

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
СТРАТЕГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ МОЗ УКРАЇНИ»**

**Скринінгові дослідження в практиці сімейного лікаря:
обстеження на виявлення раку передміхурової залози
та гепатиту В**

Київ – 2011

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДУ «УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ СТРАТЕГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
МОЗ УКРАЇНИ»

**Скринінгові дослідження в практиці сімейного лікаря:
обстеження на виявлення раку передміхурової залози
та гепатиту В**

Київ – 2011

Скринінгові дослідження в практиці сімейного лікаря: обстеження на виявлення раку передміхурової залози та гепатиту В : [метод. реком.] / за ред. Г. О. Слабкого. – К., 2011. – 25 с.

Заклад-розробник: ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»

За редакцією Слабкого Г.О. – доктора медичних наук, професора, директора УІСД

Розробники: **Бурдим Ю.В.**
Заболотна І.Е.
Кондратюк Н.Ю.
Коваленко О.О.
Кризина Н.П.
Лисак В.П.
Русняк В.А.
Слабкий В.Г.
Северин Г.К.
Ященко Л.В.
Ященко Ю.Б.

Рецензент:

Матюха Л.Ф. – головний позаштатний спеціаліст МОЗ України з сімейної медицини, к.мед.н., доцент

Рекомендовано до друку Вченою радою ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України» (протокол № 12 від 25.11.2010 р.)

Методичні рекомендації розраховані на сімейних лікарів та організаторів охорони здоров'я

РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ (ПРОСТАТИ)

Рак простати – це злоякісне новоутворення (як правило, аденокарцинома), що розвивається з тканини залоз простати, яка, як і інші злоякісні пухлини, має тенденцію до метастазування (розповсюдження по організму).

У чоловіків віком до 40-а років рак простати виникає дуже рідко. З віком ризик захворіти на рак простати збільшується. Серед чоловіків віком старше 50 років ризик захворіти на рак простати становить близько 20%.

Останніми роками спостерігається чітка тенденція до зростання та виходу раку простати у деяких країнах Європи та Америки на 1–2 місця у структурі онкологічної захворюваності. У США на даний час рак простати є найбільш поширеною онкопатологією: захворюваність становить 317 тис. нових випадків на рік, смертність – 41,4 тис. У Європі щорічно реєструється не менше 80 тис. нових випадків раку простати.

В Україні захворюваність на рак передміхурової залози зросла з 12,9 до 16,8 випадку на 100 тис. чоловічого населення, смертність від раку простати становить 12,3 на 100 тис. чоловічого населення. Це свідчить, що виявлення початкових стадій захворювання вкрай низьке. Понад половина випадків захворюваності на рак простати в Україні реєструється у стадіях T3-T4, понад 25% хворих помирають вже протягом першого року після встановлення діагнозу (для прикладу: у США протягом 5-річного спостереження гине 11%). Однією з причин такого стану є неадекватне лікування, яке зумовлене не лише складною економічною ситуацією в галузі, але й недостатньою обізнаністю лікарів із сучасним арсеналом препаратів і тактикою лікування раку простати.

Попри повільне прогресування злоякісного процесу (з моменту появи мікроскопічної пухлини в простаті до утворення метастазів проходить в середньому 10–15 років), рак простати є частою причиною смерті немолодих чоловіків. На початкових стадіях захворювання, коли пухлина не виходить за межі простати, характерних проявів захворювання немає. Ослаблення тиску струменя сечі і почастішання сечовипускання у немолодого чоловіка на початкових стадіях раку простати, як правило, пов'язане з одночасною наявністю доброякісної гіперплазії (аденоми) простати. Характерні клінічні

прояви захворювання з'являються на стадії поширеного захворювання – больові відчуття в кістках, найчастіше це тазові кістки і хребет.

Серед провідних етіологічних причин виникнення раку передміхурової залози можна виділити наступні:

- наявність генетичної схильності;
- наявність в анамнезі прогресуючої аденоми передміхурової залози;
- вплив канцерогенних чинників.

У патогенезі раку передміхурової залози основне значення належить підвищенню активності гіпоталамо-гіпофізарної системи з подальшою зміною гормоноутворення у надниркових і статевих залозах, розвитком атипових епітеліальних клітин ацинусів і з часом – утворенням вузлів раку.

В даний час встановлено, що підвищений вміст простатичного специфічного антигену у сироватці крові чоловіків може розглядатися як маркер раку передміхурової залози. Механізм збільшення даного антигену при раку був описаний Д.М. Піл і М.С. Стінер у 1995 р. З віком у чоловіків збільшується вироблення ферменту дигідротестостерону (5-альфа-редуктази) в передміхуровій залозі. Дигідротестостерон, у свою чергу, індукує в клітинах залози синтез інсуліноподібного чинника зростання. Дигідротестостерон і інсуліноподібний фактор росту діють аутокринно на стромальні клітини, а також паракринним шляхом досягають епітеліальних клітин простати, посилюючи в них синтез РНК білків, у тому числі простатичного специфічного антигену. Таким чином, підвищений вміст дигідротестостерону у простаті цілком може бути одним із пускових механізмів як доброякісних, так і злоякісних гіперпластичних процесів.

За гістологічним складом рак передміхурової залози має наступні форми:

- недиференційовані;
- малодиференційовані;
- диференційовані.

Залежно від форми, характеру розташування залозистих структур в пухлині та співвідношення епітеліального і сполучнотканинного компонентів гістологічно розрізняють ряд видів раку. Якщо рак передміхурової залози

виникає із залозистого епітелію, його називають аденокарцинома, якщо з плоского епітелію – плоскоклітинний. Тубулярний рак розвивається з вузьких каналів, які мають епітеліальну основу (кубічний або призматичний епітелій), у просвіті яких може перебувати секрет. Альвеолярний рак виникає за рахунок кінцевих відділів розгалужених залоз. Це так звані диференційовані форми раку.

До малодиференційованих форм раку належать: анапластична аденокарцинома, що характеризується змінами внутрішньоклітинних структур, формою і розмірами клітин, а також солідний (клітини якого розташовуються пластами або тяжами, розділеними прошарками сполучної тканини) і скірозний (коли пухлина стає дуже твердою, фіброзною за рахунок переважання сполучнотканинної стромы над пухлинними клітинами) рак.

До недиференційованої форми раку передміхурової залози належить поліморфноклітинний рак, який характеризується різними за формою і розмірами клітинами.

Метастази при раку передміхурової залози розносяться гематогенним і лімфогенним шляхами в пахові і клубові лімфовузли, печінку, легені, кісткову тканину (в основному, кістки тазу). За результатами дослідження О.Л. Тіктинського (1990), при раку передміхурової залози спостерігається певна закономірність: метастази в лімфатичні вузли не поєднуються з метастазуванням в кісткову тканину.

Класифікація і клініка раку передміхурової залози

У зв'язку з різноманіттям гістологічної будови, а також особливостями клінічного перебігу раку передміхурової залози існують і відповідні класифікації.

В основу гістологічної класифікації, запропонованої Міжнародною групою експертів ВООЗ, покладено розподіл пухлин на доброякісні, злоякісні та пухлиноподібні. Далі, в межах даних видів дотримуються гістогенетичного, структурного і тканинного принципу.

В основу Міжнародної системи клінічної класифікації злоякісних пухлинних процесів (TNM) покладено три критерії:

- величина первинної пухлини;
- наявність метастазів у регіональних лімфатичних вузлах;

- поява віддалених метастазів.

Символом «Т» (Tumor) позначають поширення пухлини. Символом «N» (Nodus) – стан регіональних лімфатичних вузлів. Символом «M» (Metastasis) – наявність або відсутність віддалених метастазів.

Ступінь поширення пухлинного процесу позначають додаванням цифр до буквеного позначення. У сумнівних випадках, коли не можна виключити або тимчасово точно встановити пухлину, наявність і поширеність метастазів, додатково вводиться буквене позначення «X». Це означає, що пухлина передміхурової залози не визначається.

«T1» означає, що пухлина невеликих розмірів (менше половини передміхурової залози) і оточена незміненою тканиною; «T2» – вражена велика половина передміхурової залози, однак немає її деформації і збільшення; «T3» – пухлина викликала збільшення передміхурової залози та її деформацію, однак вона не вийшла за межі капсули; «T4» – спостерігається проростання капсули, навколишніх тканин і органів; «TX» – не можна виключити рак передміхурової залози.

При оцінці стану регіонарних лімфатичних вузлів позначення «N0» використовують за відсутності метастазів у регіонарних клубових і пахових лімфовузлах; позначення «N1» вказує на наявність окремих метастазів у клубових та (або) пахових лімфовузлах; «NX» – неможливо встановити за даними обстеження наявність або відсутність метастазів у регіонарні лімфовузли.

Символ «M0» вказує на відсутність віддалених метастазів у хворого, символ «M1» – на наявність віддалених метастазів у кістках, «M2» – на наявність метастаз в кістках та інших органах, «MX» – не можна виключити наявність метастазів.

До основних клінічних симптомів раку передміхурової залози можна віднести наступні три основні скарги хворих: біль, порушення при сечовипусканні, гематурію. Виразність цих симптомів безпосередньо залежить від стадії захворювання. Так, на перших стадіях (T1, T2, T3) хворі відзначають біль ниючого характеру в промежині, який, як правило, знімається прийомом анальгетиків. Больовий синдром обумовлений тиском

пухлини на капсулу залози, в якій розташовані нервові закінчення. Далі, в четверту стадію (T4), больовий синдром, який пов'язаний з проростанням пухлини в капсулу і сусідні тканини, поступово наростає і стає постійним. Зняття болю можливе тільки при використанні сильних наркотичних препаратів. Слід зазначити, що больовий синдром може виникати у разі метастазування пухлини в кісткову тканину (кістки тазу, хребет, шийка стегна тощо) та іноді є єдиним проявом раку передміхурової залози.

Порушення сечовипускання за відсутності в анамнезі аденоми передміхурової залози починають з'являтися, як правило, на третій стадії хвороби (T3). Анатомо-фізіологічно вони пов'язані з наявністю деформації у залозі, яка стискає передміхурову частину сечівника.

Гематурія спостерігається на четвертій стадії захворювання (T4) і пов'язана з проростанням пухлини в сечовий міхур.

У разі проростання в устє сечоводу хворі можуть відзначати і клінічні симптоми, які характерні для пієлонефриту та ниркової недостатності, при проростанні в пряму кишку – свіжу кров у калі. Якщо пухлина передміхурової залози проростає у навколишню тканину, можливий і лімфостаз з подальшими наслідками.

Обстеження на виявлення раку передміхурової залози

Рекомендації. В асимптомних пацієнтів ефективним методом скринінгу на рівні обслуговування сімейного лікаря вважається рутинне мануальне проктологічне обстеження. На користь цього методу свідчить достатня кількість наукових досліджень. У якості рутинного скринінгу для асимптомних осіб не рекомендується застосовувати ультразвукове трансректальне обстеження або використовувати сироваткові ракові маркери.

Важкість страждань. Статистика смерті в літньому віці від цього захворювання є досить високою, ризик ураження збільшується з віком, після 55–60 років. Після 80 років 1000 чоловіків із 100 тис. страждають на рак простати. Оскільки поширення пухлини за межі локальної капсули передміхурової залози рідко дає симптоми, то 35–75% пацієнтів до моменту

встановлення діагнозу вже мають метастази в кістки або лімфатичні вузли. На цій стадії статистика виживання несприятлива.

Ефективність скринінгових тестів. Основними скринінговими тестами для визначення раку передміхурової залози є пальцеве дослідження прямої кишки, трансректальне ультразвукове дослідження і використання сироваткових ракових маркерів. Пальцеве проктологічне обстеження має обмежену чутливість, оскільки пальцем можна пальпувати лише задню і бічні поверхні передміхурової залози. У дослідженнях було показано, що пухлини часто локалізуються на тій ділянці передміхурової залози, яка не пропальповується. Пальцеве обстеження має також обмежену специфічність і дає велику кількість хибнопозитивних результатів у діагностиці раку передміхурової залози, оскільки дозволяє виявити насамперед збільшення залози. Дослідженнями Американського ракового товариства серед асимптомних осіб було доведено, що серед чоловіків, які мали підозрілі симптоми при пальцевому обстеженні, лише у 26–34% випадків діагноз раку був підтверджений гістологічно. Однак точно статистично визначити чутливість і специфічність пальцевого обстеження щодо виявлення раку передміхурової залози не вдається, оскільки біопсію рідко проводять при рутинному обстеженні прямої кишки. Існує припущення, що обстеження заднього проходу мануальними методами дозволяє виявити рак тільки в рідких випадках, чутливість цього методу становить лише 2–9%.

Другим методом, що використовується для виявлення раку передміхурової залози, є трансректальна ультрасонографія, але наразі є досить мало інформації, щоб судити про доцільність використання цього тесту серед асимптомних пацієнтів. Найбільше даних про чутливість і специфічність трансректального ультразвукового обстеження у діагностиці раку передміхурової залози отримано у дослідженнях, які проводилися серед хворих з підозрою або з підтвердженим раком передміхурової залози (тобто в дослідженнях на відібраній групі хворих). Проведене проспективне дослідження (Lee F., Littrup P.J., Torg-Pedersen S.T. et al. Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination of screening) на 800 добровольцях, яке включало пальцеве і трансректальне ультразвукове обстеження показало, що ультрасонографія дозволяє прогнозувати

рак простати у 31% випадків. Значний відсоток хибнопозитивних результатів частково пов'язаний з подібністю на ультразвуковому зображенні карциноми простати і доброякісних запальних хвороб, зокрема запалення залози чи інфаркту простати.

В осіб з раком передміхурової залози часто виявляють підвищений рівень ракових маркерів у сироватці крові, таких як фосфатаза передміхурової кислоти (ФПК) і простато-специфічний антиген (ПСА), однак вони не зарекомендували себе як такі, що підходять для рутинного скринінгу даного захворювання. Чутливість ФПК приводять на рівні 20–45%. ПСА дуже чутливий антиген, однак йому не вистачає специфічності (близько 38–56%), що пов'язано з труднощами диференціації раку і запалення простати.

Ефективність раннього виявлення. Немає прямих доказів, що виявлення раку передміхурової залози дозволяє клінічно поліпшити прогноз захворювання. Очевидно, що прогноз захворювання більш сприятливий, якщо рак виявлено на більш ранній стадії. Проте даних, які б ґрунтувалися на рандомізованих проспективних дослідженнях і доводили, що особи, у яких під час скринінгу виявлений рак передміхурової залози, мають кращі шанси на виживання, ніж особи, у яких хвороба проявилася у вигляді клінічних симптомів, немає.

Американська онкологічна спілка і Національний інститут раку США рекомендують проводити мануальне проктологічне обстеження всім чоловікам, починаючи з 40-річного віку для скринінгу як раку прямої кишки, так і раку простати.

Роль сімейного лікаря у ранньому виявленні раку передміхурової залози. Основним фактором ризику виникнення раку передміхурової залози є вік. Вірогідність захворіти на рак простати різко зростає після 50 років, основна частина випадків раку передміхурової залози виявляється у чоловіків після 65 років.

Захворювання на рак передміхурової залози пов'язане з особливостями харчування. У «зоні ризику» знаходяться ті, хто вживає велику кількість жирів та «червоного» м'яса та мало фруктів та овочів. Також є дані, що підвищений ризик виникнення раку передміхурової залози мають чоловіки, які споживають

велику кількість кальцію з їжею або у вигляді добавок. Деякі речовини, наприклад вітамін В і Е, а також мінерал селен можуть зменшувати цей ризик.

Ефективна профілактика раку передміхурової залози – регулярна фізична активність та підтримання нормальної ваги.

У деяких сім'ях спостерігаються численні випадки раку передміхурової залози, що дозволяє припускати існування спадкового фактора. Наявність у батька або брата раку передміхурової залози подвоює ризик розвитку раку цього виду. Ризик ще більше посилюється, якщо на рак передміхурової залози перехворіли декілька родичів, особливо у молодому віці.

Як основний метод скринінгу раку передміхурової залози в практиці сімейного лікаря Американська онкологічна спілка рекомендує щорічне проведення аналізу крові на ПСА і пальцеве ректальне дослідження простати всім чоловікам у віці старше 50 років. У випадку високого ризику розвитку раку простати, наприклад за наявності випадків раку простати в сім'ї, таке скринінгове дослідження рекомендується починати з 45 років (рис. 1).

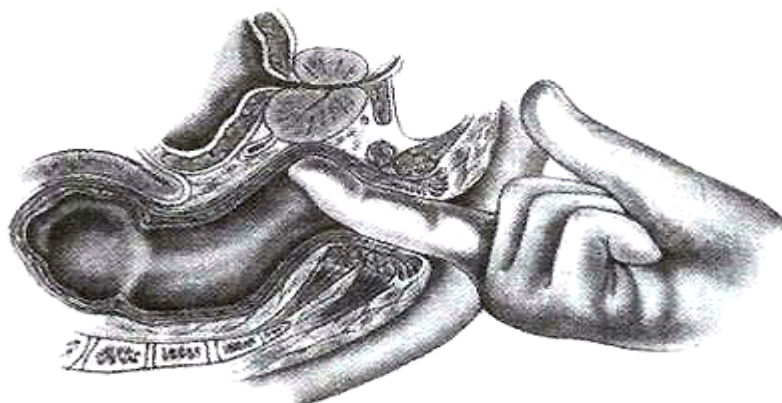


Рис. 1. Методика проведення пальпації передміхурової залози

Ректальне пальцеве дослідження проводять у різних положеннях пацієнта: лежачи на боці із зігнутими в тазостегнових і колінних суглобах ногами, у колінно-ліктьовому положенні, у положенні на спині (на гінекологічному кріслі) із зігнутими в колінних суглобах і приведеними до живота ногами. Іноді для оцінки стану важкодоступних верхніх відділів прямої кишки при пальцевому ректальному дослідженні пацієнтові надають положення навприсідки (рис 2,3,4).

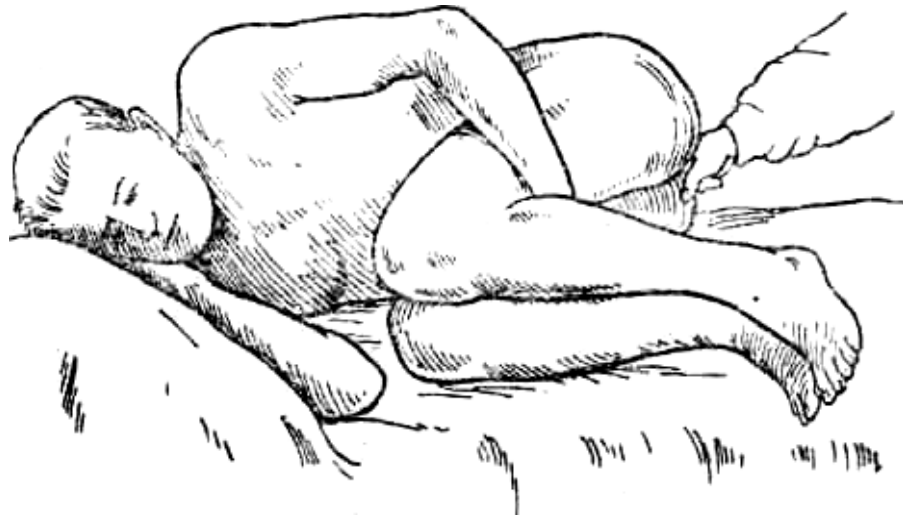


Рис 2. Пальпація простати при положенні хворого лежачи на боку

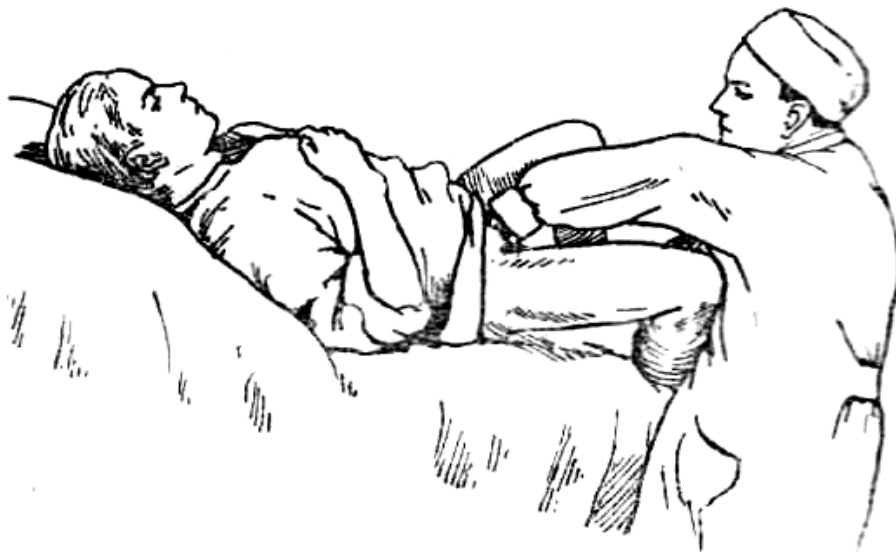


Рис 3. Пальпація простати при положення хворого лежачи на спині

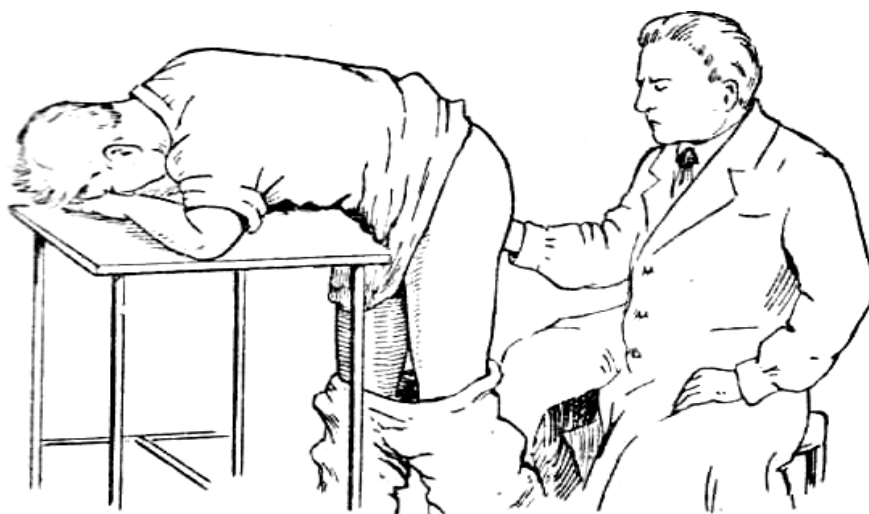


Рис 4. Пальпація у напівзігнуто-вертикальному положенні

Пальцевому ректальному обстеженню завжди повинен передувати ретельний огляд ділянки заднього проходу, що нерідко дозволяє виявити ознаки інших захворювань (зовнішні свищі, тромбоз зовнішніх гемороїдальних вузлів, недостатнє змикання країв заднього проходу, розростання пухлинної тканини, мацерація шкіри тощо).

Методика пальцевого дослідження прямої кишки полягає в наступному: вказівний палець правої руки, на яку одягнена гумова рукавичка, рясно змазана вазеліном, обережно вводять у задній прохід, хворому рекомендують «потужитися», як при дефекації, і під час дослідження максимально розслабитися, нігтьова фаланга введеного в кишку пальця долонною поверхнею при м'якому натисненні на стінку кишки ковзає по слизовій оболонці в межах одного півкола, потім по черзі обстежують інші сторони кишки. Етапне послідовне обмацування стінок кишки має важливе значення для виявлення новоутворень, особливо невеликих розмірів.

Варто ще раз підкреслити, що вибір положення хворого для пальцевого ректального дослідження є надзвичайно важливим. Він залежить від стану хворого, досвіду та знань лікаря, що дозволяють йому за даними анамнезу та огляду обрати найбільш оптимальні умови для ректального дослідження.

ГЕПАТИТ В

Вірусні гепатити (ВГ) – це група захворювань, викликаних різними типами вірусів, що характеризуються хоча й неоднаковими механізмами передачі інфекції та відмінностями патогенезу, але об'єднані гепатотропністю збудників та обумовленою цим схожістю основних клінічних проявів (жовтяницею, інтоксикацією, гепатоспленомегалією).

На сьогодні ВГ безпосередньо загрожують людству. Вважається, що близько 1 млрд людей на планеті заражені принаймні одним із вірусів, що викликають ВГ. Хоча ВГ і займають II місце після грипу та інших гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) за кількістю уражених, вони значно переважають їх за числом тяжких форм, економічними витратами, частотою летальних наслідків. Водночас безжовтяничні, стерті форми ВГ часто проходять повз увагу лікарів, тому насправді вони не поступаються грипу та іншим ГРІ за поширеністю, адже до статистичних звітів потрапляють лише жовтяничні форми, які складають меншу частину усіх гострих ВГ. За один день на земній кулі помирає від ВГ та їх наслідків стільки людей, скільки за рік від СНІДу.

Гепатит В (ГВ) – гостре інфекційне захворювання, що характеризується різним ступенем важкості, тривалістю перебігу, можливістю переходу у хронічний гепатит і цироз печінки.

Вірусні гепатити В (ВГВ) розповсюджені по всій планеті. Це типові антропонозні інфекції, оскільки джерелом збудника є лише людина. У нашій країні рівень захворюваності на гепатит В залишається дуже високим. За науковими підрахунками, дійсна кількість захворювань на гострий гепатит В в Україні у 5 разів перевищує дані офіційної статистики: на 1 зареєстровану форму гепатиту В припадає 5–6 безжовтяничних, а кількість носіїв вірусу гепатиту В по Україні перевищує 1 млн осіб (масовий скринінг не проводився).

За ступенем шкідливості для здоров'я населення та масштабами захворюваності вірусні гепатити в Україні займають домінуюче становище у структурі інфекційної патології. На цю групу інфекційних хвороб щорічно

припадає до 20–30% захворювань, за винятком грипу та гострих інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів. У цілому епідемічна ситуація щодо захворюваності на гепатит В є не менш серйозною, ніж проблема СНІДу. Захворювання на гепатит В характеризується важкістю перебігу, високою летальністю, хронізацією процесу; визначається загроза постійного носійства, висока імовірність переходу в цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному.

За перебігом ВГВ класифікують на гострі та хронічні.

Гостро можуть перебігати усі види ВГ, проте часто зустрічається хронічний варіант перебігу хвороби.

При гострому перебігу ВГВ зазвичай має місце більш-менш чітка послідовність періодів хвороби. Для усіх гострих ВГВ характерною є наявність інкубаційного (прихованого) періоду, який змінюється переджовтяничним.

Характерним для ВГВ є поступовий початок хвороби та більша її тривалість (2–3 тижні в середньому, іноді до 1 місяця).

Переважними синдромами переджовтяничного періоду є диспептичний (зниження апетиту, тяжкість у проекції печінки, нудота тощо) та астеновегетативний (слабкість, невмотивована втомлюваність, порушення сну тощо) синдроми, ступінь виразності яких поступово збільшується до появи жовтяниці. Нерідко спостерігається наявність артралгічного (біль у суглобах без їх збільшення та почервоніння) та висипного (пухирцеві або папульозні висипання симетричного розташування) синдромів, основою яких є імунологічні реакції. З появою жовтяниці самопочуття може погіршуватися, більш вираженими стають ознаки печінкової недостатності. В окремих осіб можуть з'являтися симптоми печінкової енцефалопатії (ейфорія, прискорений пульс, безсоння тощо), що відображають масивний гепатонекроз і свідчать про фульмінантну форму ВГ. Поява загрозливих ознак потребує негайної госпіталізації хворого у відділення інфекційної реанімації.

У сучасних умовах клініко-епідеміологічна діагностика ВГВ є неоднозначною, тому дуже важливе використання простих лабораторно-інструментальних методів для підтримки діагностичного процесу. Для цього

на будь-якому етапі необхідне дослідження рівня лейкоцитів у крові хворого, білірубину та його фракцій, активності аланінової (АлАТ) та аспарагінової (АсАТ) амінотрансфераз, проведення ультразвукової локації печінки та жовчних шляхів.

Надпечінкову жовтяницю характеризує підвищення рівня білірубину внаслідок непрямой фракції за нормальної активності АлАТ та АсАТ.

При печінковій жовтяниці, характерній для ВГ, спостерігається нормальна або знижена кількість лейкоцитів у крові, відбувається підвищення рівня білірубину переважно внаслідок прямої фракції, значно збільшується активність АлАТ та АсАТ (у 30–50 разів незалежно від методу дослідження). Проте слід пам'ятати, що при використанні сучасних біохімічних аналізаторів, в яких застосовано кінетичний метод дослідження, визначається істинна активність амінотрансфераз. При ручному методі визначення біохімічних показників застосовується колориметрична методика, при якій у випадку ВГ визначена активність амінотрансфераз у цільній сироватці крові не є істинною через невідповідність рівня їх кількості субстрату реакції. Тому необхідне попереднє розведення сироватки у 10 разів, що дозволяє визначити істинну активність АлАТ та АсАТ, яка перевищує норму в 30–50 разів, і у такий спосіб диференціювати ВГ від інших причин печінкової, холестатичної жовтяниці, за яких розведення сироватки не призводить до значного підвищення активності амінотрансфераз (у 5–10 разів).

За підозри на наявність холестатичної жовтяниці необхідне ультразвукове обстеження хворого з локацією печінки, жовчного міхура, жовчних шляхів для встановлення місця можливого порушення відтоку жовчі.

Введення такого алгоритму обстеження при жовтяниці, особливо у поліклінічній ланці, безперечно, дозволить покращити діагностику ВГ та зменшити економічні витрати.

Специфічне обстеження, яке дозволяє провести верифікацію етіології ВГ, проводиться при гострих формах у інфекційному відділенні. На сучасному етапі для цього використовуються дослідження антитіл до вірусів, їх окремих антигенів або білків в імуноферментному аналізі, виявлення

нуклеїнових кислот вірусів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Слід зазначити, що всі ці високочутливі методи можуть давати псевдопозитивні або псевдонегативні результати, тому в окремих випадках потрібне дослідження в динаміці, з використанням різних лабораторій.

Хронічний перебіг ВГВ не дозволяє клінічно відрізнити цей стан від гепатитів іншого походження, що вимагає проведення маркерної діагностики у випадку виявлення ознак хронічного гепатиту. Тлумачення маркерів наведено у табл. 1.

Таблиця 1. Діагностичне значення серологічних показників при вірусному гепатиті В

HBsAg	Виявляється від 1–2 міс. після інфікування та зберігається тривалий період часу
АнтиHBs	Антитіла до поверхневого антигену гепатиту В – з’являються після розршення інфекції та забезпечують довгостроковий імунітет
Анти HBc	Антитіла до корового антигену – присутні у всіх інфікованих та зберігаються впродовж невизначеного часу
АнтиHBcIgM	З’являється на ранніх стадіях інфекції, визначається впродовж 4–6 міс. після інфекційного захворювання та є вірогідним маркером гострої або нещодавно перенесеної інфекції
HBeAg	Присутній як при гострій, так і при хронічній інфекції, корелює з вірусною реплікацією та високою інфективністю
АнтиHBe	З’являється після завершення вірусної реплікації та корелює зі зменшенням інфективності

Досвід європейських країн свідчить, що для усунення проблем, пов’язаних з гепатитом В, необхідно забезпечити своєчасну профілактику, діагностику, реєстрацію та лікування хворих шляхом об’єднання зусиль усіх органів державної влади та громадськості.

На сьогодні в Україні відсутня дієва система обліку хворих, яка б відображала реальний стан захворюваності населення на вірусні гепатити. Рівень поінформованості українців, особливо тих, хто належить до груп ризику, у тому числі ВІЛ-інфікованих, стосовно проблеми гепатиту надзвичайно низький.

Про загрозу епідемії вірусних гепатитів в Україні на державному рівні почали активно говорити лише нещодавно. Адже офіційна статистика не відображала реальних показників захворюваності. Згідно з постановою уряду від 21.02.2001 р. № 157 «Про деякі питання реєстрації, обліку та звітності по

інфекційним хворобам», статистично обраховувались переважно гострі форми гепатитів з жовтяницею. В результаті форми вірусного гепатиту В без виражених клінічних проявів не фіксувалися, хоча вони становлять майже 85% всіх випадків хвороби.

Основні діагностичні ознаки ГВ:

1. Наявність в анамнезі вказівок на медичні маніпуляції, що супроводжуються порушенням цілісності шкірних покривів і слизових оболонок (ін'єкції, переливання крові, хірургічні втручання, стоматологічні маніпуляції тощо).

2. Відсутність сезонних коливань захворюваності.

3. Тривалий інкубаційний період і довший, ніж при ГА, переджовтяничний період.

4. Поступовий початок захворювання з наростанням симптомів інтоксикації при появі жовтяниці.

5. Часто розвиток важких і фульмінантної форм хвороби з масивним некрозом печінки і печінковою комою.

6. Схильність до хронізації процесу з подальшим розвитком хронічного гепатиту і цирозу печінки.

Особливості ГВ у дітей першого року життя:

1. Початок захворювання гострий, з підвищення температури тіла до 38°–39° С, появи катаральних явищ або диспептичних розладів.

2. Переджовтяничний період короткий (1–3 дні), в деяких випадках захворювання може не проявлятися, і захворювання починається з жовтяниці.

3. Часто наголошується невідповідність між тяжкістю хвороби та інтенсивністю жовтяниці.

4. Більш виражений гепатолієнальний синдром, але ступінь збільшення розмірів печінки не завжди відповідає тяжкості хвороби і ступеню порушення її функцій.

5. Часто спостерігаються прояви геморагічного синдрому.

6. Переважають важка і фульмінантна форми хвороби.

7. Особливо важко ГВ перебігає у недоношених і дітей першого півріччя життя з розвитком гепатодистрофії і летальним наслідком.

8. Нерідко виникають ускладнення, пов'язані з нашаруванням вірусної або бактерійної інфекції.

Ускладнення:

- гостра печінкова недостатність;
- дискінезія жовчовивідних шляхів;
- запалення жовчовивідних шляхів.

Тактика сімейного лікаря для раннього виявлення гепатиту В.

Основною метою раннього виявлення хворих або безсимптомних носіїв є запобігання передачі вірусу іншим людям. Рутинний скринінг на виявлення ВГВ слід проводити усім вагітним жінкам під час їх першого пренатального візиту. Аналіз може бути повторений у третьому триместрі, якщо мати належить до групи підвищеного ризику або передбачався контакт із носієм гепатиту протягом вагітності.

Основним скринінговим тестом для виявлення активного ВГВ або безсимптомних носіїв ВГВ є ідентифікація поверхневого антигену гепатиту В. Імунні тести для ідентифікації ВГВ мають чутливість до 97,5% і специфічність 98%.

Тест для виявлення поверхневого антигену вірусу гепатиту В є швидким тестом для якісного визначення наявності HBsAg у зразку сироватки чи плазми. В тесті задіяна комбінація моноклональних та поліклональних антитіл для вибіркового визначення HBsAg у зразку сироватки та плазми.

Антиген, який знаходиться на поверхні вірусу гепатиту В, називається HBsAg. Раніше його також називали австралійським антигеном або Au-антигеном. Наявність HBsAg у цільній крові, сироватці та плазмі вказує на активність гепатиту В, хронічного чи гострого. При типовому перебігу гепатиту В, HBsAg можна виявити за 2–4 тижні до того, як рівень АЛТ (аланінамінотрансферази) починає відхилятися від норми, та за 3–5 тижні до того, як починають розвиватися симптоми жовтяниці. Поверхневий антиген HBsAg має чотири основних підвиди: adw, auw, adr, ayt. Внаслідок різноманітності антигенних детермінант, існує 10 основних серотипів вірусу гепатиту В.

CITO TEST HBsAg Ultra – швидкий тест для визначення HBsAg гепатиту В (сироватка, плазма)

Інструкція до застосування

Імунохроматографічний тест ультра для виявлення HBsAg вірусу гепатиту В (сироватка/плазма) являє собою швидкий імунохроматографічний аналіз для якісного виявлення HBsAg вірусу гепатиту В у сироватці чи плазмі крові людини.

Принцип дії

Імунохроматографічний тест ультра для виявлення HBsAg вірусу гепатиту В є якісним твердофазним двошаровим імуноаналізом для виявлення HBsAg у сироватці чи плазмі крові людини. Під час тестування зразок сироватки чи плазми мігрує по капілярам мембрани за принципом хроматографії і вступає в реакцію з HBsAb, які були заздалегідь нанесені на мембрану, в результаті чого утворюється червона лінія. Наявність червоної лінії на тестовій ділянці мембрани означає позитивний результат, в той час як відсутність її означає негативний результат тесту. Червона лінія, яка буде завжди з'являтися на контрольній ділянці, є контролем виконання процедури, тим самим вказуючи, що було використано достатню кількість зразка і відбулося заповнення капілярів мембрани.

Застережні заходи:

- Для професійної діагностики *in vitro*. Не використовувати після закінчення терміну придатності.
- Не палити, не пити, не їсти в місці знаходження зразків та тест-пристроїв.
- Поводитися зі зразками необхідно як з потенційно інфікованим матеріалом. Дотримуйтесь встановлених заходів безпеки відносно мікробіологічного ризику та виконуйте стандартні заходи по знищенню зразків.
- При роботі зі зразками необхідно носити захисний одяг: халат, рукавиці та окуляри.
- Волога та температура можуть вплинути на результати тесту.

Зберігання та стабільність

Тест необхідно зберігати при кімнатній температурі або у холодильнику при температурі від 2 до 30°C. Тест зберігає стабільність до моменту закінчення терміну придатності, що вказаний на запаяному пакеті. Тест-касета повинна знаходитися у запаяному пакеті аж до моменту використання. Не заморожувати. Не використовувати після закінчення терміну придатності.

Забір зразка та підготовка

- Імунохроматографічний тест ультра для виявлення HBsAg вірусу гепатиту В (сироватка/плазма) може бути проведений на зразках сироваток чи плазми крові людини.

- Відділити сироватку та плазму крові якомога швидше для уникнення гемолізу. Використовувати негемолізовані зразки.

- Для отримання більш точних результатів рекомендується проводити тестування відразу після того, як зразок був взятий. Не залишати зразки на тривалий час при кімнатній температурі. Зразки можуть зберігатися при температурі 2–8° С протягом 3 днів. Для тривалого зберігання зразки повинні зберігатися при температурі нижче -20°C.

- Перед тестуванням довести зразки до кімнатної температури. Розморозити заморожені зразки і збовтати перед тестуванням. Зразки не можна заморожувати і розморозувати декілька разів.

Матеріали

Входять до складу тесту:

- тест;
- одноразова піпетка;
- інструкція.

Необхідні, але не входять до складу тесту:

- пробірки;
- центрифуга (тільки для плазми);
- годинник.

Процедура тестування

Розкрити запаяний пакет, який заздалегідь необхідно довести до кімнатної температури. Дістати тест із запаяного пакету і використати якомога швидше протягом 1 часу для отримання кращого результату.

Покласти тест на чисту і рівну поверхню. Тримаючи піпетку вертикально, внести 3 краплі сироватки чи плазми у лунку S на тесті і зазначити час. Уникати попадання повітряних бульбашок у лунку S.

Зачекати, поки з'являться червона лінія (лінії). Результат слід перевірити через 15 хвилин. Важливо, щоб фон був чистим під час перевірки результату тесту (рис. 5).



Рис. 5. Проведення CITO TEST HBsAg

Інтерпретація результатів

Тест позитивний: з'являються дві червоні лінії*. Одна лінія повинна з'явитися на контрольній ділянці (C), а друга лінія повинна бути на тестовій ділянці (T).

Тест негативний: одна лінія з'являється на контрольній ділянці (C).

Тест недійсний: контрольна лінія не з'являється. Причини: використано недостатню кількість зразка або не дотримано процедуру тесту. Слід повторити тестування, використовуючи новий тест.

Контроль якості

Тест має внутрішній контрольний пристрій. Червона лінія, яка з'являється на контрольній ділянці (C), є тим самим внутрішнім контрольним

* УВАГА: Інтенсивність червоної лінії на тестовій ділянці (T) залежить від концентрації HbsAg в зразку. Тому, поява червоної лінії будь-якого відтінку на тестовій ділянці (T) повинна розглядатися як позитивний результат.

пристроєм. Вона підтверджує достатню кількість використаного зразка і правильну техніку проведення тесту.

Контрольні стандарти не додаються до даного тесту. Проте рекомендується, щоб позитивний контроль (10 нг/мл HbsAg) і негативний контроль (0 нг/мл HbsAg) використовувались для перевірки правильності роботи тесту.

Обмеження

1. Імунохроматографічний тест ультра для виявлення HbsAg вірусу гепатиту В (сироватка/плазма) використовується для попередньої *in vitro* діагностики. Тест повинен використовуватися для виявлення поверхневого антигену вірусу гепатиту В у сироватці чи плазмі крові людини. Тест є якісним аналізом, тому за допомогою його неможливо визначити кількісний вміст чи ступінь підвищення концентрації HbsAg в зразку.

2. Тест лише вказує на наявність HbsAg в зразку і не повинен бути єдиним критерієм діагностики вірусного гепатиту В.

3. Як і в усіх випадках діагностики, результат тесту повинен розглядатися у сукупності з усією клінічною інформацією, доступною лікарю.

4. Тест для виявлення поверхневого антигену вірусу гепатиту В не може виявити дуже низький рівень HbsAg в зразку (менш ніж 0,5 нг/мл). Якщо результат тесту негативний, але наявні клінічні симптоми захворювання, рекомендується додаткове тестування з використанням інших методів діагностики. Одержаний негативний результат не виключає можливості присутності вірусного гепатиту В.

Характеристики роботи тесту

Чутливість

Тест для виявлення поверхневого антигену вірусу гепатиту В був протестований на панелі чутливості, що містить ad і au підтипи HbsAg в концентрації від 0 до 300 нг/мл. Всі 10 зразків, які містили дані підтипи HbsAg, показали позитивні результати при тестуванні тестом для виявлення поверхневого антигену вірусу гепатиту В. Тест може виявити вміст HbsAg 1 нг/мл на 15 хвилині і вміст HbsAg 0,5 нг/мл на 20 хвилині тестування.

Специфічність

Антитіла, які використані в тесті для виявлення поверхневого антигену вірусу гепатиту В, були розроблені на цілий антиген гепатиту В, виділеного з вірусу гепатиту В. Специфічність тесту була перевірена з використанням лабораторних штамів вірусу гепатиту А і гепатиту С. Всі вони показали негативні результати (табл. 2).

*Таблиця 2. Характеристики роботи тесту**

Метод		ЕІА		Загальний результат
Результат		позитивний	негативний	
HBsAg тест	позитивний	145	5	150
	негативний	0	150	150
Загальний результат		145	155	300

*Примітка: * відносна чутливість >99,0%, відносна специфічність >99,0%, точність >99,0%*

Внутрішньосерійна точність дослідження

Збіг результатів ряду вимірів був визначений з використанням 15 копій 3 зразків, які містять 0 нг/мл, 1 нг/мл і 5 нг/мл HBsAg. Негативні і позитивні результати були правильно визначені в 99% випадків.

Міжсерійна точність дослідження

Збіг результатів ряду вимірів був визначений з використанням ті ж 3 зразків, що містять 0 нг/мл, 1 нг/мл і 5 нг/мл HBsAg, в 15 незалежних дослідженнях. Три різні партії тесту для виявлення поверхневого антигену вірусу гепатиту В оцінювалися протягом 3 місяців, використовуючи негативні, слабо позитивні і різко позитивні зразки. Результати були правильно визначені в 99% випадків.

Диференційний діагноз ГВ слід проводити з вірусними гепатитами іншої етіології, а також з гострим лейкозом, атрезією позапечінкових жовчних проток, сепсисом, глистними інвазіями, токсичним ураженням печінки. Важливий диференційний діагноз гострого ГВ з іншими вірусними і бактерійними інфекціями, що перебігають з ураженням печінки – інфекційним мононуклеозом, лістеріозом, іерсиніозом, герпетичною, цитомегаловірусною, аденовірусною та ентеровірусною інфекціями.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / пер. с англ.; под ред. Э. Нишлага, Г. М. Бере. – М. : ООО «МИА», 2005. – 554 с.
2. Апросина З. Г. Аутоиммунный гепатит / З. Г. Апросина // Врач. – 1998. – № 7. – С. 13–15.
3. Бабак О. Я. Маркери вірусного гепатиту і система сполучної тканини печінки, лейкоцитів крові та кісткового мозку у хворих на хронічний гепатит / О. Я. Бабак // Лік. справа. – 1995. – № 3–4. – С. 147–149.
4. Вирстюк Н. Г. Аутоантитела в диагностике аутоиммунного гепатита / Н. Г. Вирстюк // Лабораторная диагностика. – 2002. – № 1. – С. 22–25.
5. Горпинченко И. И. Эректильная дисфункция / И. И. Горпинченко, Я. О. Мирошников. – Л. : Медицина мира, 2003. – 88 с.
6. Иммунопрофилактика : [справ.] / В. К. Таточенко, Н. А. Озерцовский [и др.]. – 6-е изд. – М. : Серебряные нити, 2003. – 176 с.
7. Костинов М. П. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний / М. П. Костинов, Э. Б. Гурвич. – М. : Медицина для всех, 2002. – 152 с.
8. Мавров И. И. Половые болезни : [рук-во для врачей, интернов, студентов] / И. И. Мавров. – Х., 2002. – 789 с.
9. Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики : материалы VI Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2005.
10. Материалы VII Российского съезда инфекционистов. – Н.Новгород, 2006.
11. Медуницын Н. В. Вакцинология / Н. В. Медуницын. – 2-е изд. – М. : Триада, 2004. – 448 с.
12. Подымова С. Д. Аутоиммунные заболевания печени: связь с другой аутоиммунной патологией / С. Д. Подымова, А. О. Буеверов // Терапевт. арх. – 1993. – № 2. – С. 36–41.
13. Рахманова А. Г. Инфекционные болезни. : [рук-во для врачей общей практики] / А. Г. Рахманова, В. К. Пригожина, В. А. Неверов. – СПб. : «ССЗ», 1995.
14. Серов В. В. Хроническая генерализованная инфекция, обусловленная вирусами гепатита (клинико-морфологический анализ) / В. В. Серов // Клин. медицина. – 1997. – № 12. – С. 4–7.
15. Хронические вирусные гепатиты В, С, D в условиях Крайнего Севера / С. И. Семенов, В. Г. Кривошапкин, Р. Г. Саввин [и др.]. – Якутск : Триада, 2003. – 120 с.

16. Шахгильдян И. В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384 с.

17. Шкурба А. В. Проблема вірусних гепатитів у практиці лікаря-інтерніста [Електронний документ] / А. В. Шкурба // Мистецтво лікування. – Шлях доступу : URL : <http://m-l.com.ua/?aid=113#>. – Назва з екрану.

18. Ющук Н. Д. Аутоиммунный гепатит. Варианты клинического течения. Принципы лечения / Н. Д. Ющук, С. Л. Максимов // Лечащий врач. – 1998. – № 5. – С. 3–6.

19. Edward L. Autoimmune hepatitis / L. Edward, M. D. Krawitt // The New England Journal of Medicine. – 1996. – Vol. 334, № 14. – P. 897–903.

20. The role of programmed cell death as an emerging new concept for the pathogenesis of autoimmune diseases / Mountz J. D. [et al.] // Clin. Immunol. Immunopatol. – 1996. – Vol. 80, № 3. – P. 2–14.

21. Van den Berg. Autoimmune hepatitis: pathogenesis, diagnosis and treatment / Van den Berg // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 1998. – Vol. 225, № 33. – P. 66–69.