти	10	25,00%
<b>Підшлункова залоза</b>		
Розміри у межах норми	41	100%
Структура однорідна	33	81,25%
Ехогенність звичайна	27	65,66%
<b>Селезінка</b>		
Розміри збільшені	5	12,50%

У 39,02 % виявлено хронічний холецистит, з них у 81,25 % – у стадії нестійкої ремісії. Невелика частка хворих (12,5 %) мала дискінезію ЖВШ за гіпокінетичним типом. Стеатогепатоз виявлений у кожного третього (29,27%), у незначної кількості пацієнтів (4,88%) - цироз печінки класу А за Чайлд-П'ю.

Серед супутньої патології у 12,50 % обстежуваних був вузловий зоб. Останнім часом науковці не відхиляють факту про можливість впливу вірусного гепатиту С на запуск автоімунних реакцій, зокрема до ЩЗ. У такої ж кількості хворих виявлено поліпи жовчного міхура, у 9,37% - хронічний панкреатит у стадії ремісії (рис. 3.2.4).



**Рис. 3.2.4 Частота супутньої патології у хворих на ХВГС**

Отже, кількість чоловіків і жінок серед обстежених майже однакова, переважають особи середнього віку. Захворювання мало хронічний перебіг з мінімальною активністю. Найбільшу частку склали хворі з 1в генотипом вірусу без фіброзних змін. Переважали скарги на тяжкість та періодичні болі у правому підребер'ї, загальну слабкість. Майже половина обстежуваних не пред'являла активних скарг. УЗД показало, що у більшості пацієнтів печінка збільшена, ехогенність її підвищена та судини ущільнені. У кожного другого у жовчному міхурі виявлялося ущільнення стінки, конкременти були у кожного четвертого. Найбільш частим супутнім захворюванням виявився хронічний холецистит у стадії нестійкої ремісії.

## Висновки

1. У Сумській області на опісторхоз хворіють частіше чоловіки середнього віку, щодо HCV- інфекції чоловіки і жінки хворіють однаково часто.
2. Як при опісторхозі, так і при ХВГС у природному осередку переважають хронічні і інтапаратні форми інвазії з мінімальною інвазією. У хворих з ХВГС в Сумській області переважає 1в генотип
3. Найбільш часті скарги у хворих на опісторхоз: загальна слабкість, біль і тяжкість у правому підребер`ї, нудота, печія, проноси, що змінювалися закрепамми. Майже половина пацієнтів з ХВГС не пред`являла активно скарг. Серед наявних скарг переважали: тяжкість та періодичні болі у правому підребер`ї, загальну слабкість.
4. УЗД органів черевної порожнини показало, що у більшості пацієнтів з даними захворюваннями печінка збільшена, ехогенність її підвищена та судини ущільнені, але для хронічної HCV- інфекції характерне дифузне ураження паренхіми печінки, для хронічного опісторхозу – ураження жовчновивідних шляхів. У кожного другого хворого на опісторхоз у жовчному міхурі виявлялося ущільнення стінки, конкременти були лише у незначної частки хворих. Серед хворих на ХВГС у кожного другого у жовчному міхурі виявлялося ущільнення стінки, конкременти були у кожного четвертого.
5. Найчастішими клінічними формами при опісторхозі є: хронічний холецистит та гастродуоденіт середнього ступеня тяжкості у стадії загострення зі збереженою секреторною функцією шлунка.
6. Найбільш частим супутнім захворюванням при ХВГС виявився хронічний холецистит у стадії нестійкої ремісії.

## Практичні рекомендації

1. В практичній діяльності лікарів-інфекціоністів, гастроентерологів, терапевтів та сімейних лікарів слід урахувувати, що під час профілактичних оглядів для оптимізації діагностики уражень органів травлення при хронічному опісторхозі та ХВГС необхідно застосовувати комплекс поетапного обстеження хворих, навіть без наявності скарг у пацієнта.
2. Оптимальними є визначення показників загального клінічного аналізу крові, біохімічних маркерів, УЗД органів черевної порожнини ( + аналіз калу на я/г , опісторхи) для ранньої діагностики та диференційної діагностики уражень органів травлення при хронічному опісторхозі та ХВГС в умовах поліклініки і стаціонару.
3. При хронічних захворюваннях органів гепатобіліарної системи, які не піддаються лікуванню і мають тенденцію до прогресування, рекомендувати обстеження на маркери гепатитів та виявлення опісторхів.
4. Хворим на хронічний опісторхоз рекомендувати, хоча б 1 раз у півроку визначати рівень глюкози крові, а хворим на ХВГС – проходити огляд у ендокринолога.

## Перелік використаних джерел

1. Павліковська Т.М. Опісторхоз в Україні/ Т.М. Павліковська, К.І. Бодня, Л.В. Холтобіна та ін.// Сучасні інфекції. – 2005. - №2. – С. 4-6.
2. Infection with liver flukes (*Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felinus* and *Clonorchis sinensis*) IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2014;61:121–175.
3. Mairiang, E. & Mairiang, P., 2003. Clinical manifestation of opisthorchiasis and treatment. *Acta Tropica*, 88(3), pp.221–227.
4. Pozio, E. et al., 2013. *Opisthorchis felinus*, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union. *Acta Tropica*, 126(1), pp.54–62. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.01.005>.
5. Пальцев А.И. Эпидемиология описторхоза / А.И. Пальцев, С.Ю. Яхина // Терапевтический архив. — 2008. — № 2. — С. 89-92.
6. Беэр С. А. Биология возбудителя описторхоза. М., 2005. 336 с.
7. Буряк М.В. Роль паразитологического мониторинга в снижении циркуляции описторхозной инвазии на территории Курской области/ М.В. Буряк, Н.С. Малышева// Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2008. - №7. – С. 88-89.
8. Шолохова С. Є. Ситуація з опісторхозу в Сумській області та в Україні / С. Є. Шолохова, А. О. Сніцарь, В. Б. Міроненко та ін. // Сучасні інфекції. – 2004. – № 4. – С. 9 – 11.
9. Псарьов В. М. Санітарно-паразитологічна характеристика довкілля як показник ризику зараження паразитарними хворобами / В. М. Псарьов, С. Є. Шолохова, Л. М. Даниленко, П. Г. Жук // Матеріали наради паразитологів України і тези доповідей. – Рівне, 2007. – С.157–170.
10. Мартынова Н. А. Рак печени в регионе Сибири и Дальнего Востока / Н. А. Мартынова, И. Н. Одинцова // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 77–78.
11. Николаева Н. И. Описторхоз. Этиология, клиника, диагностика, лечение / Н. И. Николаева, В. П. Николаев, А. В. Гигилева // Российский паразитологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 23–26.
12. Пальцев А. И. Хронический описторхоз с позиций системного подхода. Клиника, диагностика, патоморфоз, лечение // РМЖ. 2005. № 2. С. 96–101.
13. Калюжина М. И. Состояние органов пищеварения у больных в резидуальный период хронического описторхоза: Автореф. дис. докт. мед. наук. Томск, 2000. 53 с

14. Святенко И. А., Белобородова Э. И. Особенности клинико-эндоскопической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при хроническом описторхозе // Сибирский медицинский журнал. 2010. № 1. С. 41–44.
15. Губергриц Н.Б. Поражение поджелудочной железы при описторхозе / Н.Б. Губергриц, Н.В. Ширинская, Ю.А. Загоренко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2008. - № 3. - С.11-18.
16. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., ElGhissassi F., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Freeman C., Galichet L., Cogliano V. A review of human carcinogens—Part B: biological agents // *Lancet Oncol.* 2009; 10: 321–322. WHO International Agency for Researchon Cancer Monograph Working Group.
17. Holzinger F. Mechanisms of biliary carcinogenesis: a pathogenetic multi-stage cascaole towards cholangiocarcinoma / F. Holzinger, K. Zraggen, M.W. Buchler // *Ann Oncol.* - 1999. -№ 10, Suppl. 4. - P. 122-126.
18. Мартынова Н. А. Рак печени в регионе Сибири и Дальнего Востока / Н. А. Мартынова, И. Н. Одинцова // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 77–78.
19. Berger V. K. Opistorchiasis simulang a malignancy (in German) / V. K. Berger, M. D. Verbuclun // *Z. Gastroenterol.* – 2004. – № 39. – P. 173–175.
20. Кузнецова В. Г. Патогенетические механизмы и особенности клиники последствий перенесенного описторхоза: Автореф. дис. док. мед. наук. Новосибирск, 2000. 31 с.
21. Черногорюк Г.Э. Эозинофилия при хроническом опи сторхозе как фактор риска эрозивно-язвенной патологии желудка и воспалительных заболеваний бронхолегочной системы (клинико-морфологические аспекты): Автореф. дис. канд. мед. наук. — Томск, 2002.
22. Бодня Е.И. Паразитозы в Украине / Е.И. Бодня // *Сучасні інфекції.* - 2004. - № 4. - С. 4-8.
23. Carpenter H.A. Bacterial and parasitic cholangifis / Carpenter H.A. // *Mayo Clin Proc.* -2008. - № 5. - P. 473-478.
24. Алексеева А.С. Особенности вегетативной регуляции сердечно–сосудистой системы и клинико–функциональные параллели при вторичной нейроциркуляторной дистонии у больных хроническим описторхозом: Автореф. дис. канд.мед.наук. – Томск, 2009. – 21 с.
25. Ахрем–Ахремович Р.М. Описторхоз человека. – М.: «Медицина», 2003. – 146 с.
26. Белобородова Э.И., Калюжина М.И., Бужак Н.С. Влияние специфического лечения на функциональное состояние тонкой кишки при описторхозе // *Мед. Паразитол. и паразитар. болезни.* – 2010. – № 3. – с.31–33.

27. Тарасов К.М. Билиарная недостаточность при заболеваниях печени и желчевыводящих путей. Автореф. дисс. д-р. мед. наук – Москва, 2001 – 32 с.
28. Яковенко Э.П. Нарушение желчеобразования и методы их коррекции // *Consilium medicum*. Экстренный выпуск – Media Medica – Москва, 2002 – с. 3–5.
29. Репникова Р.В., Рубис И.Р. и др. Клинико-функциональное состояние толстой кишки при хроническом описторхозе до и после противопаразитарной терапии // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 8-й Славяно-Балтийский научный форум. 2006. № 1–2. М127.
30. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Боль в области желудка: вопросы дифференциальной диагностики // *Справочник поликлинического врача*. 2013. № 2. С. 7–10.
31. Святенко И.А., Белобородова Э.И. Особенности показателей рН-мониторирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне хронического описторхоза // *Сибирский медицинский журнал*. 2011. № 1. С. 51–54.
32. Белобородова Э.И., Святенко И.А., Белобородова Е.В. Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне хронического описторхоза // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011. № 4. С. 26–30.
33. Святенко И.А. Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных хроническим описторхозом. Автореферат к.м.н. 14.01.04 – внутренние болезни. СибГМУ, Томск, 2010.
34. Кривцова О.В. Кислотообразующая функция желудка и элементный состав желчи у больных хроническим описторхозом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Автореферат дисс. к.м.н., 14.00.05 - внутренние болезни. ТГМА, Москва, 2005.
35. Парфенов С. Б., Озерецковская Н. Н., Золотухин В. А. Сравнительная характеристика клинико-иммунологических показателей разных контингентов больных описторхозом в очаге. Коренное население // *Мед. паразитология и паразитар. болезни*. 2009. № 2. С. 42–45.
36. Парфенов С. Б., Озерецковская Н. Н., Шуйкина Э. Е. Сравнительная характеристика клинико-иммунологических показателей различных контингентов больных описторхозом в гиперэндемичном очаге. Трансплацентарная передача антигенов *Opisthorchis felinus* // *Мед. паразитология и паразитар. болезни*. 2010. № 3. С. 42–44.
37. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3 т. – К.: Здоров'я, 2000 – Т. 1. С. 847 - 860.
38. Саяк Н.О., Смачило І.С. Медична паразитологія : навч. посібник за ред.. М.Б. Шегедін. – К.: ВСВ «Медицина», 2011. С. 66-67.



39. Медична біологія. Підручник/ За ред.. В.П. Пішака, Ю.І. Мажори. – Вінниця: Нова Книга, 2004 . – 300 с.
40. Пішак В.П., Бойчук Т. М., Дьякова Т Є.. – Медична паразитологія. - Чернівці: Б. в., 2003. – 264 с.
41. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині/ За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ, 2007. С. 411 – 414.
42. Атлас інфекційних хвороб/ [М.А. Андрейчин, В.С. Копча, С.О. Крамарев та ін.]; за ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ, 2010. С.234.
43. Поліклінічна інфектологія. Кабінет інфекційних захворювань: виробн.. – практ. Вид./ Р.Ю. Грицко, І.О. Кіселик, О.Л. Івахів, В.В. Гнатюк, Ю.Б. Бідюк. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. С. 50-52.
44. Никитин А.Ф. Лабораторная диагностика паразитарных болезней/ А.Ф.Никитин, Д.Т. Жоголев, Ю.Ф. Захаркив, В.Н. Мокроусов // Медицинские технологи. – 2003. – Т. 1- С. 327-388.
45. Пальцев А.И. Клинико-Лабораторное и патоморфологическое исследование печени у больных хроническим описторхозом/ А.И. Пальцев, Д.Л. Непомнящих // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2003. - №4. – С. 28-31.
46. Музафаров А.И. Об'єм желчного пузыря у больных описторхозом/ А.И. Музафаров // Здравоохранение Казахстана. – 2002. - №3. С. 42-43.
47. Maria Angeles Gómez-Morales , Alessandra Ludovisi, Marco Amati, Edoardo Pozio. Validation of an Excretory/Secretory Antigen Based-Elisa for the Diagnosis of *Opisthorchis felinus* Infection in Humans from Low Trematode Endemic Areas. May 9, 2013 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062267>
48. Hunter M.M. Review article: helminthes as therapeutic agents for inflammatory bowel disease/ M.M. Hunter, D.M. McKay// Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – 19/ (2). S. 167-177.
49. Falcone F.H. Parasite role reversal: worms on trial/ F.H. Falcone, D.I. Pritchard// Trends Parasitol. – 2005. – 21. (4). – S. 157-160/
50. Mairianga V.E. Clinical manifestation of opisthorchiasis and treatment/ V.E. Mairianga, D.P. Mairiang// Act Trop. – 2003. – 88. – S. 221-227.
51. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция : монографія/ С.В. Федорченко. – К.: ВСИ "Медицина", 2010. – 272-296.
52. Linnen J. Molecular cloning and disease association of hepatitis C virus: a transfusion-associated agent/ J. Linnen, J. Wages, Z. Y. Zhang-Keck// Science. – 2006. – Vol. 271. – P. – 505-508.
53. Гураль А.Л. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы/ А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева и др. // Сучасні інфекції. – 2003. - № 3. – С. 43-48.

54. Порохницький В.Г. Вірусні гепатити/ В.Г. Порохницький, В.С. Топольницький. – Київ.: Книга-плюс, 2010. – 232 с.
55. Сахарчук И.И. Вирусные заболевания: клиника, диагностика, лечение/ И.И. Сахарчук. – К.: Книга-плюс, 2007. – 232 с.
56. Bruno S. Hepatitis C genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patient with cirrhosis: a seventeen year prospective cohort study. *Hepatology*/ S. Bruno, A. Crosignani, P. Maisonneuve et al. – 2007. – Vol 46 (5). – P. 1350-1356.
57. Davila J.A. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. [Text ] / J. A.Davila // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 127. P. 1372-1380.
58. Thodore Sy, M. Mazen Jamal. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection [Text] // *International Journal of Medical Sciences*. – 2006. – Vol. 3. – P. 41-46.
59. Серов В.В. Хронический вирусный гепатит [Текст] / В.В.Серов, З.Г. Апросина. – М.: Медицина, 2004. – 384с.
60. Francois R. Hepatitis C virus genotypes distribution and transmission risk factors in Luxembourg from 1991 to 2006 [Text] / R. Francois, K. Hawotte , Struck D. et al. // *World J. Gastroenterol*. – 2008. – Vol.14, 18. – P.1237-1243.
61. Панчишин Ю.М. Особливості метаболізму ліпідів у хворих на хронічні вірусні гепатити. Взаємозв'язки між HCV, HBV і метаболізмом ліпідів у гепатоцитах. Частина I [Текст] / Ю.М. Панчишин, О.Й. Комариця // *Acta Medica Leopoliensia*. – 2005. – №3. – С. 173 – 179.
62. Динник Н. В. Актуальні питання етіології, патогенезу та клініки хронічного вірусного гепатиту С/ *Клінічна медицина*. – 2012р. - № 2. – С. 73-78.
63. Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение [Текст]/ ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.м. волжанин, Д.А. Гусев – М.: Фолиант, 2006. – 192с.
64. Ghavami S. Apoptosis in liver diseases – detection and therapeutic applications [Text] / S. Ghavami, M.Hashemi, K. Kadkhova et al. // *Med. Sci. Monit*. – 2005.– Vol. 11.– P. 37–45.
65. Balasubramanian A. Structural proteins of hepatitis C virus induce interleukin 8 production and apoptosis in human endothelial cells [Text]/ A.Balasubramanian, N.Munshi, M.J. Koziel et al. // *J. Gen. Virol*. – 2005. – Vol.86. – P. 3291–3301.
66. Clinical Guidelines for the medical management of hepatitis C [Text]. New York State Department of Health, 2005. – P.25.
67. Ющук Н.Д. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н.Д.Ющук, Е.А. Климова, О.О.Знойко, Г.Н. Кареткина, С.Л. Максимов, И.в. Маев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - С.85-114.

68. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия [Текст]/ Л.х. Гаркави, Е.Б. Квакина. – М.: «ИМЕДИС». – 1998.- 656 с.
69. Дзедман М.І. Загальноадаптивні реакції – критерій резистентності та реактивності організму у практиці лікаря-інтерніста [Текст]/ М.І. Дзедман // Сучасні інфекції. – 2003. - №3. – С. 43-48.
70. Малий В.П., д.м.н., професор. Вірусний гепатит С/ Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2014р. - № 4 (73). – С. 11-16.
71. Medscape Medical News, 2014 – [електронне видання] – Режим доступу <http://emedicine.medscape.com/article/177792-overview>.
72. McCarthy J. J. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin / J. J. McCarthy, J. H. Li, A. Thompson [et al.] // J. Gastroenterology. – 2010. – №6. – P. 2307–2314.
73. EASL (2014) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology, vol. 60, no 2, pp. 392–420.
74. Печенка А.М., Гриневич А.И., Крючко Т.А., Шагинян В.Р., Соломаха Л.Н. Протефлазид: специфическая активность в отношении вируса гепатита С в доклинических исследованиях; эффективность и безопасность при лечении гепатитов В и С в клинической практике (систематический обзор)/ Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. - № 2 (13). – С. 80-99.
75. Абдурахманов Д.Т. Перспективы в лечении хронического гепатита С. Клин. гепатология, 2010, 6 (3), 3-9.
76. Симанкова Т.В., Гармаш И.В., Аришева О.С. Полиморфизм гена ИЛ-28В как предиктор ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С. Клин. фармакол. тер., 2012, 21 (1), 17-22.
77. Jezequel C, Bardou-Jacquet E, Desille Y, et al. Survival of patients infected by chronic hepatitis C and F0F1 fibrosis at baseline after a 15 year follow-up. Presented at: 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); April 22-26, 2015; Vienna, Austria.
78. Seto W. K. Natural history of chronic hepatitis C: Genotype 1 versus genotype 6 [Text] / W. K. Seto, C.L. Lai, J. Fung, I. Hung et al. // Journal of Hepatology – 2010.- Vol.53.- P. 444 – 448.
79. Hugo R. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection [Text] / R. Hugo, M.D. Rosen // The New England journal of medicine. – 2011.- Vol. 364 (25). – P. 2429–38.
80. Ortiz V. Contribution of obesity to hepatitis C –related fibrosis progression [Text] / V. Ortiz, M.Berenguer, J.M.Rayon et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – P. 2408-2414.
81. Lock G. Hepatitis – contamination of toothbrushes: Mith or reality? [Text] / G.Lock, M. Dirscheri, F. Obermeier et al. // J.Viral Hepatitis. – 2006. – Vol. 13, №8. – P.571-573.

82. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management [Text] / M.W. Fried // *Hepatology*. – 2002.– Vol. 36. – P. 237-244.
83. Stamp M.B. Hepatitis C virus (HCV) specific immune response in anti-HCV positive patients without hepatitis C viraemia [Text] / M. B.Stamp, P. Catucci, S. Rossol et al. // *Gut*. – 1999. – P. 4-9.
84. Инфекционная гепатология: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 640 с.: ил. – с. 214-230.
85. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection / *J. Hepatology*. – 2011. – №55. – P. 245–264.
86. Barclay Laurie. Obesity PrediC/Ts Poor Response to Hepatitis C Treatment/ Laurie Barclay // *Journal of Hepatology*. – 2003. – P. 557 – 559, 639 – 644.
87. Курс лечения пегинтерфероном альфа-2а и рибавирином в течение 24 нед. у пациентов с гепатитом С генотипов 1 и 4 с быстрым ответом на противовирусную терапию//Клиническая гастроэнтерология и гепатология №1 2009 г.  
<http://www.hvinfo.ru/info/statyi/gepatit-s/150-----2-----24-----1--4-----1.html>
88. Стеатоз печени и гепатит С// Клиническая гепатология, 2008, 4 <http://www.hvinfo.ru/info/statyi/gepatit-s/161-steatoz-i-gepatit-s.html>
89. Zeuzem S. What is optimal treatment for naïve patients with chronic hepatitis C. / S. Zeuzem, C. Sarrazin // *Management of patients with viral hepatitis* ; ed. P. Marcellin. – France : Service d’Hépatologie Hôpital Beaujon University of Paris VII, 2007. – P. 1 – 6.
90. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.
91. В.В. Немов, М.И. Попкова, З.И. Никитина, Т.Г. Мартынова. Аутоимунные нарушения и методы их оценки при гепатитах различной этиологии// *Медицинский Альманах*. – 2009. - № 2 (7). –С. 139-141.
92. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2005. — 536 с.
93. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты // Лікування та діагностика. — 1997. — № 2. — С. 39-43.
94. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология. — М.: Мед. информ. агентство, 2004. — 616 с.
95. Заболевания билиарного тракта: современные концепции патогенеза и терапия // *Гастроэнтерология: Междунар. бюл.* — 2004. — № 15. — С. 1-4.
96. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, — М.: М-Вести, 2001. — 458 с.

97. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. — М., 1987. — 272 с.
98. Подымова С.Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 2005. — 768 с.
99. Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. — М.: Б. и., 2004. — 294 с.
100. Емельянов, Д. Н. Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе / Д. Н. Емельянов [и др.] // Гепатология (Hepatology). — М. — 2004 г. — № 4. — С. 25-26.

