

## EPIDEMIC PROCESS OF HEPATITIS C IN THE RIVNE REGION

I.S. Khoronzhevska<sup>1</sup>, H.A. Martynyuk<sup>2</sup>, H.N. Shevchenko<sup>1</sup>, A.P. Reznikov<sup>1</sup>,  
V.A. Moroz<sup>1</sup>, I.V. Shahgildyan<sup>3</sup>, M.I. Mikhailov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>SI "Regional sanitary epidemiology station", Rivne, Ukraine

<sup>2</sup>Central City Hospital, Rivne, Ukraine

<sup>3</sup>D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Moscow, Russia

<sup>4</sup>SI "M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis" RAMS

The article presents data on the prevalence of hepatitis C among the population of Rivne region of North-Western region of Ukraine. In the study of blood serum of patients with chronic hepatitis C who were found anti-HCV, HCV RNA was detected in 54,51% of cases, the predominant genotype was 1b (56,12%), genotype 3a was detected in 19,43%, at 10,79% of the patients to establish the genotype of the virus was not possible.

**Key words:** Chronic hepatitis C, hepatitis C virus genotypes.

УДК 616.993.19-06:[616.98:579.834.114]:616-036.22(477.8)

**І.І. Бень<sup>1</sup>, Г.В. Білецька<sup>1</sup>, О.В. Королюк<sup>2</sup>, О.Б. Семенишин<sup>1</sup>**

## КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРАНУЛОЦИТАРНОГО АНАПЛАЗМОЗУ ЛЮДИНИ У ЗАХІДНОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ

<sup>1</sup>ДУ "Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України"

<sup>2</sup>Управління охорони здоров'я Львівської міської ради

**При проведенні клініко-лабораторного обстеження 492 хворих вперше на території регіону серологічно верифіковано випадки (8,7±1,3)% гранулоцитарного анаплазмозу людини (ГАЛ). Визначені основні риси епідеміології ГАЛ та клінічні прояви перебігу моноінфекції ГАЛ і мікст-інфекції ГАЛ-ЛБ. Запропоновано триступеневе стандартне визначення випадку ГАЛ для диференційної діагностики цієї інфекції.**

**Ключові слова:** ГАЛ, захворюваність, епідеміологія, клінічні прояви, мікст-інфекція, західний регіон України.

Природно-вогнищеві інфекції залишаються однією з актуальних проблем патології населення багатьох країн як за поширеністю, так і за важкістю перебігу та наслідками захворювання. Особливо це стосується інфекцій з трансмісивним механізмом передачі, векторами яких є іксодові кліщі: Лайм-бореліозу (ЛБ), кліщових рикетсіозів (КР), кліщового вірусного енцефаліту (КВЕ). В останні роки стало відомо про поширення у світі ще одного кліщового зоонозу — гранулоцитарного анаплазмозу людини (ГАЛ). До 1990 р. анаплазмози були прерогативою виключно ветеринарії. Проблема

анаплазмозів людини чітко виявилась з кінця 80-х років ХХ століття у США. Європейська історія гранулоцитарного анаплазмозу людини розпочалась у 1991 р. Сьогодні про ГАЛ відомо у країнах Північної Америки, Азії та більшості країн Європи.

ГАЛ — гостре природно-вогнищеве трансмісивне захворювання із поліморфною клінічною картиною. Викликається грам-від'ємними бактеріями *Anaplasma phagocytophilum* (*Rickettsiales*, *Anaplasmaceae*), які локалізуються в гранулоцитарних лейкоцитах і передаються людині при укусах іксодових кліщів (*Acar*: *Ixodidae*). Перебіг анаплазмозу має широкий спектр проявів — від безсимптомної (субклінічної) до важких форм з летальним результатом [5, 8, 10].

Перші випадки ГАЛ на території України серологічно верифіковані у 2007 р. співробітниками лабораторії трансмісивних вірусних інфекцій ДУ "Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України", де і сьогодні здійснюється вивчення цієї нозології. При пілотному обстеженні специфічні антитіла до анаплазм були виявлені у хворих з сезонними гарячками нез'ясованої етіології у Волинській, Дніпропетровській, Запорізькій,

Львівській, Полтавській, Рівненській, Черкаській областях [2, 6].

**Мета даної публікації** — надати характеристику клініко-епідеміологічних особливостей ГАЛ у західному регіоні України.

**Матеріали і методи.** У період 2007–2013 рр. на наявність антианаплазмозних антитіл класів Ig M і Ig G обстежено 492 хворих жителя 14 районів і м. Львова Львівської та 14 районів і м. Луцька Волинської областей з діагнозами, що не виключали ГАЛ, серед них — 206 з укусом кліща, 92 — з сезонними гарячками. Для виявлення кліщових мікст-інфекцій, поєднаних з ГАЛ, частину пацієнтів обстежували одночасно на ЛБ (326 осіб), на КВЕ (208), на ЛБ та КВЕ (188). Наявність імуноглобулінів до *A. phagocytophilum*, *B. burgdorferi* та вірусу кліщового енцефаліту у сироватках крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) тест-системами виробництва НТФ “Омнікс” (Санкт-Петербург, Росія) відповідно до вимог інструкції виробника. Для розслідування випадків захворювання використовували дані аналізу карт епідеміологічного обстеження вогнища (форма 357/о) та історій хвороби. Статистичну обробку результатів проводили загальноприйнятими методами з використанням t-коефіцієнта Ст’юдента. Триступеневе стандартне визначення випадку ГАЛ запропоновано на основі співставлення наших та описаних в літературі результатів вивчення клінічного перебігу ГАЛ [3, 4, 9] і з урахуванням особливостей та принципів синдромального нагляду (ВООЗ).

### Результати та їх обговорення

Результати серологічного скринінгу 492 хворих дозволили вперше діагностувати в Україні нове захворювання — ГАЛ: антитіла до збудника у діагностичних титрах (1:100–1:3200) виявлено у 43 пацієнтів (8,7±1,3)%, у тому числі у 6 з них визначено зростання титру антитіл класу Ig M в динаміці захворювання. Серед пацієнтів з сезонними гарячками нез’ясованої етіології (92) частка серопозитивних щодо *A. phagocytophilum* склала 31 (33,7±4,9)%, серед осіб, постраждалих від укусів кліщів (206) — 22 (10,7±2,2)%; у 3 (1,5±0,8)% з них тільки до ГАЛ та у 19 (9,2±2)% — до ГАЛ та ЛБ.

Всі випадки інфекції зареєстровані у сезон активності кліщів — з квітня по листопад, з максимальними показниками у травні (25,6±1,9)% та у липні (23,3±1,9)% [7]. У половини (22) всіх серопозитивних за ГАЛ хворих захворюванню передувало присмоктування кліщів.

За попередніми діагнозами у (51,1±7,6)% пацієнтів підозрювали Лайм-бореліоз, у (18,6±5,9)% інші природно-вогнищеві інфекції: кліщовий вірусний енцефаліт і лептоспіроз, а також гарячки нез’ясованої етіології, ГРВІ, різноманітні дерматити та артрити.

Серед серопозитивних за ГАЛ хворих частка чоловіків становила (51,2±2,3)%, жінок (48,8±2,3)%. Вік пацієнтів коливався від 18 до 70 років, у середньому складав 45,7±0,3 років: 41,3±2,85 для чоловіків і 50,1±2,9 для жінок. Не виявлено жодного випадку захворювання у віковій групі до 18 років. Групою ризику (як і при Лайм-бореліозі) були особи активного віку — 41–60 років (45,5±2,9)%. Співвідношення захворілих на ГАЛ серед міського та сільського населення становило 1,8:1, значну питому вагу серед хворих склали жителі м. Львова (31,0%), Луцька (12,0%), Ратно (7,1%). Присмоктування кліщів, яке передувало захворюванню, найчастіше відбувалось на територіях з інтенсивною циркуляцією збудників ЛБ. Моноінфекція ГАЛ лабораторно діагностована лише у (32,6±2,2)% обстежених, у більшості (62,8±2,2)% анаплазмоз поєднувався з ЛБ. У Волинській області виявлено по одному випадку мікст інфекції ГАЛ-КВЕ та ГАЛ-ЛБ-КВЕ.

Інтенсивність та тривалість клінічних симптомів при моноінфекції ГАЛ суттєво не відрізнялись від описаних іншими авторами [2, 3, 8]. Порівняльне вивчення моноінфекції ГАЛ (1 група — 14 хворих) та мікст-інфекції ГАЛ з ЛБ у стадіях локалізації (2 група — 23 хворих) та дисемінації (3 група — 4 хворих) виявило ряд відмінностей у клінічному перебігу цих форм (таблиця).

В першій і другій групах переважали пацієнти із захворюваннями середньої важкості — (85,7±5,3)% і (65,2±7,3)% відповідно. Легка форма спостерігалась у (14,3±5,3)% першої та (34,8±7,3)% другої групи. Для більшості хворих (71,4±6,9)% з моноінфекцією ГАЛ був характерний гострий початок захворювання з раптовим підйомом температури тіла до фебрильного рівня (+38°C і >). Гарячковий період тривав від 3 до 10 днів (в середньому 3,9±0,29 дня). Більшість хворих скаржились на загальну слабкість (71,4±6,9)%, остуду (64,3±7,3)% та періодичні болі голови (57,1±7,6)%.

Міалгії у (50,0±7,6)% хворих локалізувались у нижніх кінцівках та поперековій ділянці; артралгії великих суглобів відмічені у (21,4±6,3)% хворих.

При поєднанні ГАЛ з локалізованою стадією бореліозу (23 випадки) захворювання перебігало у вигляді маніфестних, рідше інапаратних, форм і

**Таблиця.** Клінічні прояви моноінфекції ГАЛ та мікст-інфекції ГАЛ з ЛБ у локалізованій стадії ( $t > 2$ )

№	Клінічні прояви та ознаки	Частота проявів (%) при:	
		моноінфекції ГАЛ (14)	мікст-інфекції ГАЛ-ЛБ (23)
1	Гарячка:		
	відсутня	0	7 (30,4±7,0)
	субфебрильна	5 (35,7±7,3)	10 (43,5±7,6)
	фебрильна	9 (64,3±7,3)	6 (26,1±6,7)
2.	Остуда	9 (64,3±7,3)	5 (21,7±6,3)
3.	Загальна слабкість	10 (71,4±6,9)	6 (26,1±6,7)
5.	Біль голови	8 (57,1±7,6)	4 (17,4±5,8)
6.	Міалгії	7 (50,0±7,6)	2 (8,7±4,3)
7.	Артралгії	3 (21,4±6,3)	8(34,8±7,3)
8.	Тахікардія	2 (14,3±5,3)	4 (17,4±5,8)
9.	Еритема	0	13 (56,5±7,6)
10.	Субіктеричність шкіри та склер	3 (21,4±6,3)	0
11.	Аускультативно жорстке дихання	6 (42,9±7,5)	1 (4,3±2,1)
12.	Збільшення печінки	9 (64,3±7,3)	7 (30,4±7,0)
13.	Підвищення АлТ	7 (50,0±7,6)	4 (17,4±5,8)
14.	Лейкоцитоз	6 (42,9±7,5)	4 (17,4±5,8)
15.	Підвищення рівня сечовини в крові	3 (21,4±6,3)%	0

відрізнялось від моноінфекції, в основному, більшою кількістю хворих з субфебрильною гарячкою (43,5±7,6)% та з ураженнями опорно-рухового апарату (34,8±7,3)%. У (56,5±7,6)% хворих на ГАЛ-ЛБ реєструвалась мігруюча еритема (МЕ) — патогномонічна ознака ЛБ. При мікст-інфекції у (30,4±7,0)% пацієнтів гарячка була відсутня, а у (26,1±6,7)% піднімалась до фебрильного рівня. Інші прояви спостерігались рідше: остуда у (21,7±6,3)%, загальна слабкість у (26,1±6,7)%, біль голови у (17,4±5,8)%, міалгія у (8,7±4,3)%. В той же час артралгія (один з основних проявів ЛБ) відмічена у понад третини — (34,84±7,3)% хворих на мікст-інфекцію ( $t > 2$ ).

При моноінфекції характерне для ГАЛ збільшення печінки (на 1–2 см нижче краю реберної дуги) виявлено у (64,3±7,3)% хворих, а у поєднанні із підвищенням активності аланінамінотрансферази (АлТ) (до 2,4 ммоль/л) — у (50,0±7,6)%. У (21,4±6,3)% пацієнтів спостерігалась субіктеричність шкірних покривів та склер. При ГАЛ-ЛБ ці показники були помітно нижчими: збільшення печінки зафіксовано у (30,4±4,3)%, незначне збільшення активності АлТ у (17,4±5,8)% ( $t > 2$ ). Порушення з боку нирок проявлялось підвищенням рівня сечовини

у крові (21,4±6,3)% хворих на ГАЛ, при поєднаній інфекції ураження нирок не відмічено. Аускультативно жорстке дихання в легенях вислуховувалось у (42,9±7,5)% хворих на моно- та (4,3±2,1)% на мікст-інфекцію. У гемограмі пацієнтів з моноінфекцією виявлені: підвищення ШОЕ у третини хворих та лейкоцитоз у (42,9±7,5)% хворих, у (7,1±4%) — легка анемія зі зниженням кількості еритроцитів до  $3,0 \times 10^{12}/л$  і рівня гемоглобіну до 100 г/л. Підтвердженням специфічної дії *A. phagocytophilum* на клітини крові були зміни у лейкоцитарній формулі у всіх хворих на ГАЛ. У перші дні захворювання загальна кількість нейтрофілів підвищувалась за рахунок паличкоядерного зсуву вліво на фоні нормального рівня сегментоядерних гранулоцитів, одночасно відмічалась лімфопенія. До 4–6 дня захворювання відбувалось зменшення кількості зрілих нейтрофілів, у той час як паличкоядерні гранулоцити досягали свого максимального рівня (до 35%), а число лімфоцитів нормалізувалось. При мікст-інфекції лейкоцитоз та зсув лейкоцитарної формули вліво спостерігався лише у (17,4±5,8)% хворих.

Таким чином, моноінфекція ГАЛ супроводжувалась більш вираженими проявами загально-

інтоксикаційного синдрому та ураженнями печінки і нирок. Натомість особливостями мікст-інфекції з локалізованою стадією ЛБ були висока питома вага МЕ та артралгій, характерних для бореліозу.

Випадки поєднання ГАЛ з дисемінованою стадією ЛБ (4) відрізнялись більш важким перебігом, ніж власне ГАЛ, і супроводжувались ураженнями нервової системи у 3 осіб у вигляді загальноомозкової симптоматики (біль голови, головокружіння, тремор верхніх кінцівок), опорно-рухового апарату (артралгії великих суглобів, міалгії) у 3-ох, серцево-судинної системи (тахікардія та підвищення АТ) — у 2-ох, дихальної системи та ураженням печінки — в одного хворого. Не дивлячись на обмежену кількість проаналізованих випадків, виявлені нами прояви перебігу мікст-інфекції ГАЛ з дисемінованою стадією ЛБ співпадають з результатами досліджень ряду зарубіжних авторів [1, 3, 11].

3 метою вдосконалення верифікації нової для України нозологічної форми захворювання запропоновано стандартне визначення випадку ГАЛ.

1. Підозрілий випадок — наявність неспецифічних симптомів (загальноінтоксикаційних) — гарячки та одного або більше з наступних клінічних ознак/проявів: загальної слабкості, болю голови, підвищеної втомлюваності, порушення сну, дратівливості, міалгій, артралгій великих суглобів.

2. Ймовірний — відповідає попередньому визначенню випадку і має специфічні клініко-лабораторні ознаки (збільшення печінки, тромбоцитопенія, лейкопенія, підвищення рівня печінкових трансаміназ, рентгенографічні зміни в легенях, іктеричність склер, генералізована лімфаденопатія) та епідеміологічні критерії (укус кліща або іншого кровосисного членистоногого, перебування на ендемічній щодо природно-вогнищевих інфекцій території, в лісі, тощо).

3. Підтверджений — відповідає попередньому визначенню випадку та має лабораторне підтвердження: (1) серологічні ознаки — чотирикратне наростання титру антитіл (IgM, IgG) до *A. phagocytophilum* в парних сироватках крові в реакції непрямой флуоресценції (перша сироватка крові відібрана у перший тиждень захворювання, друга — через 2–4 тижні) або в ІФА (1:100 і >); (2) виявлення ДНК *A. phagocytophilum* у клінічних зразках методом полімеразної ланцюгової реакції;

(3) виявлення антигену *A. phagocytophilum* у зразках взятих при біопсії/розтині доступними методами; або (4) виділення збудника *A. phagocytophilum* з клінічного зразка на культурі клітин.

## Висновки

Вперше у західному регіоні України виявлені випадки захворювання на нову природно-вогнищеву інфекцію — ГАЛ. За попередніми даними частка ГАЛ у структурі сезонних гарячкових захворювань може складати (16,3±3,9)%, а ймовірність розвитку в результаті укусу кліща — (10,7±2,2)%.

Виявлена подібність основних рис епідеміології ГАЛ та Лайм-бореліозу. Серед захворювань людей, етіологічно пов'язаних з *A. phagocytophilum*, ГАЛ як моноінфекція зустрічається вдвічі рідше (32,6±2,2)%, ніж у поєднанні з Лайм-бореліозом (62,8±2,2)%.

Для моноінфекції ГАЛ характерні гострий перебіг з переважанням фебрильної гарячки та вираженим загальноінтоксикаційним синдромом, ураженнями переважно печінки та нирок і зміни у гемограмі. При поєднанні ГАЛ з локалізованою формою ЛБ загальноінфекційний синдром менш виражений, провідну роль відіграють симптоми ЛБ — висока питома вага МЕ та артралгій. Мікст-інфекція ГАЛ з дисемінованою стадією ЛБ перебігає набагато важче: із ураженнями нервової, серцево-судинної, дихальної систем, опорно-рухового апарату та печінки.

Наявність у гострому періоді захворювання характерних змін у крові (лейкоцитоз, паличкоядерний зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищений рівень трансаміназ), ознаки гострого безжовтяничного гепатиту у пацієнта з патогномонічною для ЛБ мігруючою еритемою є прямим показом для обов'язкового обстеження на ГАЛ.

**Перспективи подальших досліджень.** Відсутність патогномонічних симптомів при ГАЛ створює труднощі при вивченні ролі цього захворювання в інфекційній патології населення України, а подібність клініко-епідеміологічних проявів кліщових інфекцій ускладнює їх диференційну діагностику, внаслідок чого ГАЛ на більшості територій перебігає під діагнозами інших захворювань. Сформовані діагностичні критерії для стандартного визначення випадку ГАЛ сприятимуть зростанню ефективності його виявлення, диференціації, своєчасного і адекватного лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алешковская Е.С. Клинико-эпидемиологические аспекты смешанных клещевых инфекций в эндемичном регионе /

Е.С. Алешковская, Н.А. Благов, В.А. Базунова // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 44–47.

2. Белецкая Г.В. Серологическая верификация гранулоцитарного анаплазмоза человека в Украине / Г.В. Белецкая, И.И. Бень // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения: материалы конференции (3–4 декабря 2008 г., Санкт-Петербург). — С-Пб, 2008. — С. 26.
3. Гранулоцитарный анаплазмоз человека и микст-инфекция с иксодовым клещевым боррелиозом / В.Ю. Тетерин, Э.И. Коренберг, В.В. Нефедова, Н.Н. Воробьев, В.И. Фризен, М.В. Якушева // Инфекционные болезни. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 21–27.
4. Гранулоцитарный анаплазмоз человека: особенности клинических проявлений в России / М.В. Афанасьева, Н.Н. Воробьева, Э.И. Коренберг [и др.] // Инфекционные болезни. — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 24–28.
5. Оловянный С.П. Гранулоцитарный анаплазмоз человека / С.П. Оловянный, Е.В. Селиванов // Вестник лаборатории ДНК-диагностики. — 2012. — С. 30–33.
6. Перші результати вивчення анаплазмозів в Україні / Г.В. Білецька, В.І. Федорук, О.Б. Семенишин, І.І. Бень // Матеріали конференції, приуроченої до Дня Науки “Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни”. — Вип. 5. — Львів. — 2007. — С. 418–420.
7. Сучасні паразитарні системи кліщових інфекцій у Львівській області / Г.В. Білецька, О.Б. Семенишин, І.І. Бень, А.М. Шульган, О.С. Друль, В.І. Федорук, І.М. Лозинський // Annals of Mechnikov Institute. — 2012. — № 4. — С. 126–132.
8. *Clair K.St.* Ehrlichioses: anaplasmosis and human ehrlichiosis / K. St Clair, C.F. Decker // Dis. Mon. — 2012. — № 58(6). — P. 346–354.
9. Clinical findings and diagnosis in human granulocytic anaplasmosis: a case series from Massachusetts / A.A. Weil, E.L. Baron, C.M. Brown, M.S. Drapkin // Mayo Clin Proc. — 2012. — № 87(3). — P. 233–239.
10. *Nahed I.* Human Ehrlichiosis and Anaplasmosis / I. Nahed, K.C. Bloch, J.W. McBride // Clin. Lab. Med. — 2010. — Vol. 30, № 1. — P. 261–292.
11. *Nordberg M.* Tick-Borne Infections in Humans. Aspects of immunopathogenesis, diagnosis and co-infections with *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* / Linköping University Medical Dissertations No. 1315 — Linköping, Sweden, — 2012. — 139 p.

### КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРАНУЛОЦИТАРНОГО АНАПЛАЗМОЗА ЧЕЛОВЕКА В ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ УКРАИНЫ

И.И. Бень<sup>1</sup>, Г.В. Белецкая<sup>1</sup>, О.В. Королюк<sup>2</sup>, О.Б. Семенишин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ “Львовский НИИ эпидемиологии и гигиены МЗ Украины”

<sup>2</sup>Управление здравоохранения Львовского городского совета

При проведении клинико-лабораторного обследования 492 больных впервые на территории региона серологически верифицированы случаи (8,7±1,3)% гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ). Определены основные черты эпидемиологии ГАЧ и клинические проявления моноинфекции ГАЧ и микст-инфекции ГАЧ-ЛБ. Предложено трехступенчатое стандартное определение случая ГАЧ для дифференциальной диагностики этой инфекции.

**Ключевые слова:** ГАЧ, заболеваемость, эпидемиология, клинические проявления, микст-инфекция, западный регион Украины.

### CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HUMAN GRANULOCYTIC ANAPLASMOSIS IN WESTERN REGION OF UKRAINE.

I. Ben<sup>1</sup>, H. Biletska<sup>1</sup>, O. Koroluk<sup>2</sup>, O. Semenyshyn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI “Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene, Ministry of Health of Ukraine”

<sup>2</sup>Department of Health of the Lviv City Council

As a result of clinical and laboratory examination of 492 patients the first serologically verified cases (8,7±1,3)% of human granulocytic anaplasmosis (HGA) in the region were identified. The basic features of HGA epidemiology and main clinical manifestations of HGA mono-infection and HGA-LB mixed infections were revealed. Three-step HGA standard case definition for the differential diagnosis of this infection was suggested.

**Key words:** HGA, morbidity, epidemiology, clinical manifestations, mixed infection, the Western region of Ukraine.