

**Materials and methods.** By means of PCR-RT there were investigated 4121 specimens (351 samples) of Ixodes ticks of 7 species collected in 121 centres of population of 46 administrative districts of Odesa, Donetsk, Lviv and Ivano-Frankivsk regions in 2010-2013.

**Results.** There was identified the pathogen of marseilles fever in Ixodes ticks; there was shown the expansion of the range *R. conorii* and other SF rickettsiae in Ukraine. There was defined the range of the species and the presence of polyvector foci.

**Conclusions.** The results of the detection of DNA of SF rickettsiae in Ixodes ticks collected in the Western, Southern and Eastern regions of Ukraine have shown a wider range of the existence of this group of rickettsiae, previously limited to the territory of the Autonomous Republic of Crimea.

**Key words:** spotted fever rickettsiae, ixodes ticks, polymerase chain reaction in real time.

**Відомості про авторів:**

**Кушнір Зенон Григорович** – к.мед.н., с.н.с., зав. лабораторії рикетсійних інфекцій ДУ «Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України». Адреса: Львів, вул. Зелена, 12.

**Зарічна Ольга Зіновіївна** – к.біол.н., н.с. лабораторії рикетсійних інфекцій.

**Семенишин Оксана Богданівна** – к.мед.н., зав. епідеміологічно-дослідницької лабораторії.

**Логінов Юрій Олександрович** - м.н.с. лабораторії рикетсійних інфекцій.

**Шульган Анна Михайлівна** – м.н.с. епідеміологічно-дослідницької лабораторії.

**УДК: 616.36-002-022.6-07:616-051**

**© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014**

***М.Л.Чуйков, В.П.Малий, П.В.Нартов***

**КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА І ЛАБОРАТОРНА  
ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ХГС У  
МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ**

**Харківська медична академія  
післядипломної освіти**

**Вступ.** Незважаючи на значні досягнення у вивченні гепатиту С (ГС), багато аспектів його патогенезу та клініки залишаються невирішеними. Зокрема до кінця не визначена роль безсимптомних форм захворювання, а також головні причини прогресування та загострення прихованого перебігу інфекційного процесу.

**Мета.** Вивчити клініко-лабораторні особливості перебігу хронічного гепатиту С (ХГС) у медичних працівників (МП) та причини його загострення.

**Матеріали і методи.** У 178 хворих віком від 18 до 72 років (у т.ч. 112 МП) проведено аналіз скарг, епідеміологічного анамнезу та об'єктивного статусу. Визначались загальноклінічні та біохімічні показники з використанням стандартних

реактивів і біохімічних аналізаторів, а також вірусологічні та серологічні тести ГС. Морфологічні зміни в печінці хворих вивчалися за допомогою неінвазивних методів.

**Результати.** Встановлено, що ГС у МП реєструється переважно в активній формі у людей старшого віку із стажем роботи більше 5 років. Прихований інфекційний процес у них неуклінно прогресує із значним некротично-запальним синдромом та порушенням функціональної спроможності печінки. Перебіг та загострення ХГС у працівників охорони здоров'я не залежать ні від статі хворих, ні від профілю спеціальності, ні від давності вірогідного інфікування, ні від генотипу вірусу. Більшою мірою вони зумовлені специфікою доменів кінцевої фази вірусної реплікації та різного роду імуносупресивних предикторів захворювання, які сприяють дисбалансу клітинної та гуморальної ланки імунітету, що приводить до активації інфекційного процесу.

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит С, медичні працівники.

### **ВСТУП**

Найважливішою ознакою вірусного гепатиту С (ВГС) є його переважно багатолітній прихований (при повній або майже повній відсутності клінічних проявів) перебіг, який в подальшому стрімко фінішує маніфестними формами захворювання, не рідко вже в стадії цирозу печінки та гепацелюлярної карциноми [1, 2, 3]. Незважаючи на значні досягнення у вивченні ВГС, багато аспектів його патогенезу та клініки залишаються не вирішеними. Зокрема, до кінця не визначена роль безсимптомних форм захворювання, а також головні причини прогресування та загострення прихованого перебігу інфекційного процесу, не уточнені механізми персистенції збудника в залежності від його біологічних властивостей та імунної відповіді організму хворого [4]. Саме латентний (суб'єктивно-безсимптомний) перебіг інфекції та різноманітність клінічних проявів хронічного гепатиту С (ХГС) ставлять перед клініцистами серйозні завдання в плані своєчасного виявлення захворювання у медичних працівників (МП) як одної з основних груп ризику професійного інфікування.

**Мета дослідження** – вивчити клініко-лабораторні особливості перебігу ХГС у працівників охорони здоров'я та головні причини його загострення. Було обстежено 178 хворих віком від 18 до 72 років (у т.ч. 112 МП), що вперше звернулись за медичною допомогою в гепатологічні відділення Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна інфекційна лікарня» та «Міська лікарня №13» з приводу захворювання на ВГС. Діагноз хронічного гепатиту встановлювали відповідно до сучасної міжнародної класифікації хвороб печінки. Верифікація етіологічної причини та періоду захворювання ґрунтувалась на підставі виявлення в крові хворих РНК вірусу, його генотипів, анти-НСVcore/NS3,4,5 та анти-НСV Іg класів G і M.

Проводився детальний аналіз скарг хворого, епідеміологічного анамнезу, анамнезу захворювання та ретельний огляд пацієнтів. Для оцінки функціонального стану та активності мезенхімально-запальних реакцій печінки у пацієнтів визначались загальноклінічні та біохімічні показники з використанням стандартних реактивів і біохімічних аналізаторів (клінічний аналіз крові та сечі,

білірубін, активність амінотрансфераз, вміст глюкози та креатиніну у сироватці крові), а також комплексне інструментальне обстеження (флюорографія, ЕКГ, УЗД/КТ органів черевної порожнини). Морфологічні зміни в печінці хворих вивчали за допомогою неінвазивних методів – фібротест та запропонований нами морфотест [5]. У статистичному аналізі використовували критерій Ст'юдента. Вірогідність розходження абсолютних та відносних показників дослідження оцінювали при  $p < 0,05$ .

Порівняльний аналіз структурно-епідеміологічних показників маніфестного і безсимптомного перебігу інфекції (табл. 1) свідчить, що ХГС у працівників охорони здоров'я реєструються переважно в активній формі у хворих старшого контингенту із стажем роботи більше 5 років. При цьому клінічний перебіг ВГС не залежить ні від статі хворих, ні від профілю спеціальності, ні від давності вірогідного інфікування.

**Таблиця 1**  
**Характеристика ХГС у медичних працівників в залежності від клінічного перебігу хвороби**

Показники	Характер перебігу ХГС				Вірогідність розбіжностей
	Маніфестний (n=94)		Безсимптомний (n=18)		
	Абс.	% (p±mp)	Абс.	% (p±mp)	p
Середній вік (роки)		45,2±1,31		36,7±2,43	<0,001
Стаж: <5 років	13	13,8±3,5	7	38,9±11,8	<0,001
>5 років	81	86,2±3,5	11	61,1±11,8	<0,001
Вірогідний термін інфікування >6 міс.	38	40±5,1	6	35±11,6	>0,05
Хірургіч. профіль	37	39,4±5,06	7	38,9±11,8	>0,05
Терапевт. профіль	57	60,6±5,06	11	61,1±11,8	>0,05
Чоловіки	23	24,5±4,45	4	22,2±10,08	>0,05
Жінки	71	75,5±4,45	14	77,8±10,08	>0,05
Гепатомегалія	57	60,6±5,06	5	27,8±10,86	<0,001
Спленомегалія	25	26,6±4,58	2	11,1±7,62	<0,001
Фіброз печінки	21 із 51	41,2±6,96	1 із 9	11,1±11,10	<0,001
Автоімунний тиреоїдит	13	13,8±3,57	1	5,6±5,58	<0,01
Висип шкіри					
Артралгомалгії	47	50,0±5,18	2	11,1±7,62	<0,001
Хронічна патологія кишкового тракту	52	55,3±5,15	8	44,4±12,05	<0,01
Предиктори	44	46,8±5,17	2	11,1±7,62	<0,001

При цілеспрямованому опитуванні пацієнтів стосовно терміну та способу їх інфікування вірусом гепатиту С більшість МП не мала уяви про джерело

інфекції. Із слів опитаних припустимо ймовірний шлях зараження (безпосередній контакт з хворим, проколи та порізи шкіри рук при виконанні діагностичних і лікувальних процедур, парентеральні втручання з приводу захворювань МП) за 6-12 місяців до верифікації ХГС встановлено лише у 44 (39,3%) хворих. При цьому період інфікованості при маніфестному та латентному гепатитах у обстежених хворих суттєво не відрізнявся.

В результаті загострення інфекційного процесу у хворих з маніфестною формою ХГС в порівнянні з когортою пацієнтів з латентним гепатитом спостерігались ознаки більш тяжкого перебігу хвороби із значним цитолітичним і мезенхімально-запальним синдромом та порушенням функціональної спроможності печінки. У цих пацієнтів значно частіше реєструвались гепатомегалія, спленомегалія, фіброз печінки (табл. 1), а також підвищення середніх біохімічних показників крові – білірубіну, АЛТ, АСТ, тимолової проби, гамаглобулінів та зниження кількості тромбоцитів.

Несприятливим свідком стійкого загострення інфекційного процесу у МП з маніфестним перебігом гепатиту слід вважати підвищення середніх значень активності ГГТП і ЛФ, які є не тільки раннім свідком цитолізу та внутрішньопечінкового холестазу, але й прогнозують наступну декомпенсацію функцій печінки (табл. 2).

Вірусологічне підтвердження ХГС у МП значно частіше ( $p < 0,001$ ) спостерігалось при маніфестному перебігу інфекції, ніж у хворих з суб'єктивно-безсимптомним гепатитом (відповідно -  $99 \pm 1,0\%$  і  $87 \pm 9,0\%$ ). В обох порівняльних групах хворих переважав 1-й генотип вірусу (59,2%).

Таблиця 2

**Якісні показники крові при маніфестному і латентному перебігу ХГС у медичних працівників**

Показники	Характер перебігу ХГС		Вірогідність розбіжностей
	Маніфестний (n=94)	Безсимптомний (n=18)	
	M±m	M±m	P
Білірубін (мкмоль/л)	23±1,4	18±2,5	<0,01
АЛТ (Од/л)	86±8,1	46±4,9	<0,001
АСТ (Од/л)	51±4,5	37±2,8	<0,001
ЛФ (Од/л)	94±5,5	84±8,3	<0,002
ГГТП (Од/л)	55±9,2	24±4,6	<0,001
Тимолова проба (Од)	5,5±0,51	3,3±0,66	<0,05
Альбуміни (%)	57,3±1,04	60,0±1,89	>0,05
Гамаглобуліни (%)	20,9±0,87	17,6±0,79	<0,01
Цукор крові (ммоль/л)	5,2±0,12	4,6±0,32	>0,05
Еритроцити ( $10^{12}$ )	4,6±0,08	4,8±0,10	>0,05
Гемоглобін (г/л)	131±2,8	132±4,3	>0,05
Тромбоцити ( $10^9$ )	186±5,6	196±12,2	<0,02
Лейкоцити ( $10^9$ )	5,6±0,14	5,5±0,21	>0,05

Незважаючи на те, що якісні показники цитолітичного синдрому гепатоцитів в групі хворих з маніфестним гепатитом значно перевищували такі у хворих з безсимптомним перебігом захворювання, реплікативна активність вірусу в порівняльних групах МП статистично не відрізнялась, а у більшості пацієнтів (84,7%) спостерігалась низька вірусемія. Більш того, ознаки високої вірусної реплікації з нормальними або мінімальними показниками цитолізу були зареєстровані в обох групах, але переважно у пацієнтів з автоімунними проявами хвороби, що не виключає можливості позапечінкової реплікації вірусу.

Проведений нами в порівняльних групах аналіз серологічного профілю антитіл до антигенних детермінант структурних і неструктурних білків ВГС показав суттєве ( $p < 0,001$ ) підвищення кількості антитіл до IgM та білку NS3 у МП з маніфестним перебігом гепатиту (відповідно –  $73 \pm 6,6\%$  і  $27 \pm 11,8\%$  та  $90 \pm 3,2\%$  і  $73 \pm 11,9\%$ ), що свідчило про загострення інфекційного процесу. Активність доменів неструктурного протеїну NS5 у хворих з маніфестним і латентним гепатитом статистично не відрізнялась. Водночас звертає на себе увагу зворотня залежність білків NS3 і NS5 від генотипу вірусу. У хворих з 1-м генотипом анти-NS3 переважали такі пацієнтів з 2/3-м генотипом (відповідно –  $98,6 \pm 1,41\%$  і  $78,6 \pm 7,89\%$ ), а кількість анти-NS5 переважала у хворих з 2/3-м генотипом вірусу (відповідно –  $64,3 \pm 9,22\%$  і  $48,6 \pm 6,01\%$ ) при  $p < 0,001$ .

В цій ситуації у зв'язку з різноплановою [6, 7] проліферативною функцією неструктурних білків ВГС (NS3 – розплітає вірусну РНК на ранніх стадіях геномної реплікації, а NS5 – забезпечує реплікацію/транскрипцію вірусної РНК кінцевої фази) проглядається особлива роль генетичних детермінант неструктурного протеїну NS5 в перебігу та загостренні ГС незалежно від генотипу вірусу, оскільки він відіграє важливу роль не тільки в формуванні механізмів стійкості вірусу до дії ендogenous інтерферону, але й пригнічує запрограмований природою апоптоз здорових гепатоцитів [3,6].

Ми порівняли клініко-лабораторні показники (клінічна форма, вірусемія, цитоліз) у хворих з позитивним результатом анти-NS5 в залежності від генотипу вірусу (114 пацієнтів з 1-м генотипом і 64 пацієнти з 2/3 генотипом). Як і слід було чекати антитіла до протеїнів NS5 реєструвались у хворих незалежно від генотипу ВГС. Проте в групі пацієнтів з 2/3 генотипом вони реєструвались частіше ( $p < 0,001$ ) у хворих з низькою вірусемією (відповідно –  $68,8 \pm 6,76\%$  і  $53,5 \pm 5,41\%$ ), мінімальним цитолізом ( $71,4 \pm 7,75\%$  і  $48,8 \pm 5,55\%$ ) та безсимптомним гепатитом ( $71,4 \pm 12,53\%$  і  $54,2 \pm 10,39\%$ ), ніж в порівняльній групі, що свідчило про прихований перебіг ХГС.

Виходячи з властивостей протеїну NS5 слід припустити, що періодичні загострення ХГС передусім пов'язані з «агресивними» доменами кінцевої фази вірусної реплікації окремих штамів незалежно від генотипу ВГС. Інтегральна дія протеїнів NS5 синергічна і водночас функціонально протилежна. Білок NS5, сполучаючись з протеїнкіназою PRK на конкурентній основі з ендogenous інтерфероном (переважно штамми 1-го генотипу) блокує останній і сприяє загостренню інфекційного процесу з підвищенням вірусемії та цитолізу.



З іншого боку домени NS5, що відповідають за апоптоз (переважно штами 2/3-го генотипу), сприяють персистенції вірусу в гепатоцитах (без викиду в кров ферментів переамініровання) та латентному перебігу інфекції.

Заслужують на увагу результати дослідження імунного статусу у хворих з безсимптомним гепатитом. Показники кількості основних субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20), ЦІК та рівня неспецифічних імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA) у них суттєво не відрізнялись від референтних значень, що свідчило про відсутність функціональної недостатності клітинного та гуморального імунітету. У хворих з маніфестним гепатитом статистично вірогідно спостерігалась помірна супресія клітинної (зниження CD4 та імунорегуляторного індексу) і активація гуморальної ланки імунітету (підвищення кількості CD20, IgG, ЦІК) в порівнянні з референтними показниками та показниками хворих з латентним перебігом інфекції (табл. 3).

Таблиця 3

**Порівняльна характеристика вмісту основних показників клітинного та гуморального імунітету в залежності від перебігу ХГС**

Показники	Референтні значення	Маніфестний перебіг (n=18)	Безсимптомний перебіг (n=14)
CD3 (%)	68±2,0	64±3,4	66±3,8
CD4 (%)	41±4,0	33±4,2*	39±4,3
CD8 (%)	28±4,0	26±4,2	27±4,3
CD4/CD8	1,46	1,27	1,44
CD20 (%)	13,7±1,2	19,1±1,8*#	13,8±2,1#
CD16 (%)	16,4±1,4	15,8±1,9	14,9±2,7
IgA (г/л)	1,9±0,7	2,8±0,7	2,2±0,9
IgM (г/л)	1,2±0,3	1,8±0,6	1,3±0,4
IgG (г/л)	11,7±0,8	16,7±0,7*#	13,1±1,5#
ЦІК (од)	75±13,2	111±15,5*#	88±15,7#

**Примітка:** вірогідність розбіжностей в порівнянні з нормою: \*  $p < 0,05$ ; вірогідність розбіжностей в групах хворих: #  $p < 0,05$ .

Цілоком ймовірно, що загострення латентного гепатиту С у МП певною мірою пов'язано з імуносупресивною дією різного роду чинників (супутня патологія кишкового тракту, автоімунні прояви, цукровий діабет) та несприятливих предикторів захворювання (довготривалий прийом медикаментів, метаболічний синдром, хіміотерапія та ін.), що частіше реєструвались у обстежених хворих з маніфестним перебігом захворювання (табл. 1).

**ВИСНОВКИ**

1. ХГС у медичних працівників реєструються переважно в активній формі у людей старшого віку із стажем роботи більше 5 років. Періодичні загострення хвороби свідчать про прихований інфекційний процес, який неуклібно прогресує із значним некротично-запальним синдромом та порушенням функціональної спроможності печінки, що без негайної противірусної терапії може призвести до циротичної трансформації і гепатоцелюлярної неоплазії.

2. Перебіг ХГС у медичних працівників не залежить ні від статі хворих, ні від профілю спеціальності, ні від давності вірогідного інфікування, ні від генотипу вірусу. Більшою мірою він зумовлений специфікою доменів кінцевої фази вірусної реплікації та різного роду імуносупресивних пре дикторів захворювання, які сприяють дисбалансу клітинної та гуморальної ланки імунітету, що приводить до активації інфекційного процесу.

3. Слід припустити, що періодичні загострення ХГС передусім пов'язані з доменами протеїну NS5, які відіграють важливу роль в формуванні механізмів стійкості вірусу до ендogenous інтерферону (перважно штамми 1-го генотипу). Домени протеїну NS5, що відповідають за апоптоз інфікованих гепатоцитів (перважно штамми 2/3-го генотипу), сприяють латентному перебігу інфекції з персистенцією вірусу в організмі хворого.

**Література**

1. Герасун О.Б. До питання про диференційну діагностику гострого і хронічного гепатиту С / О.Б. Герасун, Р.Ю. Грицько, О.Б. Ворожбит // «Природно-осередкові інфекції»: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів, 17–18 травня 2012, м. Ужгород. – Ужгород, 2012. – С. 173–174.

2. Зайцев И.А. Естественное течение вирусного гепатита С / И.А. Зайцев, В.В. Кобзева, Н.А. Шевлякова // Новости медицины и фармации. – 2010. – №11-12. – С. 10-11.

3. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение / Н.Б. Губергриц – К.: ЗАО «Віпол», 2010. – 328 с.

4. Косарев В.В. Особенности течения и профилактика гемоконтактных инфекций у медицинских работников / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Новости медицины и фармации. – 2011. – №11-12. – С. 23-25.

5. Малый В.П. Морфотест – ориентировочный показатель фиброза печени у больных хроническим гепатитом С / В.П. Малый, М.Л. Чуйков // Гепатология. – 2011. – №1(11). – С.41-45.

6. Федченко С.В. Хроническая HCV-инфекция / С.В. Федченко – К.: ВСИ «Медицина», 2010. – 272с.

7. Genomics and HCV infection: Progression of fibrosis and treatment response / E. Estrabaud, M. Vidaud, P. Marctllin, T. Asselad // Journal of Hepatology. – 2012. – Vol. 57. – P. 1110-1125.

*М.Л.Чуйков, В.П.Малый, П.В.Нартюв*

**Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика течения хГС у медицинских работников  
Харьковская медицинская академия последипломного образования**

**Введение.** Несмотря на значительные успехи в изучении гепатита С (ГС) многие аспекты его патогенеза и клиники остаются нерешёнными. В частности до конца не определена роль бессимптомных форм заболевания, а также главные причины прогрессирования и обострения скрытого течения инфекционного процесса.

**Цель.** Изучение клинико-лабораторных особенностей течения хронического гепатита С (ХГС) у медицинских работников и причины его обострения.

**Материалы и методы.** У 178 больных в возрасте от 18 до 72 лет (в т.ч. 112 медицинских работников) проведен анализ жалоб, эпидемиологического анамнеза и объективного статуса. Определялись общеклинические и биохимические показатели с использованием стандартных реактивов и биохимических анализаторов, а также вирусологические и серологические тесты ГС. Морфологические изменения в печени больных изучались при помощи неинвазивных методов.

**Результаты.** Установлено, что ГС у медицинских работников регистрируется преимущественно в активной форме у людей старшего возраста со стажем работы более 5 лет. Скрытый инфекционный процесс у них прогрессирует с выраженным некротически-воспалительным синдромом и нарушением функциональной способности печени. Течение и обострение ХГС не зависят ни от пола больных, ни от профиля специальности, ни от давности предполагаемого инфицирования, ни от генотипа вируса. В большей степени они обусловлены спецификой доменов конечной фазы вирусной репликации и разного рода иммуносупрессивных предикторов, которые способствуют дисбалансу клеточного и гуморального звена иммунитета, что приводит к активации инфекционного процесса.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, медицинские работники.

**M.L.Chuikov, V.P. Maliy, P.V.Nartov**

**Clinical and Epidemiological, Laboratory Characteristics of the Course of Chronic Hepatitis C in Healthcare Practitioners  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education**

**Introduction.** Despite considerable progress in studying hepatitis C (HC), its pathogenesis and clinical picture are not studied enough. In particular, the roles of asymptomatic disease as well as the main causes of the progress and exacerbation of the latent infection course are defined incompletely.

**Purpose.** The research is studying the clinical and laboratory features of the course of chronic hepatitis C (CHC) in healthcare practitioners and the causes of its exacerbation.



**Methods.** In 178 patients, aged 18-72, (including 112 healthcare practitioners) were examined as for their complaints, epidemiological history and objective status. There were detected their clinical and biochemical parameters by means of standard reagents and biochemical analyzers, and there were carried out virologic and serologic tests of hepatitis C. The morphological changes in the liver of the patients were studied by means of non-invasive methods.

**Results.** The active hepatitis C is detected to be recorded in the elderly healthcare practitioners who have not less than five years' work experience. They have latent infections which steadily grow accompanied by severe necrotic and inflammatory syndromes and impaired functional capacity of the liver. The course and exacerbation of chronic hepatitis C do not depend on the patients' sex, specialty, the limitation of infection, the genotype of the virus. To a greater extent they are due to the specificity of the domains of the final phase of viral replication and various immunosuppressive predictors which promote the cellular imbalance and humoral immunity that lead to the activation of the infectious.

**Key words:** chronic hepatitis C, healthcare practitioners.

**Відомості про авторів:**

**Чуйков Максим Леонідович** - заочний аспірант кафедри інфекційних хвороб ХМАПО, ХМКЛ №13. Адреса: Харків, вул. Корчагінців, 58.

**Малий Василь Пантелейович** - д.м.н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб ХМАПО.

**Нартов Павло Вікторович** - к.м.н., доцент, кафедри інфекційних хвороб ХМАПО.