

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних
хвороб**

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 «Медицина»

спеціалізація 14.01.02 Внутрішні хвороби

на тему: Епідеміологія вірусних гепатитів В і С у хворих на гемобластози у
Чернівецькій області

Виконала: студентка 6 курсу, групи 1
Медичний факультет №1,
«Медицина», очна форма
Васильківська М.Ю.

Керівник: доцент, кандидат медичних наук,
Антофійчук М.П.

Рецензент: доктор медичних наук, професор
кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
Присяжнюк В.П.

Зміст

	Стор.
Перелік умовних позначень	4
Вступ	6
Розділ 1 Огляд літератури	
1.1 Механізми і шляхи передачі вірусних гепатитів В і С та їх значення в інфікуванні хворих гематологічного профілю	10
1.2 Особливості знешкодження вірусних гепатитів В і С у зовнішньому середовищі	13
1.3 Особливості специфічної діагностики вірусного гепатиту В	14
1.4 Особливості специфічної діагностики гострого та хронічного гепатиту С	16
1.5 Гемобластози та фактори, що сприяють розвитку інфекційних ускладнень	18
1.6 Особливості клініко-лабораторних проявів вірусних гепатитів В і С у хворих на гемобластози	21
1.7 Реактивація та «прихована інфекція» вірусів гепатитів з парантеральним механізмом передачі у хворих на гемобластози	23
1.8 Особливості ведення онкогематологічних хворих із супутнім вірусним гепатитом В та С	27
1.9 Проблеми вакцинації від вірусу гепатиту В та С у онкогематологічних хворих	30
Висновки до розділу 1	31
Розділ 2 Результати та обговорення	
2.1 Матеріали та методи дослідження	34
2.2 Загальна характеристика обстежених хворих	36
2.3 Частота виявлення вірусних гепатитів у хворих на гемобластози у Чернівецькій області	40
2.4 Вірусні гепатити В та С у хворих на окремі види гемобластозів	45
2.5 Вірусні гепатити В та С у окремих категоріях хворих на	

	3
гемобластози (за статтю, віком)	47
2.6 Визначення впливу внутрішньо переміщених осіб на результати дослідження	49
Висновки до розділу 2	50
Висновки	52
Список використаних джерел	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

HBsAg – поверхневий антиген вірусу гепатиту В

HBeAg – стійка частина серцевинного антигену вірусу гепатиту В

HBcAg – серцевинний антиген вірусу гепатиту В

HBxAg – антиген злоякісної трансформації гепатоцитів вірусу гепатиту В

Anti-HBs – антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В

Anti-HBc – антитіла до серцевинного антигену вірусу гепатиту В

Anti-HBe – антитіла до стійкої частини серцевинного антигену вірусу гепатиту В

HBV – вірус гепатиту В

HCV – вірус гепатиту С

Anti-HCV – антитіла до вірусу гепатиту С

Core Ag-HCV – ядерний антиген вірусу гепатиту С

РНК – рибонуклеїнова кислота

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

МОЗУ – міністерство охорони здоров'я України

АЛТ – аланінамінотрансфераза

ІФА – імунологічний ферментний аналіз

CD20 – кластери диференціації 20

CD33 – кластери диференціації 33

CD22 – кластери диференціації 22

СНОР – схема лікування, що включає циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин і преднізолон

ОКУ – обласна комунальна установа

ОГК – органи грудної клітки

ОЧП – органи черевної порожнини

ЗП – заочеревинний простір

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

МІУП – медикаментозно-індуковане ураження печінки.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За оцінками ВООЗ, 3,5% світової популяції, або 257 млн людей (199 – 368 млн), хронічно інфіковані вірусом гепатиту В (HBV); 2 млрд мають серологічні ознаки інфікування HBV; щороку реєструється біля 4,5 млн. нових випадків інфекції. У 2015 році у світі 71 млн людей страждали від хронічної інфекції, етіологічно обумовленої вірусом гепатиту С (HCV); у 2016 р. біля 1,75 млн осіб набули HCV-інфекцію (23,7 випадки інфікування на 100 тис. осіб у глобальних масштабах)[1,2].

Щороку від пов'язаних з HCV- інфекцією хвороб печінки вмирають приблизно 399 тис. людей та близько 686 000 осіб вмирають від HBV-інфекції. Вірусні гепатити В і С мають значний відсоток переходу в хронічну форму, (при гепатиті В – 10-20%, при гепатиті С – до 80 %). Ризик розвитку хронічного гепатиту безпосередньо залежить від віку, в якому пацієнт був інфікований. Чим молодша людина, тим вище ризик хронізації процесу [1,2].

Мала інфікуюча доза, резистентність вірусу до дії більшості засобів хімічної та фізичної дезінфекції, висока стійкість в навколишньому середовищі ускладнює процес забезпечення епідемічного контролю за вірусами гепатитів з парантеральним механізмом передачі.

Високий рівень захворюваності та носійства, наявність важких клінічних форм, значний відсоток летальності та хронізації інфекції вірусами гепатитів В і С у структурі гемобластозів є причиною особливої уваги до даної проблеми.

Вірусні гепатити В та С є серйозною проблемою гематологічного профілю у зв'язку з великою кількістю маніпуляцій (включаючи трансфузії крові та її компонентів) в анамнезі пацієнтів. Особливу групу ризику складають хворі з гемобластозами, оскільки вони отримують лікування цитостатиками, глюкокортикоїдами та імуносупресорами (препарати біологічної терапії – ритуксимаб, алемтузумаб та ін.), більшість з яких метаболізуються печінкою та є гепатотоксичними, що тільки ускладнює перебіг вірусних гепатитів.

У пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями відсутня кореляція між активністю печінкових ферментів та реплікацією вірусу, що поряд з низькою

вираженістю клінічних проявів є значною проблемою у запідозренні інфекції та виявленні інфікованих.

Важливим аспектом проблеми являється ризик реактивації інфекції вірусу гепатиту В у хворих зі злоякісними новоутвореннями, що мають позитивні результати серологічних досліджень, через високу частоту летальних випадків і необхідності переривання хіміотерапії. Небезпека реактивації інфекції є і в НВсAg –негативних хворих, що мають антитіла до НВсAg (анти-НВс). Проблема вірусних гепатитів зберігає свою актуальність для пацієнтів відділення гематології. Особливостями є широке розповсюдження маркерів інфікування вірусом гепатиту В, наявність прихованих форм і вірусних мутацій, що не виявляються рутинним методом імунологічного ферментного аналізу (ІФА).

Відсутність універсального серологічного маркера вірусів гепатиту В та С, наявність якого могла б підтвердити діагноз, а відсутність спростувати змушує використовувати цілий ряд серологічних показників та молекулярно-генетичних методів для комплексної оцінки стадії інфекційного процесу, що є одночасно як нелегким процесом діагностичного пошуку, так і доволі затратним.

Виявлення «прихованої інфекції» вірусного гепатиту В у онкогематологічних хворих є надзвичайно важливим, бо на фоні імуносупресивної терапії можлива реактивація вірусного гепатиту з наступним розвитком фульмінатного гепатиту, що загрожує життю та потребує відміни специфічного лікування гемобластозу. З іншої сторони відміна хіміо- та імунотерапії призводять до прогресування пухлинних захворювань крові і знижує якість життя. Тому потрібно підвищити якість діагностики, розширивши спектр серологічних та молекулярно-біологічних методів виявлення вірусу гепатиту В у хворих гемобластозами.

Актуальним залишається питання розробки як полівакцини від вірусного гепатиту В, що повинна зменшити частоту інфекції вірусом гепатиту В та виникненню її тяжких ускладнень у гематологічних хворих, так і вакцини проти вірусу гепатиту С.

Мета дослідження: ретроспективно дослідити епідемічний процес

інфікування вірусами гепатитів В та С у пацієнтів, з наявним діагнозом гемобластозу у Чернівецькій області протягом 2022 року та визначити можливі зміни у підході до діагностики вірусних гепатитів у онкогематологічних хворих.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати частоту виявлення вірусних гепатитів В і С у хворих на гемобластози у Чернівецькій області.
2. Визначити яку частку складають пацієнти з діагностованим вірусним гепатитом В або С серед окремих видів злоякісних пухлин кровотворної системи у Чернівецькій області.
3. Порівняти частоту виявлення у пацієнтів на гемобластози позитивних результатів аналізів на гепатити В і С по статевій ознаці та по вікових групах у Чернівецькій області.
4. Визначити наявність чи відсутність впливу внутрішньо переміщених осіб на результати дослідження.

Об'єкт дослідження: інфекція вірусів гепатиту В та С в хворих на гемобластози в Чернівецькій області.

Предмет дослідження: серологічні та молекулярні маркери на виявлення вірусів гепатитів В і С в онкогематологічних хворих. Вік, стать, місце проживання та вид діагностованого гемобластозу.

Матеріали та методи дослідження: результати лабораторних аналізів на виявлення вірусів гепатитів В та С у пацієнтів з гемобластозами. Основою даної роботи є епідеміологічний аналіз серологічних даних (маркерами пошуку вірусу гепатиту В і вірусу гепатиту С були HBsAg, анти-HBs, анти- HBc, анти- HBe і анти-HCV) молекулярно-генетичного тестування на виявлення ДНК вірусу гепатиту В та РНК вірусу гепатиту С.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше було досліджено частоту проведення тестування та інфікування вірусами гепатитів В та С у онкогематологічних хворих у Чернівецькій області.

Практичне значення отриманих результатів. На основі отриманих

даних дослідження було визначено групи підвищеного ризику інфікування вірусами гепатитів В і С саме серед онкогематологічних хворих. До них належать хворі гострими (бластними) лейкозами, особи похилого віку та чоловічої статі.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Механізми і шляхи передачі вірусних гепатитів В і С та їх значення в інфікуванні хворих гематологічного профілю

Механізм передачі вірусних гепатитів В і С парантеральний (кров'яний). Даний механізм може реалізуватись такими основними шляхами передачі інфекції як гемоконтактним та контактено-статевим. Зараження може відбуватись природним (статевий, трансплацентарний та інтранатальний) або ж штучним шляхом (при проведенні гемотрансфузій або при порушенні цілісності шкірних покривів)[13].

Вірус може бути присутнім в таких біологічних рідинах як кров, сеча, слина, сперма, цервікальний секрет, менструальна кров, грудне молоко та інші.

Враховуючи шляхи передачі вірусних гепатитів В і С групами ризику інфікування є:

- хворі, яким проводяться переливання крові та її компонентів;
- пацієнти, яким проводяться медичні маніпуляції (ін'єкції, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, екстракція зубів, гінекологічні втручання та багато інших);
- хворі, які потребують постійної імуносупресивної терапії при ревматологічних або гастроентерологічних захворюваннях, імуносупресії пов'язаної з трансплантацією органів та хіміотерапії (в тому числі в онкогематологічних хворих);
- донори плазми, крові, тканин та органів або сперми;
- особи із уже наявним хронічним захворюванням печінки невірусної етіології;
- ін'єкційні наркомани, їх члени родини, статеві партнери та партнери з обміну голками;
- ВІЛ-позитивні особи;

- особи, що перебували у виправних закладах (в'язниці) впродовж останніх 6 місяців;
- діти, народжені від матерів з позитивними аналізами на віруси гепатиту В та С;
- Особи, яким не проводилась вакцинація від вірусу гепатиту В віком від 19 – 59 років із цукровим діабетом (після 60 років рішення щодо вакцинації приймає лікар);
- люди, що роблять пірсинг і татуювання;
- особи, які отримують косметологічні послуги, що можуть бути пов'язаними з контактом з інфікованою кров'ю;
- працівники сфери охорони здоров'я, які мають контакт з кров'ю та іншими біологічними рідинами хворих;
- особи комерційного сексу або ті, хто має часті безладні статеві зв'язки без використання бар'єрних методів контрацепції;
- гомосексуали та транссексуали [12].

Найбільше епідеміологічне значення в поширенні вірусних гепатитів В і С має ін'єкційне введення наркотичних речовин, проведення медичних маніпуляцій та статевий шлях поширення інфекції [10,11].

Аналізуючи наведені групи з високим ризиком інфікування вірусами гепатитів В і С, можна відмітити, що онкогематологічні хворі належать одразу до кількох з них. Оскільки пацієнти з гемобластозами приймають цитостатики та глюкокортикоїди, то через імуносупресивний вплив збільшується інфекційна ураженість. Поліхіміотерапія може сприяти не тільки інфікуванню вірусами гепатитів з парантеральним шляхом передачі, але і розвитку хронічного носійства або ж у рідкісних випадках реактивувати вірус гепатиту В.

Також можна відмітити високий ризик зараження вірусними гепатитами В і С серед гематологічних хворих, а саме пацієнтів з гемобластозами внаслідок частотої потреби в замісному переливанні крові та її компонентів. Оскільки попри всі намагання, карантинізація такої біологічної рідини як кров не завжди

можлива, ризик інфікування даної групи досі хвилює лікарів гематологічного профілю.

Проте не можна стверджувати, що всі випадки інфікування вірусними гепатитами В і С у хворих гематологічного профілю відбуваються внаслідок проведення медичних процедур, потрібно враховувати і контактно-статевий шлях передачі, і гемоконтактний шлях, що не пов'язаний з отриманням певного роду медичних послуг.

Соціальне табування провокативної поведінки (прийом ін'єкційних форм наркотиків, безладні статеві зв'язки і так далі) іноді призводить до небажання пацієнтів ділитись із лікарем можливими епізодами з минулого, що могли стати фактором ризику або безпосередньо причиною інфікування вірусами гепатитів В і С. Цей факт дещо ускладнює епідеміологічний аналіз інфікування вірусами гепатитів з кров'яним механізмом передачі не тільки серед гематологічних хворих, але і серед загальної популяції людей.

Результати деяких досліджень також стверджують, що групами підвищеного ризику інфікування вірусами гепатитів В і С є чоловіки молодого віку. Також існує твердження про важливість соціального середовища в поширенні захворюваності на гепатити з парантеральним механізмом передачі[27].

1.2 Особливості знешкодження вірусних гепатитів В і С у зовнішньому середовищі

Вірус гепатиту В відрізняється значною стійкістю до більшості дезінфектантів та до дії фізичних методів знешкодження (низької та високої температур), що може пояснити ріст частоти інфікування саме цим типом вірусу.

Вірус гепатиту С є менш стійким у зовнішньому середовищі ніж вірус гепатиту В. Вірус є чутливим до дії ультрафіолетового опромінення та багатьох відомих дезінфектантів[28].

Факторами, що сприяють збільшенню зараження вірусами гепатитів з парантеральним механізмом передачі є:

- мала інфікуюча доза (контагіозність вірусу гепатиту В майже в 100 разів вища ніж у ВІЛ), яка становить 0,0000001мл сироватки, що містить HBV та відносно висока заразність HCV;
- висока стійкість вірусу гепатиту В та відносна стійкість вірусу гепатиту С у зовнішньому середовищі;
- резистентність вірусу гепатиту В до дії більшості засобів хімічної та фізичної дезінфекції;
- халатність медичного персоналу у питаннях дезінфекції, передстерилізаційного очищення та стерилізації [30].

Основними шляхами зменшення впливу даних факторів є використання одноразового інструментарію медичного та лабораторного призначення по максимуму; стерилізація стоматологічного, хірургічного та лабораторного інструментарію; суворе дотримання регламентованої системи достерилізаційної обробки медичного інструментарію, відображену в наказі МОЗУ №552 від 11.08.2014 року Про затвердження Державних санітарних норм та правил «Дезінфекція, передстерилізаційне очищення та стерилізація медичних виробів в закладах охорони здоров'я» та систематичний контроль якості проведеної достерилізаційної обробки та стерилізації медичного інструментарію[29].

1.3 Особливості специфічної діагностики вірусного гепатиту В

Інфікування вірусом гепатиту В є динамічним процесом, що відображає кореляцію між реплікацією HBV та імунною відповіддю хворого, тому не у всіх пацієнтів з хронічною інфекцією HBV розвивається хронічний вірусний гепатит В. В залежності від рівня ДНК HBV, наявності HBeAg, показників амінотрансфераз печінки та наявності або відсутності запалення печінки можна схематично розділити динаміку хронічної інфекції вірусом гепатиту В на 5 фаз.

Перша фаза, або як її раніше називали фазою «імунної толерантності», характеризується HBeAg позитивними аналізами, дуже високими рівнями ДНК HBV та в межах норми АЛТ. Дуже низька частота спонтанної втрати HBeAg в цій фазі. Дані хворі через високий рівень ДНК HBV є надзвичайно заразними [4,5].

Друга фаза характеризується наявністю HBeAg, високим рівнем ДНК HBV та підвищеним рівнем АЛТ. У більшості пацієнтів даної фази можна досягнути сероконверсії HBeAg (поява Anti-HBe), супресія ДНК HBV та досягти фази HBeAg-негативної інфекції [7].

Третя фаза, або яка раніше називалась фазою «неактивного носійства» характеризується появою в сироватці крові Anti-HBe за відсутності HBeAg, низьким рівнем (або тим, що неможливо визначити) ДНК HBV та рівнем АЛТ в межах норми. В пацієнтів цієї фази є ризик розвитку хронічного вірусного гепатиту В [3].

Четверта фаза відзначається позитивними Anti-HBe при відсутності в сироватці крові HBeAg, середнім або високим рівнем ДНК HBV, АЛТ, що коливається або постійно з підвищеними значеннями. Пацієнти четвертої фази мають малі шанси спонтанної ремісії захворювання [6].

П'ята фаза є HBsAg-негативною і характеризується появою Anti-HBc з або без виявлення Anti-HBs. Дана фаза також називається «прихована інфекція

вірусу гепатиту В». У таких пацієнтів рівень АЛТ буде в нормі, а ДНК НВV не визначатиметься [9].

Особливу увагу серед хворих з гемобластозами заслуговують пацієнти в п'ятій фазі розвитку інфекції, оскільки приховану інфекцію важче запідозрити та виявити, а імуносупресивна терапія у пацієнтів даної фази може призвести до реактивації вірусу гепатиту В та вимушеного припинення поліхіміотерапії.

Наявність HBsAg визначає діагноз гепатиту В. Наявність HBsAg протягом не менше 6 місяців визначає хронічну або гостру інфекцію [8].

Ізольована наявність Anti-HBc (негативні аналізи на HBsAg та Anti-HBs) може бути зумовлена різними причинами, серед них:

- попередня експозиція до вірусу гепатиту В [18];
- отримання хибнопозитивного результату на Anti-HBc при використанні нових, більш специфічних тестів;
- виявлення Anti-HBc в період «вікна» гострого гепатиту В, коли даний показник може бути єдиним маркером інфекції вірусом гепатиту В [16,17];
- відомо про мутації HBsAg, що спричиняє появу хибнонегативних результатів на HBsAg [16].

Хоча ризик реактивація вірусу гепатиту В у позитивних на Anti-HBc та негативних на HBsAg осіб є дуже низьким, проте у разі прийому ними хіміотерапевтичних або імуносупресивних препаратів, окремо або разом, цей ризик суттєво збільшується. Дана категорія пацієнтів потребує вакцинації від вірусу гепатиту В [14,15].

Хоча скринінг на Anti-HBc не є плановою рекомендованою процедурою, але він є важливим тестом для визначення попередньої експозиції у цілої групи людей, в тому числі серед онкогематологічних хворих [11].

1.4 Особливості специфічної діагностики гострого та хронічного гепатиту С

У переважної більшості хворих із інфекцією вірусом гепатиту С в сироватці або плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу можна визначити Anti-HCV, проте результати цього аналізу можуть бути негативними, якщо в хворого гостра фаза вірусного гепатиту С або ж даний пацієнт пройшов курс імуносупресивної терапії. Хоча варто відмітити, що після кліренсу вірусу, що настав після лікування, рівень Anti-HCV при відсутності РНК вірусу гепатиту С може знизитись або навіть остаточно зникнути у деяких пацієнтів [19,20,21].

Основою лікування онкогематологічних хворих є цитостатична та глюкокортикоїдна терапія, яка має виражений імуносупресивний ефект на організм та ускладнює вчасну діагностику вірусного гепатиту С.

Діагноз гострого та хронічного вірусного гепатиту С ґрунтується на визначенні РНК вірусу в плазмі крові або сироватці якісними або кількісними молекулярними методами (ПЛР).

Core Ag-HCV виявляється в плазмі крові або сироватці і оскільки даний антиген є маркером реплікації вірусу гепатиту С, то його визначення можна використовувати для діагностики гострого або хронічного вірусного гепатиту С замість РНК HCV. Даний метод дослідження є менш чутливим та виявляється в сироватці або плазмі крові через кілька днів після можливого виявлення РНК HCV [22, 23, 24].

Описані рідкісні випадки негативних аналізів на Core Ag-HCV при наявності РНК HCV [25].

Можна впевнено виставити діагноз гострого гепатиту С, якщо нещодавно була задокументована сероконверсія до Anti-HCV, оскільки немає специфічного маркера, що вказував би на вперше діагностовану інфекцію вірусом гепатиту С у гострій фазі. Якщо пацієнти мають негативний результат на виявлення Anti-HCV, то діагноз гострого гепатиту С можна підозрювати при наявності

симптомів схожих до гострих гепатитів (АЛТ в 10 разів перевищує норму, наявна жовтяниця) та відсутності анамнезу хронічного захворювання печінки та/або хворий повідомляє про нещодавній контакт з можливим джерелом або шляхом передачі інфекції [54].

РНК HCV або Core Ag-HCV можуть бути виявлені в гострій фазі, хоча існують проміжки часу до декількох тижнів, коли дані маркери неможливо визначити. Саме тому, РНК-негативні хворі повинні повторно протестуватись через 12-24 тижні, щоб остаточно підтвердити кліренс.

Можлива реінфекція вірусом гепатиту С, яка настає після спонтанного кліренсу або кліренсу після лікування у пацієнтів з групи високого ризику ризику. Реінфекція відбувається іншим генотипом або штамом вірусу гепатиту С, до якого ще не сформувався імунітет.

Діагноз хронічного вірусного гепатиту С ґрунтується на виявленні Anti-HCV та/ або РНК HCV (або Core Ag-HCV). Через 4-6 місяців після набуття інфекції рідко виникає спонтанний вірусний кліренс, тому діагноз хронічного вірусного гепатиту можна виставити після цього періоду [26].

1.5 Гемобластози та фактори, що сприяють розвитку інфекційних ускладнень

При порушенні в клітині процесів, що контролюють проліферацію або апоптоз, через набуті мутації в ключових регуляторних генах, виникають гематологічні злоякісні захворювання. Якщо в даних процесах задіяні зрілі диференційовані клітини, що мають низьку фракцію росту, то виникають новоутворення, з якими пацієнт може прожити багато років, наприклад, малоагресивні лімфоми або хронічні лейкомії. Проте, якщо відбувається ураження незрілих стовбурових клітин, або клітин-попередників, то вони мають найвищі темпи росту серед всіх новоутворень людини. Дані новоутворення спричиняють швидкопрогресуючі, небезпечні для життя захворювання, такі як гострі лейкомії або високопрогресивні лімфоми [32].

Гемобластози (лейкомії, лейкози) – це злоякісні новоутворення з гемопоетичних стовбурових клітин, що характеризуються:

- гіперплазією клітинних елементів крові в кровотворних органах та периферичній крові з переважанням процесів проліферації над диференціацією;
- метаплазією – поява екстрamedулярних вогнищ кровотворення в органах і тканинах;
- анаплазією – зміною морфологічних структур клітин [31].

Виникає гіперплазія пухлинної тканини внаслідок неконтрольованого розмноження клітин крові, що призводить швидкого метастазування пухлини у периферичні органи. Це зумовлює розвиток основного клінічного синдрому (гіперпластичного) при якому збільшуються лімфатичні вузли, печінка, селезінка, з'являються шкірні інфільтрати та відбувається інфільтрація мозкових оболонок. Звичайно функції органа, в який було метастазовано, порушуються та може виникати специфічна симптоматика.

В процесі проліферації пухлинних клітин в кістковому мозку відбувається пригнічення нормальних паростків кровотворення, які можуть вражатись вибірково або одночасно декілька. В результаті пригнічення еритроцитарного паростка розвивається анемічний синдром. При ураженні тромбоцитарного паростка виникає геморагічний синдром. Внаслідок супресії гранулоцитарного паростка кровотворення виникає важкий виразково-некротичний процес, що супроводжується вираженою інтоксикацією. Проте страждають не тільки гранулоцити, так, наприклад, при хронічному лімфоцитарному лейкозі вражається лімфатична тканина (агранулоцитарна паросток), яка виконує імунні функції (утворення гетерогенних антитіл і забезпечення реакцій клітинного імунітету Т-лімфоцитами) [31].

Патогенез пригнічення нормальних паростків кровотворення в кістковому мозку до кінця невивчений. Одні джерела стверджують про витиснення нормальних клітин лейкозними як причину пригнічення нормального кровотворення, інші – шукають причину в конкуренції за живлення нормальної і патологічної групи клітин. Можна висловити припущення про набуття здатності лейкозних клітин гальмувати диференціацію стовбурових клітин.

В залежності від того, що стало субстратом пухлини, всі лейкози можна поділити на 2 великі групи:

1. Гострі лейкози;
2. Хронічні лейкози.

Гострі лейкози поділяють на лімфобластні (субтипи L1, L2, L3) та мієлобластні (субтипи M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M0).

До хронічних лейкозів можна віднести лімфолейкоз, мієломну хворобу, мієлолейкоз, моноцитарний лейкоз, еритремію (хвороба Вакеза) та мієлофіброз.

Всі лімфоми діляться на лімфому Ходжкіна (лімфогранулематоз) та неходжкінські лімфоми (не лімфогранулематозні лімфоми) [32].

Також варто звернути уваги на визначення мієлодиспластичного синдрому, який складає групу клональних гемопоетичних захворювань із загальними особливостями неефективного кровотворення та тенденцією до трансформації у гостру мієлоїдну лейкемію. Мієлодиспластичний синдром є передлейкемічним станом і представляє генетичні етапи в розвитку лейкемії. Варіантами клінічного перебігу даного синдрому є прогресивне наростання дисплазії з розвитком смертельної недостатності кровотворення або трансформація у гострий мієлобластний лейкоз (у 30% випадків) [32].

Окрім пригнічення гранулоцитарного та агранулоцитарного паростків кровотворення, які впливають на імунну відповідь організму, потрібно згадати про побічні ефекти поліхіміотерапії, що завжди супроводжується вираженою імунодепресією, мієлотоксичним агранулоцитозом та анемією. Так нейтропенія розвивається майже у 100% випадків проведення поліхіміотерапії. Дані зміни прямо зв'язані з нездатністю, клітинного та гуморального імунітету протидіяти інфекціям (таб. 1.1).

Таблиця 1.1

Захворювання	Фактори, що сприяють розвитку інфекційних ускладнень
Гострі (бластні) лейкози Злоякісні лімфоми Лімфогранулематоз	Нейтропенія; високодозова хіміотерапія і трансплантація гемопоетичних клітин, що викликає пошкодження альвеол і ендотелію; лімфопенія
Волосоклітинний лейкоз	Нейтропенія
Хронічний лімфолейкоз	Гіпогаммаглобулінемія
Хронічний мієлолейкоз	Нейтропенія, як наслідок лікування
Множинна мієлома	Гіпогаммаглобулінемія; нейтропенія і лімфопенія, зумовлені хіміотерапією

1.6 Особливості клініко-лабораторних проявів вірусних гепатитів В і С у хворих на гемобластози

На сьогодні інфікування вірусами гепатитів В і С при переливанні крові значно знизилось, так як всю донорську кров перевіряють на наявність вірусів гепатитів В і С високочутливими методами. Попри це варто зазначити, що пацієнти, які мають значне «парантеральне навантаження» (хворі відділення гемодіалізу, онкологічних, гематологічних та інших відділень) досі складають групу високого ризику інфікування вірусами гепатитів В і С. Навіть тестування крові донорів високочутливим методом ІФА не дозволяє повністю виключити ймовірність передачі інфекції. Саме тому в трансфузіологічну службу вводять останніми роками метод карантинізації препаратів крові [33].

В. Sevinig з співавторами звернули увагу на зростаючу роль інфікування вірусами гепатитів В та С в розвитку хронічного гепатиту у хворих з гемобластомами та визначили терміни його формування: при вірусному гепатиті В розвивається через 13 місяців в середньому, а при вірусному гепатиті С через 5 місяців.

У зв'язку зі значним застосуванням цитостатиків та гормональних препаратів серед онкогематологічних хворих, пацієнти цієї групи можуть інфікуватись різними збудниками. Тому гепатити у хворих на гемобластози можуть бути зумовлені широким спектром інфекційних агентів: неспецифічне ураження печінки при сепсисі, абсцеси печінки, грибкові ураження (кандидоз, аспергільоз, криптококоз) і вірусними гепатитами, в тому числі зумовленими цитомегаловірусами, вірусами простого та оперізуючого герпесу, аденовірусами.

Не потрібно очікувати від вірусних гепатитів В та С, що розвиваються цьому фоні, типового перебігу. Своєрідність перебігу та клініко-лабораторних проявів, потрібно враховувати при діагностичному пошуку особливо в імуноскомпрометованих пацієнтів.

Спектр клініко- лабораторних проявів гепатотоксичного впливу протипухлинних препаратів дуже широкий. Рідкісним ураженням печінки, що розвивається у зв'язку з хіміотерапією є нодулярна регенеративна гіперплазія [34].

Вірусні гепатити В і С окрім ускладнень на етапі інтенсивної терапії злоякісних новоутворень, можуть бути причиною хронічного ураження печінки. Гепатит В, як правило, має більш агресивний гострий перебіг та відносно низьку частоту хронізації. Гепатит С характеризується поступовим перебігом гострої інфекції і високою частотою хронізації процесу [35].

При вірусних гепатитах в онкогематологічних хворих в більшості випадків кореляція між реплікацією вірусу та активністю печінкових ферментів відсутня, що на додачу до невиражених клінічних проявів суттєво утруднює виявлення інфікованих. Основним методом залишається використання полімеразної ланцюгової реакції [36].

За допомогою серологічного скринінгу можна ідентифікувати більш ніж 70 % пацієнтів з інфекцією вірусом гепатиту С. Навіть при відсутності виявлення гуморальної імунної відповіді на вірус, не можна виключати наявність інфекції. Саме тому, визначення РНК вірусу гепатиту С за допомогою полімеразної ланцюгової реакції слід рекомендувати хворим з гепатитом С, що знаходяться в тривалій ремісії. Нормальний рівень АЛТ також не виключає наявність вірусного гепатиту С, оскільки більше ніж у половині випадків у пацієнтів з циркуляцією РНК збудника в крові показники амінотрансфераз не перевищували норму.

1.7 Реактивація та «прихована інфекція» вірусів гепатитів з парантеральним механізмом передачі у хворих на гемобластози

При діагностиці вірусного гепатиту у донорів регламентовано дослідження тільки поверхневого антигена віруса гепатита В, молекулярні методи не використовуються. В той же час епідеміологічна ситуація характеризується широким розповсюдженням прихованих форм, які визначаються як наявність ДНК вірусу гепатиту В в печінці при негативному результаті тестування на наявність HBsAg.

Важливим аспектом проблеми є ризик реактивації інфекції вірусу гепатиту В у хворих зі злоякісними новоутвореннями, що мають позитивні результати серологічних досліджень, через високу частоту летальних випадків і необхідності переривання хіміотерапії [38].

Не лишнім буде зазначити, небезпека реактивації інфекції є і в HBsAg – негативних хворих, що мають антитіла до HBcAg (Anti-HBc) [39].

У HBsAg-позитивних онкогематологічних хворих можливі випадки спонтанного кліренсу, щорічний показник якого складає 0,5% [40].

На ряду з цим у сироватці крові та плазмі пацієнтів можуть залишатись серологічні маркери раніше перенесеної інфекції вірусу гепатиту В, проте обидва випадки в кінцевому рахунку призводять до HBsAg-негативного, Anti-HBc-позитивного статусу. Вірус гепатиту В може персистувати в гепатоцитах та інших тканинах у вигляді циркулярно замкнутої ДНК, що і є причиною ризику реактивації гепатиту В у пацієнтів на фоні імуносупресивної терапії, що в наслідку призводить до клінічно несприятливим результатам [39].

Виявлення серологічних маркерів вірусу гепатиту В у онкогематологічних хворих є надзвичайно важливим, оскільки на фоні імуносупресивної терапії можлива реактивація вірусу гепатиту з наступним розвиток печінкової

недостатності і розвитком фульмінантного гепатиту, що є прямою загрозою життя пацієнта і потребує відміни хіміотерапії [41].

Використання препаратів біологічної терапії, що відносяться до класу гістон-деацетилази (ритуксимаб – анти-CD20), також може бути пов'язаним з реактивацією вірусу, що підтверджує вплив епігенетичних механізмів у контроль за активністю вірусу гепатиту В [42].

Епігенетичний, імунний та інші механізми дозволяють підтримувати персистенцію вірусу гепатиту В у імунокомпрометованих пацієнтів на дуже низькому рівні, що може бути визначено тільки високочутливими молекулярними тестами.

За даними M.S. Kwak та співавторів, різке посилення вірусної реплікації на фоні імунодефіциту та опосередковане пошкодження гепатоцитів Т-кілерами є тригером реактивації, що призводить до запалення печінки та супутнього некрозу [43].

Крайнє важливим є визначення серологічних та молекулярно-біологічних маркерів інфекції вірусу гепатиту В, котрі можуть свідчити про можливі випадки «прихованої інфекції», що виявлення мутованих форм, що спричиняють реактивацію вірусу.

«Прихована інфекція» вірусу гепатиту В, як відомо, це виявлення ДНК вірусу в сироватці крові або клітинах печінки при негативних аналізах на HBsAg [37, 53].

Походження прихованої форми інфекції вірусу гепатиту В є недостатньо вивченим. Припускають, що існують декілька ймовірних механізмів її виникнення, включаючи мутації в регуляторних ділянках геному вірусу гепатиту В, персистенцію Ig-зв'язаних з вірусом гепатиту В імунних комплексів, вірусну інтерференцію і блокування вільної секреції HBsAg.

В роботі V.Thakur з співавторами при обстеженні осіб з хронічними захворюваннями печінки, зумовленими інфекцією вірусом гепатиту В, були виявлені мутації в гені S у 80 % випадків серед HBsAg-позитивних і в 17% серед HBsAg – негативних зразків сироватки крові. Всього було виявлено 22 точкові мутації в різних нуклеотидних позиціях, з них 72% - «а» детермінанта. Встановлено, що найбільш типовим для S-гена мутаціями є T118V і A128V [44, 45].

Існують дані про зменшення реактивності HBsAg при подвійній мутації T118V/A128V в генотипі D/ayw3 [46].

Випадок реактивації вірусу гепатиту В, описаний німецькими колегами, показує важливість мутацій вірусу в структурі захворювання. Пацієнт, що переніс гострий гепатит В і одужав 15 років тому (HBsAg-негативний, анти-HBs більше 1000 МЕ/л), поступив у клініку для проходження курсу комплексної хіміотерапії з приводу лімфоми. На фоні лікування ритуксимабом (моноклональні анти-CD20) у хворого були виявлені HBsAg і високий рівень ДНК вірусу гепатиту В при наявності Anti-HBs. Лікування ламівудином знизило рівень віремії, проте пацієнт помер через 19 днів від фульмінантного гепатиту В. При аналізі нуклеотидних послідовностей були виявлені п'ять значимих мутацій – L110R, R122K, Y/F134S, P142L, D144A. На думку авторів, на фоні імуносупресивної терапії відбулась реактивація гепатиту В за рахунок мутованих типів вірусу гепатиту В, що призвела до смерті [47].

Необхідно враховувати важливу роль мутованих форм вірусу гепатиту В в тактиці ведення осіб з групи ризику, до яких належать гематологічні хворі.

Проблема «прихованої інфекції» вірусу гепатиту В вказує на потребу в покращенні діагностики, а саме:

- розробка високочутливих тест-систем для виявлення HBsAg зі здатністю виявляти мутовані форми вірусу, що містять заміни в «а»

- детермінанти HBsAg і призводять до зміни конформації основної імунологічної детермінанти поверхневого антигену вірусу гепатиту В;
- застосування високочутливих методів визначення ДНК вірусу гепатиту В за допомогою ПЛР.

Виражена гіперваріабельність вірусу гепатиту В у пацієнтів гематологічного профіля має велике значення, оскільки перебудова в геномі вірусу гепатиту В є одним з ключових механізмів персистенції ДНК вірусу і реактивації інфекції у даної категорії хворих [50].

1.8 Особливості ведення онкогематологічних хворих із супутнім вірусним гепатитом В та С

Специфічною та недостатньо вивченою групою в питанні наявності хвороб печінки є пацієнти онкогематологічного профілю, оскільки основний акцент залишається на лікуванні основного захворювання. Проте дане питання варте вивчення, оскільки:

- є значний вплив препаратів поліхіміотерапії на паренхіму печінки, через потенційно токсичний вплив саме на неї [56];
- потрібно враховувати побічні дії лікарських засобів (деякі препарати можуть стимулювати вивільнення медіаторів запалення, що в результаті запускає процес фіброгенезу) [58];
- існує потреба в підтримуючій терапії для подолання побічних ефектів поліхіміотерапії (препарати крові, антибіотики, протигрибкові, фактори росту, антифібротичні препарати, антиеметичні препарати).

Хіміотерапія є основою лікування більшості гематологічних злоякісних захворювань, оскільки гемобластози є досить чутливими до впливу хіміотерапевтичних препаратів. Основні механізми дії препаратів полягають в ушкодженні ДНК, порушенні метаболізму клітин та активації процесів запропонованої загибелі клітин – апоптозу. Попри те, що атипіві клітини більш чутливі, хіміотерапія діє неспецифічно і призводить до загибелі здорових клітин організму. Останніми роками було вдосконалено хіміотерапію шляхом додавання моноклональних антитіл до схем лікування гемобластозів. Наприклад, ритуксимаб, що додали до схеми СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізолон) значно покращив результати лікування CD20-позитивних В-клітинних лімфом. Гемтузумаб озогаміцин (інтеркаляційний антибіотик калехеаміцин зв'язаний з анти-CD33-антитілом) успішно використовують для лікування гострої мієлобластної лейкемії та інотузумаб

озогаміцин (калехеаміцин зв'язаний з анти-CD22-антитілом) при гострій лімфобластній лейкемії [32].

Біологічна трансформація цитостатиків відбувається в печінці, тому за рахунок низької селективності та потреби у високій терапевтичній дозі препарати поліхіміотерапії мають ряд побічних дій, провідне місце серед яких залишається у токсичного впливу на печінку [55].

Глибока імуносупресія, викликана як гемобластозом, так і наслідками поліхіміотерапії сприяє інфікуванню вірусами гепатитів та розвитком хронічних вірусних гепатитів. Наявність вірусної інфекції значно утруднює процес лікування основного захворювання та може призвести до розвитку гострої печінкової недостатності та летальності. За даними літератури, до початку лікування гемобластозів частота виникнення випадків вірусів гепатиту В і С складає 5,9 %, у період ремісії та після проведення поліхіміотерапії – 18,5 %, а у віддалений період лікування – 72 %, серед яких у 38 % випадків – у фазі реплікації вірусу [48, 59].

Виявлено значний спектр гепатотоксичних впливів цитостатиків на печінку. Застосування метотрексату, азатиоприну, циклофосфаміду можуть викликати окрім гострого гепатиту розвиток фіброзу, цирозу печінки та навіть у деяких випадках – первинний рак печінки. Найбільший фіброзогенний вплив серед даної групи препаратів було доведено при використанні метотрексату [49,57].

Враховуючи токсичний вплив на печінку препаратів поліхіміотерапії, імуносупресія викликана пухлинним процесом та активну вірусну інфекцію, що має тропність до паренхіми печінки, для попередження розвитку гострої печінкової недостатності специфічне лікування гемобластозів припиняють до моменту елімінації вірусу із організму хворого. Внаслідок цього виникають значні перерви між циклами поліхіміотерапії, що знижує шанси онкогематологічного пацієнта на досягнення ремісії. При застосуванні препаратів біологічної дії (моноклональні антитіла) існує ризик реактивації

вірусу гепатиту В з наступним розвиток фульмінантного гепатиту та смерті. З іншої сторони відміна хіміо- та імунотерапії призводять до прогресування пухлинних захворювань крові і знижує якість життя.

1.9 Проблеми вакцинації від вірусу гепатиту В та С у онкогематологічних хворих

Дуже важливою причиною розповсюдження вірусу гепатиту В в умовах широкомасштабної вакцинації є виникнення мутацій (ескейп-мутації) в S-гені, в ділянці, що відповідає а-детермінанті HBsAg. Використання вакцин, які містять тільки детермінанту ad, не забезпечують максимально активну імунізацію і можуть стати причиною зростання захворюваності гепатитом В серед вакцинованих пацієнтів, оскільки отримані дані про домінування субтипу au вірусу гепатиту В у гематологічних хворих. Тому потрібно розробити моновакцину, яка містить au серотип HBsAg або полівакцину, що містить як au, так і ad серотипи для даної групи пацієнтів [51].

Зараз проводяться розробки полівалентної вакцини, що дозволила б вакцинувати від дикого та мутованих штамів вірусу гепатиту В. Препарат повинен містити рекомбінантний HBsAg, що містить мутації в S-гені вірусу гепатиту В та епітопи серологічних ключових мутацій вакцинального «уникнення».

Вакцина від вірусу гепатиту С досі не розроблена, оскільки різні підтипи вірусу суттєво відрізняються один від одного. Відмінність між генетичним кодом кожного підтипу вірусу становить аж 30%. Саме ця відмінність є основною проблемою у створенні універсальної вакцини, що захищала б від всіх підтипів вірусу гепатиту С [52].

Ще однією проблемою створення ефективної вакцини проти вірусу гепатиту С є факт створення вірусом шляхів захисту ділянок протеїнів оболонки, до яких утворюються антитіла.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

Антигенна структура вірусу гепатити В надзвичайно різноманітна, тому існує велика кількість серологічних маркерів їх виявлення. Можна інтерпретувати дані досліджень по різному, в залежності від комбінації виявлених маркерів. Тому не існує одного універсального показника, від наявності чи відсутності якого залежав би діагноз вірусного гепатиту В, а потрібно комплексно оцінювати дані аналізів.

Виділено велику кількість типів та підтипів вірусу гепатиту С, та в залежності від того яким саме генотипом вірусу гепатиту С було інфіковано пацієнта можна спрогнозувати ефективність, тривалість лікування, а також частоту хронізації процесу. В цьому відношенні найбільш важливими для лікарів гематологічного відділення є виявлення 1 та 4 типи вірусу гепатиту С, оскільки вони важче піддаються лікуванню та частіше хронізують.

Механізм передачі вірусних гепатитів В і С – парантеральний, який може реалізуватись гемоконтактним та контактено-статевим шляхом. Аналізуючи групи підвищеного ризику інфікування вірусами гепатитів В і С, можна дійти до висновку, що онкогематологічні хворі належать одразу до декількох з них (часто проводяться замінні переливання крові, постійний прийом цитостатиків та глюкокортикоїдів з вираженою імуносупресивною дією). Проте ймовірними факторами ризику можуть бути і ті, що прямо не пов'язані з основним захворюванням.

Вірус гепатиту В має високу стійкість в навколишньому середовищі, оскільки є нечутливим до дії більшості дезінфектантів та методів фізичного знезараження. Дієвими залишається автоклавування, застосування сухого жару та бета-пропіолактона. Мала інфікуюча доза, резистентність вірусу до дії більшості засобів хімічної та фізичної дезінфекції, висока стійкість в навколишньому середовищі є факторами, що роблять важчим забезпечення епідемічного контролю за вірусом гепатиту В.

Інфекція вірусу гепатиту В є динамічним процесом, тому виділяють 5 фаз її перебігу. Важливими в розрізі супутньої інфекції вірусом гепатиту В при гемобластозах є фаза «неактивного носійства» та «прихованої інфекції вірусом гепатиту В» через ризик реактивації вірусу.

При інфекції вірусом гепатиту С навіть при РНК-негативному результаті потрібно повторити дослідження через 12-24 тижні у зв'язку з можливим періодом «діагностичного вікна». Для постановки діагнозу потрібно враховувати як наявність серологічних маркерів, так і даних молекулярних аналізів.

Факторами ризику, що сприяють розвитку інфекційних ускладнень у хворих на гемобластози є пригнічення пухлинним процесом гранулоцитарного та агранулоцитарного паростків кровотворення, метастатичне ураження периферичних органів (в тому числі печінки), що зменшує їх опірність до дії інфекційних агентів та токсичний вплив поліхіміотерапії на ланки клітинного та гуморального імунітету.

Вірусні гепатити В та С у онкогематологічних хворих перебігають атипово, зі стертою клінічною картиною, що ускладнює діагностичний пошук. Активність амінотрансфераз печінки не корелюють з реплікацією вірусів у організмі. Навіть при відсутності явної гуморальної відповіді організму або нормальних показників АЛТ та АСТ не можна виключати наявність вірусних гепатитів В і С у хворих на гемобластози.

«Прихована інфекція» вірусу гепатиту В може реактивуватись у онкогематологічних хворих на фоні прийому цитостатиків та глюкокортикоїдів у зв'язку з вираженим імунодепресивним ефектом даних груп препаратів. Походження цієї форми інфекції може бути пов'язаною з мутаціями в регуляторних ділянках геному, персистенцією імунних комплексів, вірусною інтерференцією та блокуванням вільної секреції HBsAg. Реактивація інфекції може призводити до розвитку фульмінантного гепатиту та летальності.

Активна інфекція вірусами гепатитів В та С вимагає припинення проведення поліхіміотерапії на час противірусної терапії, оскільки гепатотоксичний вплив цитостатиків, імуносупресія викликана пухлинним процесом та ураження гепатоцитів вірусами можуть викликати гостру печінкову недостатність з наступною смертю. В той самий час як відміна хіміо- та імунотерапії зменшує шанси досягнення ремісії онкогематологічної патології та погіршує якість життя пацієнта.

Існує гостра потреба розроблення полівалентної вакцини проти вірусу гепатиту В для хворих з гемобластозами, що вмщала б не тільки детермінанту ад до HBsAg, але і ау, що часто зустрічається серед пацієнтів гематологічного профілю. Створення вакцини від вірусу гепатиту С також є важливою медико-соціальною проблемою, яка потребує вирішення.

РОЗДІЛ 2

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

2.1 Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведене на кафедрі внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб та в умовах стаціонару гематологічного відділення Обласної комунальної установи «Лікарня швидкої медичної допомоги» міста Чернівці.

Дане дослідження є ретроспективним аналізом історій хвороб пацієнтів гематологічного відділення ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» міста Чернівці, що знаходились на стаціонарному лікуванні впродовж 2022 року з приводу гемобластозу.

Основою даної роботи є епідеміологічний аналіз серологічних даних (маркерами пошуку вірусу гепатиту В і вірусу гепатиту С були HBsAg, анти-HBs, анти- HBc, анти- HBe і анти-HCV) молекулярно-генетичного тестування на виявлення ДНК вірусу гепатиту В та РНК вірусу гепатиту С.

Об'єктом дослідження була інфекція вірусів гепатиту В та С в онкогематологічних хворих в Чернівецькій області.

Предметом дослідження стали серологічні та молекулярні маркери на виявлення вірусів гепатитів В і С в хворих на гемобластози, їх вік, стать, місце проживання та вид діагностованого гемобластозу.

Діагнози гемобластозів, а саме хронічного мієлоцитарного лейкозу, гострого мієлобластного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, гострого лімфобластного лейкозу, множинної мієломи, лімфоми Ходжкіна, неходжкінської лімфоми, справжньої поліцитемії, мієлодиспластичного синдрому, гістіоцитарних новоутворень та тучноклітинних пухлин було встановлено в стаціонарі гематологічного відділення ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» міста Чернівці на основі клінічних даних, результатах

розгорнутих клінічних аналізів крові, променевих методів обстеження (рентгенографії ОГК; комп'ютерної томографії ОГК, ОЧП, ЗП; магнітно-резонансної томографія головного та спинного мозку), даних цитоморфологічних та гістологічних досліджень кісткового мозку, результатів біопсії лімфатичних вузлів, визначення білкових фракцій крові та електрофорезу сироватки крові.

Діагноз вірусного гепатиту В або С було виставлено направляючим лікувальним закладом задовго до діагностування злоякісних новоутворень лімфоїдної, кровотворної та спорідненої з ними тканин та в умовах стаціонару гематологічного відділення ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» міста Чернівці. Діагноз вірусного гепатиту В або С було встановлено згідно з наказом МОЗ України від 15 січня 2021 року, №49 «Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті В у дорослих» та наказом МОЗ України від 15 січня 2021 року №51 «Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті С у дорослих».

Завданнями дослідження були:

1. Проаналізувати частоту виявлення вірусних гепатитів В і С у хворих на гемобластози у Чернівецькій області.
2. Визначити яку частку складають пацієнти з діагностованим вірусним гепатитом В або С серед окремих видів злоякісних пухлин кровотворної системи у Чернівецькій області.
3. Порівняти частоту виявлення у пацієнтів на гемобластози позитивних результатів аналізів на гепатити В і С по статевій ознаці та по вікових групах у Чернівецькій області.
4. Визначити наявність чи відсутність впливу внутрішньо переміщених осіб на результати дослідження.

2.2 Загальна характеристика обстежених хворих

Відповідно до поставлених завдань критеріями включення в дослідження були:

- вік хворих більше 18 років;
- наявність одного із наступних діагнозів: хронічний мієлоцитарний лейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, множинна мієлома, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома, справжня поліцитемія, мієлодиспластичний синдром, гістіоцитарні новоутворення та тучноклітинні пухлини, що були верифіковані за даними цитологічних та гістологічних досліджень кісткового мозку, результатами біопсії лімфатичних вузлів.

Згідно з встановленими критеріями у дослідження було відібрано та проаналізовано 689 історій хвороб. Проте враховуючи факт неодноразової госпіталізації більшої частини пацієнтів, було прийнято рішення про узагальнення цих даних і аналіз кожного такого пацієнта як одного клінічного випадку. Враховуючи вище перераховане у дослідження було відібрано 275 хворих на гемобластози.

Групи пацієнтів сформовані на основі їх характеристик за статевою ознакою, віком, місцем постійного проживання, видом діагностованого гемобластозу, результатами лабораторних аналізів на виявлення вірусних гепатитів В та С.

Було використано вікові нормативи, прийняті Європейським регіональним бюро ВООЗ, за даними якого 19 – 44 років - молодий вік, 45 - 60 років – середній вік, 61 - 75 років – похилий вік, 76 – 90 років – старечий вік, особи котрим виповнилось 90 років та більше прийнято вважати довгожителами. Хоча потрібно зазначити, що остання вікова категорія серед обстежуваних хворих не була представлена.

Всю групу обстежених склало 144 чоловіка (52,36%) та 131 жінка (47,63%) віком від 20 до 87 років. Серед них 41 (14,9%) осіб молодшого віку, 93 (33,8%) пацієнти середнього віку, 116 (42,2%) пацієнтів похилого віку та 25 (9,1%) хворих старечого віку (рис. 2.1). Серед об'єктів дослідження не було виявлено пацієнтів, що належали б до категорії довгожителів. Варто зауважити, що близько половини обстежених (N=134) належали до осіб працездатного класу (хворі молодого та середнього віку), що лише підкреслює актуальність даної проблеми.

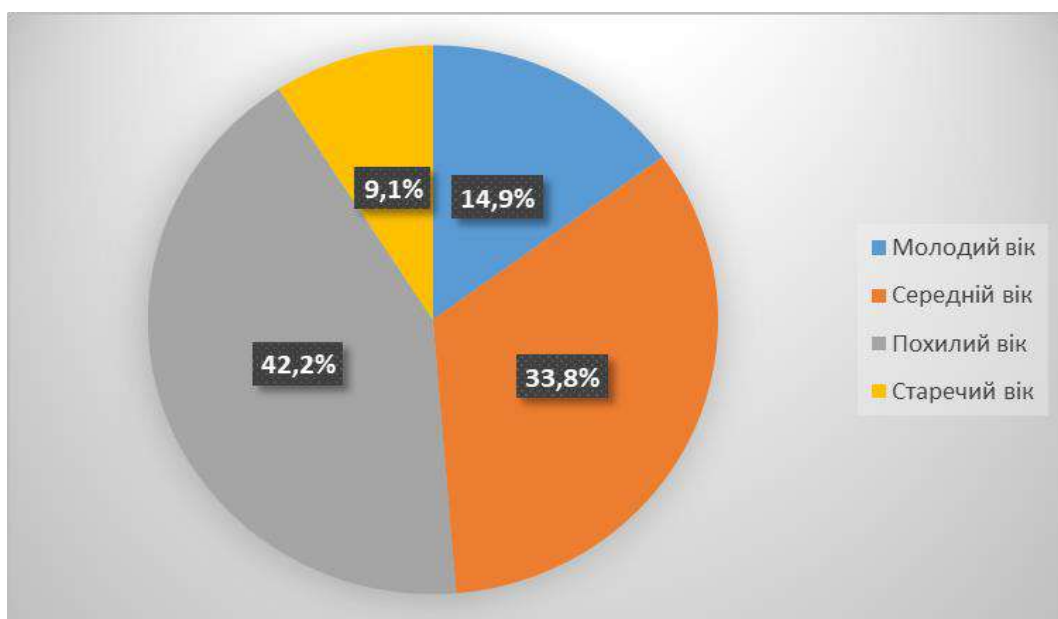


Рис. 2.1 – Розподіл пацієнтів за віком

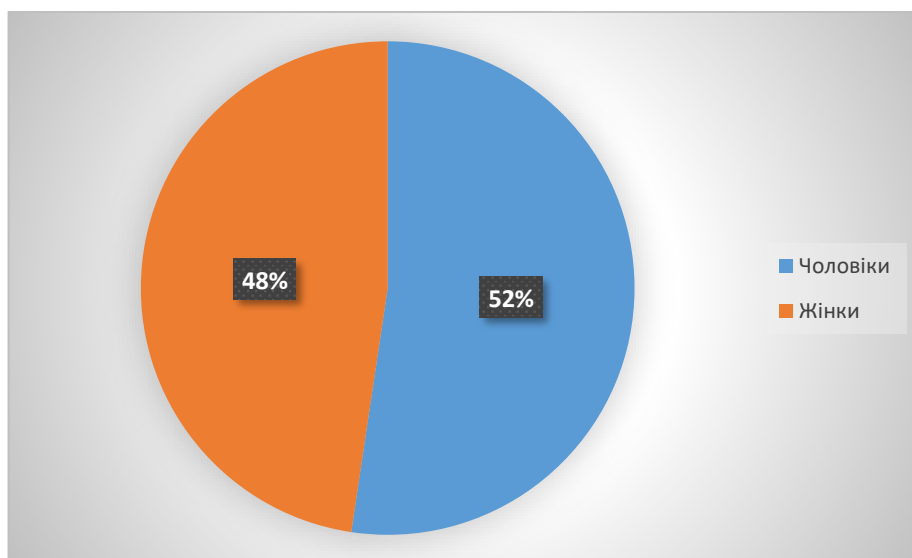


Рис. 2.2 – Розподіл пацієнтів за статевою ознакою

Досліджувана група складалась на 52,36% (N=144) із представників чоловічої статі та на 47,64% (N=131) із представниць жіночої статі (рис. 2.2).

Група обстежених складалась з хворих на такі гемобластози: гострий мієлобластний лейкоз – 15 пацієнтів (5,45%) від загальної кількості хворих; гострий лімфобластний лейкоз – 8 пацієнтів (2,90%) від загальної кількості обстежених; хронічний лімфоцитарний лейкоз – 45 пацієнтів (16,36%) від загальної кількості проаналізованих; хронічний мієлоцитарний лейкоз – 95 пацієнтів (34,55%) від загальної кількості хворих; множинна мієлома – 60 хворих (21,83%) від всіх обстежених; лімфома Ходжкіна – 10 хворих (3,64%) від загальної кількості хворих; неходжкінська лімфома – 17 пацієнтів (6,19%) від загальної кількості хворих на гемобластози; поліцитемія справжня – 20 хворих (7,27%) серед всіх проаналізованих; мієлодиспластичний синдром – 4 пацієнта (1,45 %) від загальної кількості обстежених; гістіоцитарні новоутворення та тучноклітинні пухлини неясного генезу – 1 пацієнт (0,36%) серед всіх хворих (рис. 2.3).

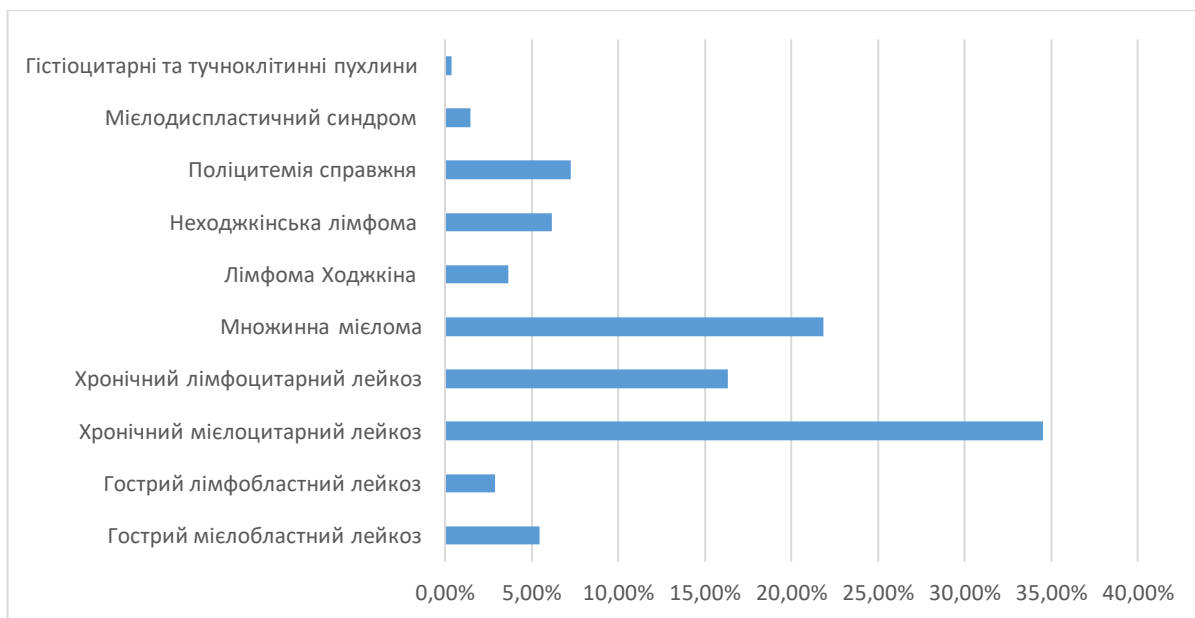


Рис. 2.3 – Розподіл пацієнтів по виявлених гемобластозах

Основну частку становили хворі хронічним мієлоцитарним лейкозом, хронічним лімфоцитарним лейкозом та множинною мієломою.

Враховуючи те, що в середньому серед популяції частка хронічного мієлоцитарного лейкозу серед всіх гемобластозів складає від 14 до 20%, то порівнюючи з даними цього дослідження, можна відмітити значне збільшення частки хронічного мієлоцитарного лейкозу до 34,55% серед пухлин крові та кровотворної системи в Чернівецькій області в 2022 році.

Також останнім часом у світі зростає частота виявлення неоплазій з плазматичних клітин, найпоширенішою серед яких є мієломна хвороба. Це може пояснити таку велику частку мієломної хвороби серед онкогематологічних патологій в Чернівецькій області в тому ж числі.

В загальному в популяції на хронічний лімфоцитарний лейкоз припадає близько 20-25%, тому порівнявши з даними по Чернівецькій області відмічаємо зниження частки даної патології серед гемобластозів. Проте навіть враховуючи зниження частки хронічного лімфоцитарного лейкозу, він досі входить в трійку антилідерів серед гемобластозів у Чернівецькій області протягом 2022 року.

2.3 Частота виявлення вірусних гепатитів у хворих на гемобластози у Чернівецькій області

Було проаналізована 275 історій хвороб пацієнтів із гемобластозами, які лікувались в умовах стаціонару гематологічного відділення ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» міста Чернівці протягом січня – грудня 2022 року та виявлено 14 випадків захворювання вірусним гепатитом В та С, що складає близько 5,09 % серед всіх досліджуваних. Враховуючи густоту населення Чернівецької області (становить близько 890 тис. осіб) виявлення вірусних гепатитів В та С у 5,09% випадків серед пацієнтів з гемобластозами є не надто сприятливим і потрібно прагнути до зменшення цього показника. Потрібно зазначити, що хоч і на перший погляд відсоток виявлених здається незначним, не можна нехтувати ним, оскільки як носійство вірусних гепатитів В та С, так і гострий перебіг цієї інфекції у хворих на гемобластози є значною медико-соціальною проблемою.

Абсолютні показники виявлення вірусу гепатиту В та С серед пацієнтів з гемобластозами, що перебували на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні протягом 2022 року – 9 та 5 відповідно. Якщо виразити це відносними показниками, то вони становитимуть 3,27 % для вірусного гепатиту В та 1,82% для вірусного гепатиту С (рис.2.4).

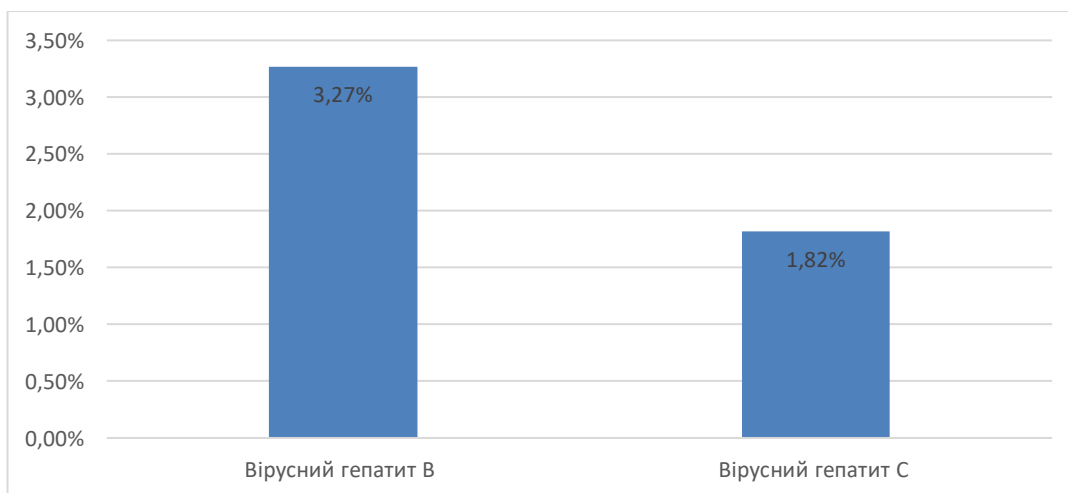


Рис. 2.4 – Порівняння частоти виявлення вірусного гепатиту В та С у хворих на гемобластози

Аналізуючи дані наведеного графічного зображення, можна неозброєним оком відмітити значне зростання частки інфікування саме вірусом гепатиту В. Це можна пояснити тим, що вірус гепатиту В має надзвичайно низьку інфікуючу дозу, є досить стійким в зовнішньому середовищі та не знешкоджується більшою кількістю дезінфектантів, а також є стійким до впливу ультрафіолетового випромінювання та інших фізичних дезінфекції. Також немалу роль відіграє можлива наявність прихованої інфекції вірусу гепатиту В з наступною його реактивацією в хворих на гемобластози на фоні інтенсивної поліхіміотерапії.

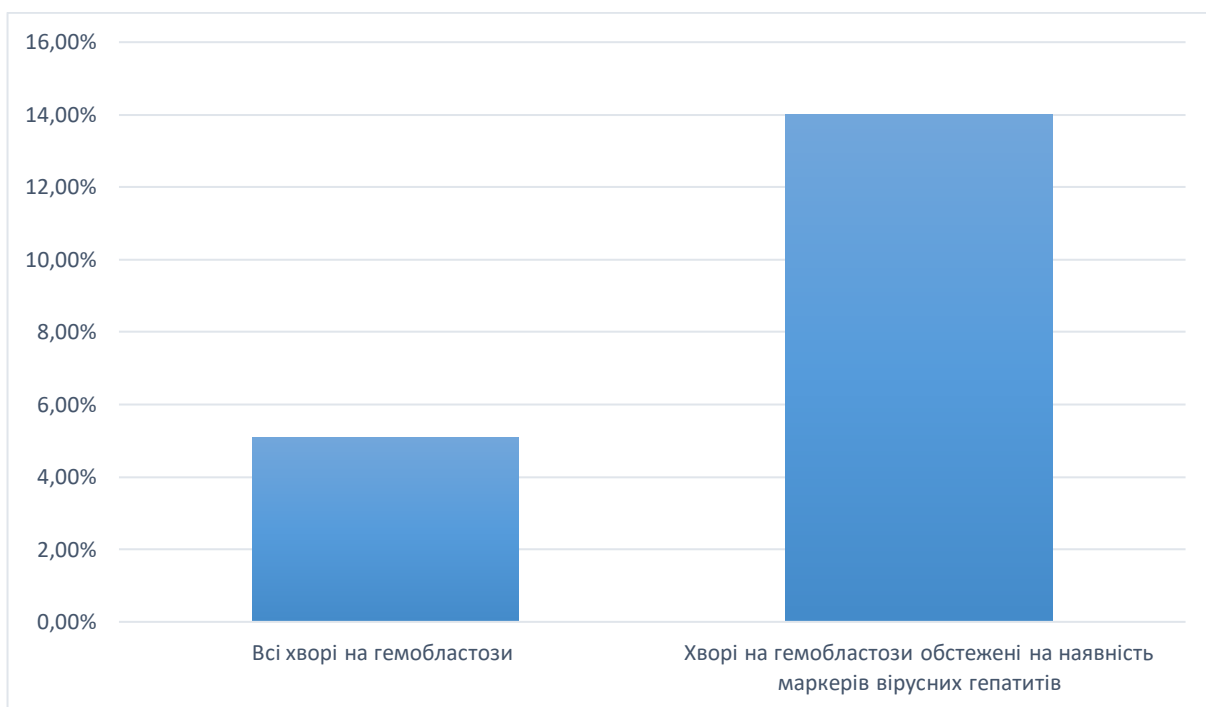


Рис. 2.5 – Порівняння відсотку виявлення вірусів гепатиту В та С у всієї досліджуваної групи та тих, кому проводилось специфічне дослідження

Не лишнім буде зазначити, що виявлення маркерів вірусних гепатитів з гемоконтактним механізмом передачі не входить в список рутинних методів обстеження. Враховуючи це, проаналізовано частоту проведення тестування окремо по вірусу гепатиту В і С. Серед 275 обстежених у 173 пацієнтів не було даних про проведення аналізів на виявлення вірусу гепатиту В, так як і у 176 пацієнтів не було таких ж даних про проведення аналізів на виявлення вірусу гепатиту С. Якщо розрахувати відсоток виявлення вірусних гепатитів В та С у хворих з гемобластозами, котрим було проведено аналізи на виявлення маркерів

вірусних гепатитів, то він становитиме 14 %. Порівнюючи його з відсотком виявлення вірусних гепатитів В і С у всіх хворих на пухлинні захворювання крові, можна побачити, що даний показник зріс майже в три рази (рис.2.5).

Відсоток виявлення вірусу гепатиту В серед пацієнтів, яким проводилось дослідження становить 8,82%, в той час як для вірусу гепатиту С він становить 5,05%. Це свідчить про більшу частоту виявлення вірусного гепатиту В ніж вірусного гепатиту С у хворих на гемобластози (рис. 2.6).

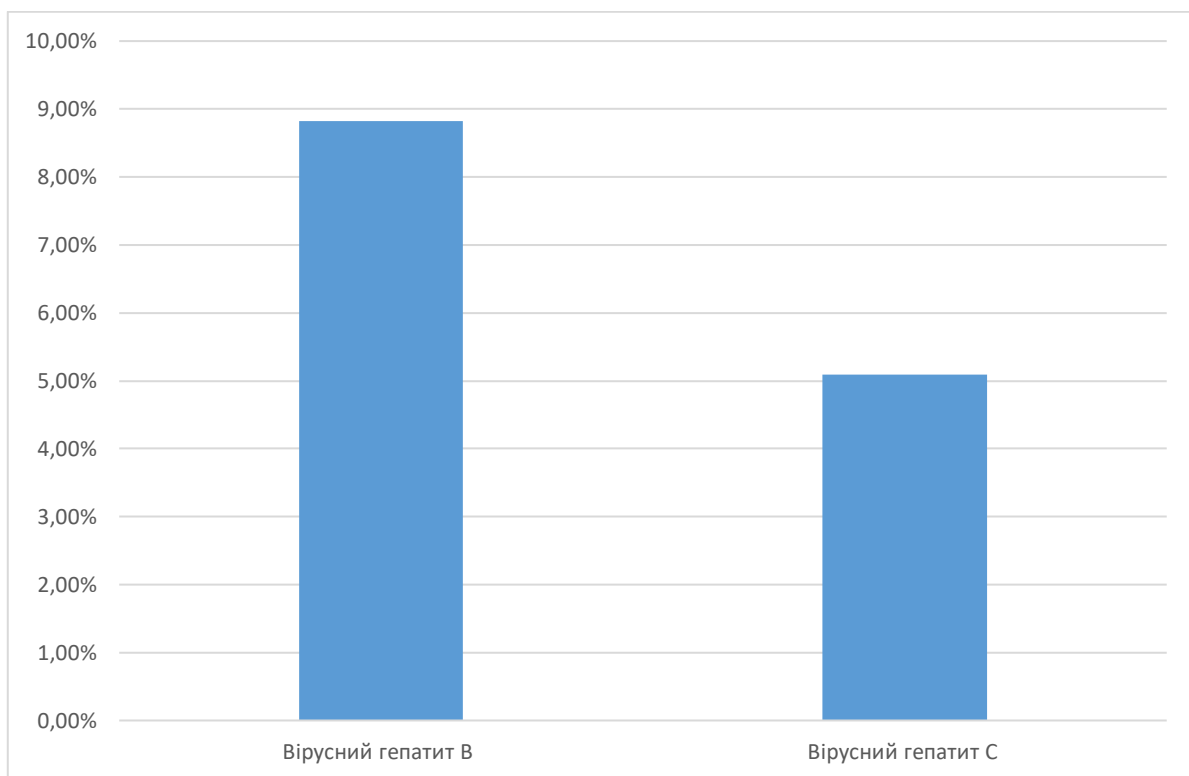


Рис. 2.6 – Порівняння відсотку виявлення вірусу гепатиту В та С у хворих на гемобластози, яким проводились аналізи на їх виявлення

Аналізуючи дані історій хвороб було відмічено, що близько чверті пацієнтів мали супутній діагноз хронічного гепатиту змішаної етіології без зазначення проведених аналізів на виявлення маркерів вірусних гепатитів, що може свідчити про недостатній діагностичний пошук в даній групі пацієнтів.

Токсичні гепатити є ураженням печінки, що виникає внаслідок впливу токсичних речовин, лікарських препаратів, продуктів побутової хімії, пестицидів та багатьох інших [60].

Медикаментозно-індуковане ураження печінки посідає провідне місце серед токсичних уражень печінки.

Складність діагностики та верифікації медикаментозно-індукованого ураження печінки полягає в тому, що симптоми та результати лабораторних досліджень можуть бути схожими з ураженнями спричиненими гепатотропними вірусами та алкоголем або ж можуть співіснувати з ними. Медикаментозно-індуковані та вірусні ураження печінки мають подібну клінічну картину.

Медикаментозні жовтяниці, що виникли в результаті дії гепатотропних лікарських препаратів відрізняються від вірусних відсутністю переджовтяничного періоду, торпідним перебігом з вираженим холестазом та підвищенням лужної фосфатази крові. Основною відмінністю є те, що при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки жовтяниця зникає після відміни препарату, що власне і став причиною цієї жовтяниці [61].

Медикаментозні токсичні гепатити перебігають з лейкоцитозом, що зумовлений некрозом гепатоцитів, в той час як вірусні іноді супроводжуються лейкопенією та збільшенням селезінки. При вірусних гепатитах часто зустрічаються явища артралгії, діареї, катару верхніх дихальних шляхів, а при МІУП їх не буває.

Концентрація білірубіну сироватки підвищується при обох гепатитах, проте при МІУП воно незначне, а підвищення лужної фосфатази завжди значне. Білкові фракції плазми крові при МІУП залишаються в межах норми, проте підвищується вміст креатиніну та сечовини.

Також потрібно відрізнити вірусний та алкогольний гепатит, останній виникає у людей, що зловживають алкоголем, через кілька днів після вживання великих доз алкогольних напоїв.

Саме через важкість диференційної діагностики між вірусним та токсичним гепатитом потрібно застосовувати сучасний комплекс

анамнестичних, клінічних, біохімічних та особливо вірусологічних методів обстеження.

Наведені вище дані могли стати причиною недостатнього діагностичного пошуку саме вірусу гепатиту В і С у хворих на гемобластози, враховуючи що факт лікування онкогематологічного захворювання вже є чинником ризику розвитку МІУП. Це могло змістити центр уваги лікарів гематологічного профілю від пошуку можливої інфекції гепатотропними вірусами.

2.4 Вірусні гепатити В та С у хворих на окремі види гемобластозів

Серед 20 пацієнтів зі справжньою поліцитемією у 2022 році був виявлений 1 хворий із вірусом гепатиту В, що склало 5%. Серед 95 пацієнтів з хронічним мієлоцитарним лейкозом віруси гепатитів В і С були виявлені у 5 хворих, що становило 5,26%. Серед 45 пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом віруси гепатитів В і С були виявлені у 2 пацієнтів, що відповідає 4,44%. Серед 60 пацієнтів з множинною мієломою було виявлено віруси гепатитів В і С у 2 хворих, що склало 3,33%. Серед 17 пацієнтів з неходжкінськими лімфомами вірус гепатиту С був виявлений в 1 пацієнта, що становило 5,88%. Серед 15 хворих з гострим мієлобластним лейкозом було виявлено віруси гепатиту В і С у 3 пацієнтів, що відповідає 20% (рис. 2.7).

Враховуючи ці дані можна наочно побачити, що віруси гепатитів В і С виявлялись мінімум в 4 рази частіше в хворих на гострий мієлобластний лейкоз ніж в пацієнтів з будь-яким іншим гемобластозом протягом 2022 року в Чернівецькій області.



Рис. 2.7 – Вірусні гепатити В та С у хворих на окремі види гемобластозів

Можна відмітити, що кожний п'ятий пацієнт з гострим мієлобластним лейкозом був носієм або мав активну форму вірусу гепатиту В або С. Це можна пояснити тим, що хворі гострими лейкозами набагато частіше потребують замінного переливання крові та її компонентів, карантинізація яких не завжди можлива (наприклад тромбоконцентрату). Потрібно зазначити, що регламентованим дослідженням при діагностиці вірусу гепатиту В у донорів є визначення поверхневого антигену, молекулярні методи не застосовуються. В той же час епідеміологічна ситуація характеризується широким розповсюдженням прихованих форм, які визначаються як наявність ДНК вірусу гепатиту В в печінці при негативному результаті тестування на наявність HBsAg.

2.5 Вірусні гепатити В та С у окремих категоріях хворих на гемобластози (за статтю, віком)

Аналізуючи хворих на гемобластози за віковою категорією, можна відмітити, що серед осіб молодого віку (19 – 44 роки) виявлено 4 випадки інфікування вірусами гепатитів В і С, серед осіб середнього віку (45 – 60 років) 2 випадки інфікування, серед осіб похилого віку (61 – 75 років) 8 випадків інфікування та серед осіб старечого віку (старше 75 років) – жодного випадку інфікування вірусами гепатитів В і С протягом 2022 року в гематологічному відділенні ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» міста Чернівці. Якщо виразити ці абсолютні величини відносними, то серед осіб молодого віку – 28,57% , середнього віку – 14,29%, похилого віку – 57,14% випадків виявлених вірусів гепатитів В і С (рис. 2.8).

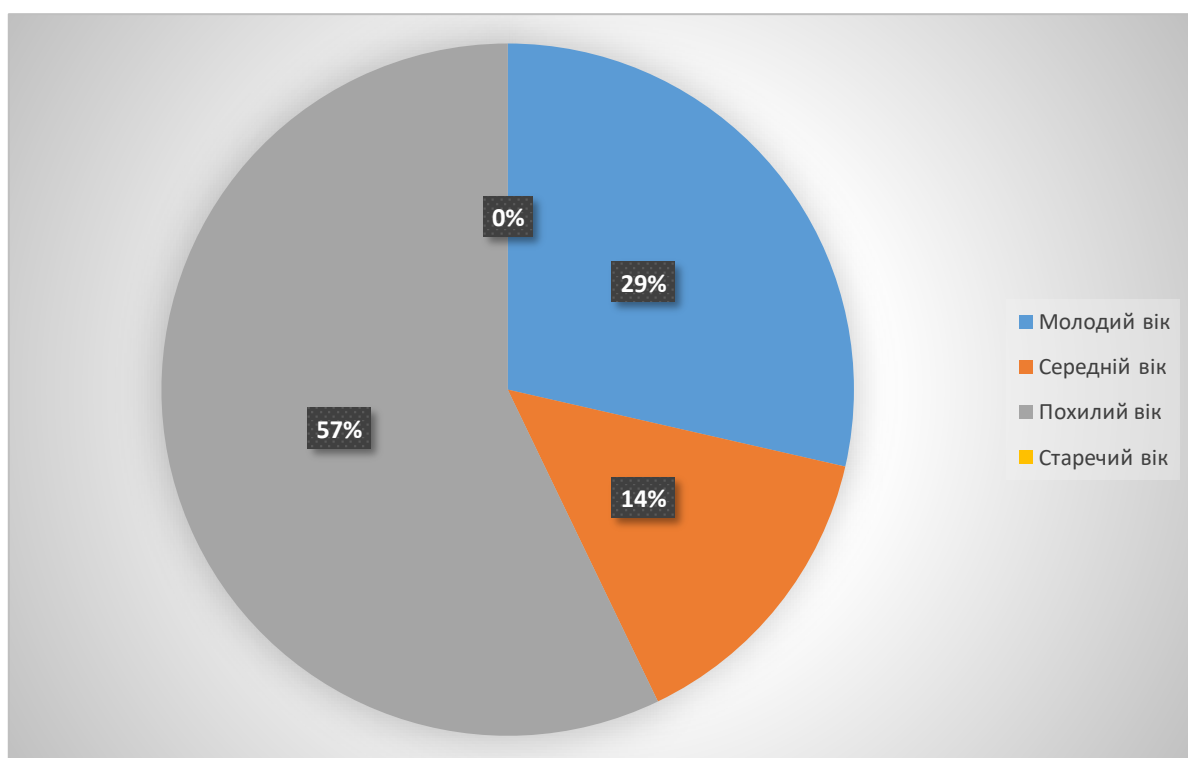


Рис. 2.8 – Частота виявлення вірусів гепатитів В і С в різних вікових групах

Можна зробити висновок про більший відсоток виявлення вірусних гепатитів В і С у хворих на гемобластози похилого віку. Оскільки масова частка

хворих похилого віку серед досліджуваних була найбільша, то не дивним є і факт більшого виявлення вірусних гепатитів В і С серед даної вікової групи.

Проаналізувавши досліджуваних за статтю, було виявлено, що серед чоловіків виявлено 8 випадків інфікування вірусними гепатитами В і С, тоді як серед жінок – 6 клінічних випадків інфікування. У відсотковому співвідношенні частка виявлених вірусних гепатитів серед чоловіків - 57,14%, а серед жінок – 42,86% (рис. 2.9).

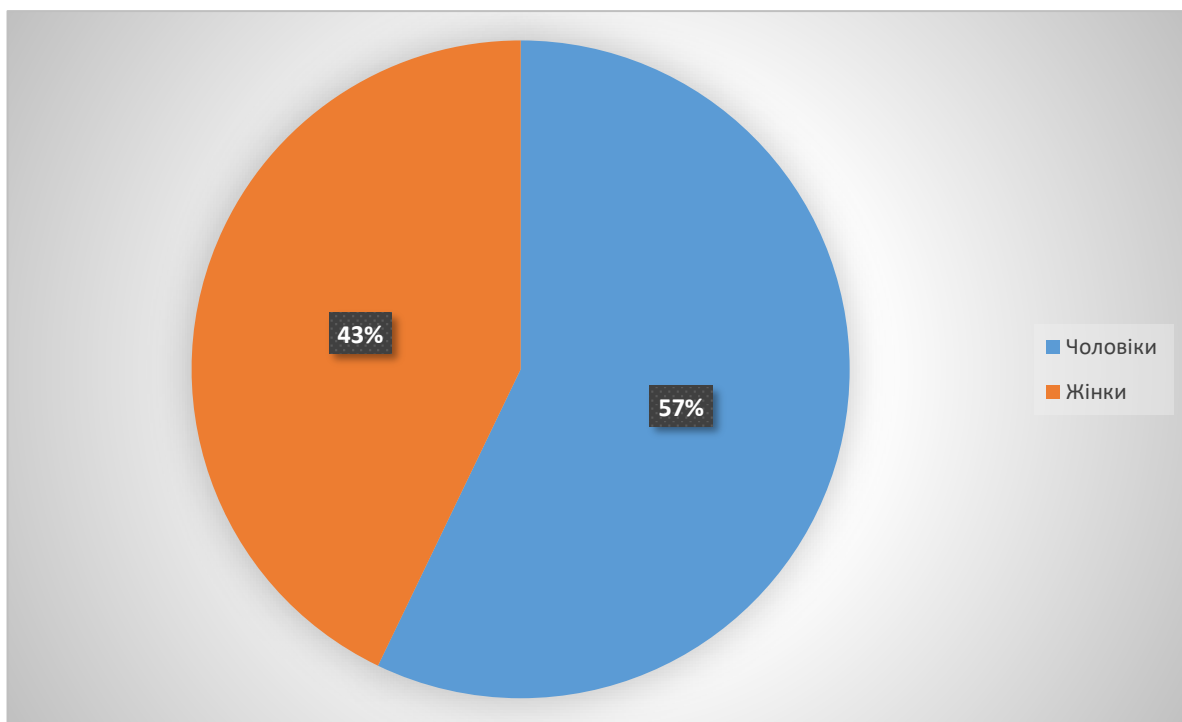


Рис. 2.9 – Частота виявлення вірусів гепатитів В і С за статтю

Варто відмітити, що хоча різниця не є великою, але серед досліджуваних хворих дещо вищою є частота виявлення вірусних гепатитів В і С серед осіб чоловічої статі.

2.6 Визначення впливу внутрішньо переміщених осіб на результати дослідження

Аналізуючи історії хвороб пацієнтів було відмічено, що 259 обстежуваних проживають в Чернівецькій області, що склало 94,18 % від загальної кількості обстежених. Решту обстежених склали жителі Тернопільської (1,45%), Миколаївської (0,73%), Івано-Франківської (0,36%), Донецької (0,36%), Луганської (0,36%), Харківської (0,73%), Херсонської (0,73%) та Київської (1,09%) областей. Жителі інших областей України разом становили 5,82 % (рис. 2.10).

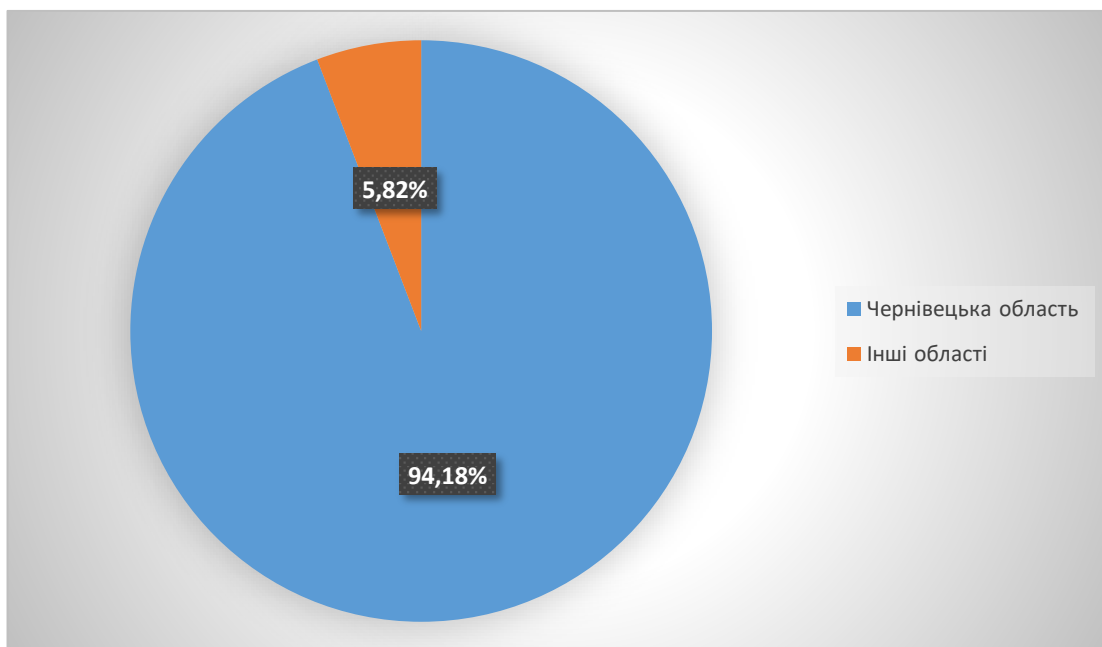


Рис. 2.10 – Розподіл пацієнтів за місцем проживання

Враховуючи дані проілюстровані на секторній діаграмі (рис.2.10), можна визначити, що внутрішньо переміщені особи за період 2022 року майже не вплинули на результати даного дослідження.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

Досліджувану групу склали 275 хворих на гемобластози, що були на стаціонарному лікуванні гематологічного відділення ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» міста Чернівці. Серед них близько половини обстежених (N=134) належали до груп молодого та середнього, тобто працездатного віку.

Основна частка проаналізованих пацієнтів (N=259) була з постійним місцем проживання в Чернівецькій області, тому визначено відсутній вплив внутрішньо переміщених осіб на результати даного дослідження.

Серед пацієнтів на гемобластози було визначено, що основну масу складають хворі на хронічний мієлоцитарний лейкоз (34,55%), множинну мієлому (21,83%) та хронічний лімфоцитарний лейкоз (16,36%).

У ході дослідження було встановлено, що загальна частота виявлення вірусу гепатиту В і С у хворих на гемобластози у Чернівецькій області складає 5,09%, що потрібно враховувати при складанні плану діагностики та лікування даної групи хворих.

При порівнянні частоти виявлення вірусу гепатиту В та С було відзначено більшу частку першого. Відсоток виявлення вірусу гепатиту В у хворих на гемобластози складає – 3,27%, а вірусу гепатиту С – 1,82%.

Визначили, що відсоток виявлення вірусу гепатиту В і С у хворих на гемобластози у Чернівецькій області зростає майже втричі у групи хворих, яким було проведено специфічне дослідження на виявлення збудників вірусних гепатитів в порівнянні із всіма досліджуваними, що може свідчити про недостатній діагностичний пошук вірусних гепатитів серед онкогематологічних хворих.

Встановили більшу частоту виявлення вірусу гепатиту В над вірусом гепатиту С в обстежених хворих.

Виявили, що справжні показники інфекції вірусами гепатитів В та С можуть бути дещо вищими за наведені в даному дослідженні, враховуючи, що близько чверті пацієнтів мали супутній діагноз хронічного гепатиту змішаного генезу та в той же час їм не проводились аналізи на виявлення маркерів вірусних гепатитів.

Проаналізували хворих на окремі види гемобластозів, та відзначили зростання виявлення вірусу гепатиту В і С у пацієнтів з гострими (бластними) лейкозами, а саме гострим мієлобластним лейкозом (в 4 та більше разів).

Зробили висновок про більший відсоток виявлення вірусів гепатитів з гемоконтактним механізмом передачі серед осіб похилого віку у зв'язку з більшою їх часткою в досліджуваній групі.

Зробили висновок про більшу частоту виявлення вірусів гепатитів В і С серед онкогематологічних хворих у осіб чоловічої статі.

ВИСНОВКИ

В магістерській роботі було вивчене важливе питання в галузі внутрішніх хвороб, а саме гематологічного профілю – проаналізовано дані факту інфікування вірусами гепатитів В і С серед онкогематологічних хворих та визначено частоту виявлення та розподіл виявлених вірусних гепатитів за віковою групою, за статтю, за місцем постійного проживання, за видом діагностованого гемобластозу. Також було вивчено, яку частку серед досліджуваних хворих склали пацієнти, яким не проводилось специфічна діагностика на виявлення вірусів гепатитів В і С.

1. Основну когорту пацієнтів склали хворі, з постійним місцем проживання в Чернівецькій області – 94,18% (виключено наявність впливу внутрішньо переміщених осіб на результати дослідження), за віковим складом – близько половини досліджуваних були особами працездатного віку (N=134), за статтю переважали чоловіки, основними діагностованими гемобластозами були – хронічний мієлоцитарний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз та множинна мієлома.
2. Загальна частота виявлення вірусів гепатитів В та С у хворих на гемобластози складала 5,09%. Відсоток виявлення вірусу гепатиту В у онкогематологічних хворих складав – 3,37%, а вірусу гепатиту С – 1,82%, що показало більшу частку інфікування першим. Проте розрахувавши частоту виявлення вірусів гепатитів В та С в онкогематологічних пацієнтів, яким проводилась специфічна діагностика на виявлення даної інфекції, даний показник становив 14%. Відмітили, що відсоток зріс маже втричі. Частота виявлення вірусу гепатиту В серед хворих з гемобластозами, що тестувались на маркери гепатитів – 8,82% та аналогічний показник для вірусу гепатиту С – 5,05%. Переважання інфекції вірусом гепатиту В над інфекцією вірусом гепатиту С.

3. Серед всіх хворих на гострий мієлобластний лейкоз, що були на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» 20% були інфікованими вірусами гепатитів В і С. Порівнюючи з 5,26% при хронічному мієлоцитарному лейкозі; 4,44% при хронічному лімфоцитарному лейкозі; 3,33% при множинній мієломі та 5,88 % при неходжкінських лімфомах віруси гепатитів В і С виявлять в 4 та більше разів частіше при гострому мієлобластному лейкозі.
4. Серед онкогематологічних пацієнтів найчастіше вірусні гепатити В і С діагностують в осіб похилого віку, чоловічої статі.

Хоча пацієнти із гострий мієлобластним лейкозом і не становили основу досліджуваної групи, проте вони стали основною масовою часткою тих, в кого віруси гепатиту В та С були виявлені. Дана категорія пацієнтів потребує особливої уваги лікарів гематологічного профілю в питаннях діагностики можливої вірусами гепатитів В та С.

Враховуючи дані проведеного дослідження можна з упевненістю сказати, що хворі на гемобластози є групою підвищеного ризику інфікування вірусами гепатитами у зв'язку з постійною потребою в замісних переливаннях крові, та застосуванні препаратів поліхіміотерапії, що мають виражений імуносупресивний ефект. Наявність «прихованої інфекції», з можливою її реактивацією у імуноскомпрометованих осіб, змушує лікарів гематологічного профілю проводити більш ретельний діагностичний пошук на виявлення серологічних та молекулярних маркерів вірусних гепатитів В і С.

Крайнє важливим залишається необхідність розробки вакцини проти вірусу гепатиту С та полівалентної вакцини проти вірусу гепатиту В, що допомогла би забезпечити ефективну імунізацію пацієнтів гематологічного профілю та зменшити частоту виявлення вірусних гепатитів В і С в хворих на гемобластози, попередити можливі ускладнення та збільшити шанс даної групи пацієнтів на досягнення ремісії.

Вірогідність результатів забезпечена методологічним обґрунтуванням вихідних позицій дослідження; системним аналізом теоретичного та емпіричного матеріалу: застосуванням комплексу методів, адекватних об'єкту, предмету, меті та завданням дослідження; застосуванням кількісного і якісного аналізу досліджуваних даних; репрезентативністю вибірки для експериментальної роботи.

Рекомендовано запровадити рутинне визначення як серологічних так і молекулярно-генетичних маркерів інфікування вірусами гепатитів В та С у хворих на гемобластози у зв'язку з більшою ймовірністю їх інфікування та можливими летальними наслідками при проведенні специфічної терапії основного захворювання без ураження можливої інфекції вірусами гепатитів В та С.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Сергеева Т.А., Іванчук І.О. Гепатит В в Україні: Епідеміологічна характеристика та оцінка тягаря. Київ: Центр громадського здоров'я МОЗ України, 2018:14-22 с.
2. Сергеева Т.А., Іванчук І.О. Гепатит С в Україні: Епідеміологічна характеристика та оцінка тягаря. Київ: Центр громадського здоров'я МОЗ України, 2018:14-22 с.
3. Tong S., Revill P.. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol*, 2016: 4–16.
4. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology*, 2014:141–150.
5. Mason W.S., Gill U.S., Litwin S., Zhou Y., Peri S., Pop O., et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology*, 2016: 986– 998.
6. Raffetti E., Fattovich G., Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and metaanalysis. *Liver Int*, 2016:1239–1251.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2012;57:167–185.
8. Cornberg M., Wong V.W., Locarnini S., Brunetto M., Janssen H.L., Chan H.L. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol*, 2017;66:398–411.
9. Yang R., Song G., Guan W., Wang Q., Liu Y., Wei L. The Lumipulse G HBsAg Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. *J Virol Methods*, 2016;228:39–47.
10. Nelson N.P., Easterbrook P.J., McMahon B.J. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis*, 2016;20:607-628.

11. Weinbaum C.M., Williams I., Mast E.E., Wang S.A., Finelli L., Wasley A., et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*, 2008;57:1-20.
12. Ghany M.G., Perrillo R., Li R., Belle S.H., Janssen H.L., Terrault N.A., et al. Characteristics of adults in the hepatitis B research network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015;13: 183-192.
13. Schwarz K.B., Cloonan Y.K., Ling S.C., Murray K.F., Rodriguez Baez N., Schwarzenberg S.J., et al. Children with Chronic Hepatitis B in the United States and Canada. *J Pediatr*, 2015;167: 1287-1294.e2.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011;60:1709-1711.
15. Division of Viral Hepatitis and National Center for HIV/AIDS Viral Hepatitis STD and TB Prevention. Hepatitis B FAQs for Health Professionals. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2016.
16. Raimondo G., Pollicino T., Cacciola I., Squadrito G.. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2007;46:160-170.
17. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: update 2009. *HEPATOLOGY*, 2009;50:661-662.
18. Ikeda K., Marusawa H., Osaki Y., Nakamura T., Kitajima N., Yamashita Y., et al. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Intern Med*, 2007;146:649-656.
19. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2008;22:1031–1048.

20. Kamili S., Drobeniuc J., Araujo A.C., Hayden T.M. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*, 2012;55:S43–S48.
21. Takaki A., Wiese M., Maertens G., Depla E., Seifert U., Liebetrau A., et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med*, 2000;6:578–582.
22. Chevaliez S., Feld J., Cheng K., Wedemeyer H., Sarrazin C., Maasoumy B., et al. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther*, 2018, in press.
23. Chevaliez S., Soulier A., Poiteau L., Bouvier-Alias M., Pawlotsky J.M. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol*, 2014;61:145–148.
24. Heidrich B., Pischke S., Helfritz F.A., Mederacke I., Kirschner J., Schneider J., et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat*, 2014;21:769–779.
25. Freiman J.M., Tran T.M., Schumacher S.G., White L.F., Ongareello S., Cohn J., et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2016;165:345–355.
26. Bulteel N., Sarathy P.P., Forrest E., Stanley A.J., Innes H., Mills P.R., et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2016;65:266–272.
27. Давиденко О.М., Мироник О.В., Фельдман Л.Я. Деякі аспекти механізмів, шляхів та чинників передачі гострих гепатитів В та С на Буковині. Клінічна та експериментальна патологія. 2007.
28. Ширококов В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Видання 2-е. Вінниця: Нова Книга; 2011. 952 с.

29. Наказ МОЗ України №552 від 11.08.2014 року Про затвердження Державних санітарних норм та правил «Дезінфекція, передстерилізаційне очищення та стерилізація медичних виробів в закладах охорони здоров'я»
30. Виноград Н.О., Васишин З.П., Козак Л.П., Романенко Т.А. Загальна епідеміологія : навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації. Київ: Медицина. 2010. 176 с.
31. Кузнєцова Л.П., Богослав Т.В., Решетілов Ю.І., Дмитрієва С.М., Кравченко О.О. Хвороби крові та кровотворних органів: навч. посіб. Запоріжжя: ЗМАПО, 2018: 67-123.
32. Ралстон С.Г., Пенман Я.Д., Стрекен М.В.Д., Гобсон Р.П. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: посібник: пер.23-го англ. вид.: у 3 т. Т.3. Київ: Медицина, 2021: 112-167.
33. Randall R.J. Hepatitis C virus infection and long-term survivors of childhood cancer: issues for the pediatric oncology nurse. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2001:4-15.
34. Minola E., Prati D. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. *Blood*, 2002: 4588-4591.
35. Lok A.S.F., McMahon B.J. AASLD Practice Guidelines Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, 2007:34-37.
36. Stallings-Smith S., Krull K.R., Brinkman T.M. Long-term follow-up for incident cirrhosis among pediatric cancer survivors with hepatitis C virus infection. *J Clin Virol*, 2015:18-21.
37. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R., Buendia M.A., Cen D.S., Colombo M. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2008:49:652-657.
38. Keam B., Lee J.H., Im S.A., Yoon J.H. Why, when and how to prevent hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011:465-477.

39. Pattulo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression – prevention is better than cure. *World J Hepatol*, 2015;7:954-967.
40. Pei S.N., Ma M.C., Wang M.C., Kuo C.Y., Rau K.M., Su C.Y., Chen C.H. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol*, 2012;91:1007-1012.
41. Coppola N., Tonziello G., Pisaturo M. Reactivation of overt and occult hepatitis B infection in various immunosuppressive settings. *J Med Virol*, 2011;83:1909-1916.
42. Chen K.L., Chen J., Rao H.L. Hepatitis B virus reactivation and hepatitis in diffuse large B-cell lymphoma patients with resolved hepatitis B receiving rituximab-containing chemotherapy: risk factors and survival. *Chin J Cancer*, 2015;31:18-24.
43. Kwak M.S., Kim Y.J. Occult hepatitis B virus infection. *World J Hepatol*, 2014;6:860-869.
44. Thakur V., Kazim S.N., Guptan R.C. Molecular epidemiology and transmission of hepatitis B virus in close family contacts of HBV-related chronic liver disease patients. *J Med Viral*, 2003;70:520-528.
45. Scheiblaue H., El-Nageh M., Diaz S. Performance evaluation of 70 hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) assays from around the world by a geographically diverse panel with an array of HBV genotypes and HBsAg subtypes. *Vox. Sanguinis*, 2010: 403 - 414.
46. Westhoff T.H., Jochimsen F., Schmittel A. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood*, 2003:1930.
47. Маслова Г.С., Скрипник І.М., Лиманець Т.В. Клініко-біохімічні та морфологічні особливості ураження печінки у пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями. *Сучасна гастроентерологія*, 2019;4:5-11.
48. Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*, 2020;49:179-189.

49. Fowler R., Imrie K. Thalidomide-associated hepatitis: a case report. *Am J Hematol*, 2001;66:300-302.
50. Ando T., Kojima K., Isoda H. Reactivation of resolved infection with the hepatitis B virus immune escape mutant G145R during dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol*, 2015;102:379-382.
51. Zuckerman A.J. Effect of hepatitis D virus mutants on efficiency of vaccination. *Lancet*, 2000;355:1382-1384.
52. Дерев'янюк Т.В. Профілактика вірусного гепатиту В і С. Педагогіка здоров'я. Харків: ХНПУ, 2018: 406–408.
53. Chen J., Liu B., Tang X., Zheng X., Lu J., Zhang L., Wang W., Candotti D., Fu Y., Allain J.P., Li C., Li L., Li T. Role of core protein mutations in the development of occult HBV infection. *J Hepatol*, 2021;1303-1314.
54. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Geneva Switzerland, 2017: 21–24.
55. Скрипник І.М., Маслова Г.С. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкемії в динаміці індукції ремісії. *Сучасна гастроентерол*, 2018: 16 - 22.
56. Господарський І.Я., Прокопчук О.В. Можливості гепатотропної терапії в онкологічних пацієнтів із токсичним ураженням печінки. Тернопіль: ТНМУ, 2022: 13 - 14.
57. Andrade R.J., Björnsson E.S. Liver fibrosis with methotrexate – an overestimated risk. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023;20:3478.
58. Björnsson E.S., Stephens C., Atallah E., Robles-Diaz M., AlvarezAlvarez I., Gerbes A., et al. A new framework for advancing in drug-induced liver injury research. The Prospective European DILI Registry. *Liver Int*, 2023;43(1):115-26.
59. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*, 2019;70(6):1222-61
60. Бенца Т.М. Медикаментозні ураження печінки, пов'язані з застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів. *Ліки України*. 2021;3:2630.

61. Babai S., Auclert L., LeLouët H. Safety data and withdrawal of hepatotoxic drugs. *Thérapie*. 2021:715-23.