

© Андрейчин М.А., Рябоконт Ю.Ю., 2007
УДК 616.36-002.1-008.9-06:616.523

М.А. Андрейчин, Ю.Ю. Рябоконт

ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В НА ФОНІ РЕАКТИВАЦІЇ EBV-ІНФЕКЦІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня

У хворих на гострий гепатит В (ГГВ), який асоційований з реактивацією EBV-інфекції, виявлено триваліший період синдрому цитолізу, в періоді реконвалесценції рідше реєструється сероконверсія HBeAg – anti-HBe, частіше зберігається в крові циркуляція HBsAg, зменшується число пацієнтів з високим рівнем інтерферону-γ.

Ключові слова: гепатит В, EBV-інфекція.

Проблема вірусних гепатитів з парентеральним механізмом зараження визначається достатньо високим рівнем захворюваності, тяжкістю перебігу й ризиком хронізації [1, 2]. Останніми роками в літературі обговорюється вплив реактивації герпесвірусних інфекцій на перебіг хронічних вірусних гепатитів [3, 4]. Відомо, що більшість дорослого населення інфікована вірусом Епштейна-Барр (EBV), при цьому EBV повністю ніколи не видаляється з організму й персистує у В-лімфоцитах та епітеліальних клітинах носоглотки. При зниженні з тих або інших причин функціональної активності клітинної ланки імунітету настає реактивація EBV-інфекції [5]. Виявлені в наших попередніх роботах [6] зміни імунологічних показників у хворих на гострі вірусні гепатити стали передумовою до вивчення особливостей перебігу ГГВ на фоні реактивації EBV-інфекції.

Мета роботи – вивчити біохімічні і деякі імунологічні параметри у хворих на ГГВ, який асоційований з реактивацією EBV-інфекції.

Матеріали і методи

Під спостереженням у відділенні вірусних гепатитів № 2 Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні перебувало 42 хворих на ГГВ віком від 15 до 38 років (18 чоловіків і 24 жінки). У всіх пацієнтів захворювання перебігало в середньотяжкій жовтяничній формі. Гострий вірусний гепатит діагностували на підставі клініко-епідеміологічних даних, біохіміч-

них показників функціонального стану печінки, даних ультразвукового дослідження. Етіологічний діагноз гепатиту В підтверджено виявленням у крові HBsAg, HBeAg, anti-HBcor IgM методом імуноферментного аналізу (ІФА). Маркери вірусних гепатитів А, С і D у крові хворих були негативними.

Усім хворим на ГГВ для діагностики реактивації хронічної EBV-інфекції було проведено серологічне дослідження на наявність у сироватці крові імуноглобулінів (Ig) класу М до капсидного антигену (anti-EBV-VCA IgM) і класу G до ядерного антигену (anti-EBV-NA IgG) вірусу Епштейна-Барр методом ІФА. Вміст у сироватці крові anti-HBe та інтерферону-γ (ІФН-γ) визначали за допомогою ELISA-наборів для кількісного визначення: «Протеїновий контур» і «ВЕКТОР-БЕСТ» (Росія). ІФА проводили з використанням приладу *DigiScan-400* (Австрія). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Усі спеціальні лабораторні дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету.

Всі пацієнти одержували традиційну базисну терапію (дієта 5, мезим-форте, силікс, за необхідності інфузійно-дезінтоксикаційну терапію глюкозо-сольовими розчинами, в період реконвалесценції – гепатопротектори). Хворі були розділені на групи: 1-а – 32 пацієнти на ГГВ без серологічних ознак реактивації EBV-інфекції; 2-а – 10 хворих на ГГВ, які мали серологічні ознаки реактивації EBV-інфекції (anti-EBV-VCA IgM+/anti-EBV-NA IgG+).

Одержані дані обробляли методом варіаційної статистики в програмі *Statistica 6.0 for Windows*.

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті проведених досліджень виявлено, що під час ушпиталення хворих на ГГВ (в період розпалу) у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп основні біохімічні показники і серологічні маркери були схожими ($P > 0,05$). Так, показник загального білірубину склав ($148,5 \pm 10,2$) і ($134, \pm 14,1$) мкмоль/л, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) у цільній сироватці крові ($7,7 \pm 0,3$) і ($7,9 \pm 0,4$) ммоль/(лхгод),

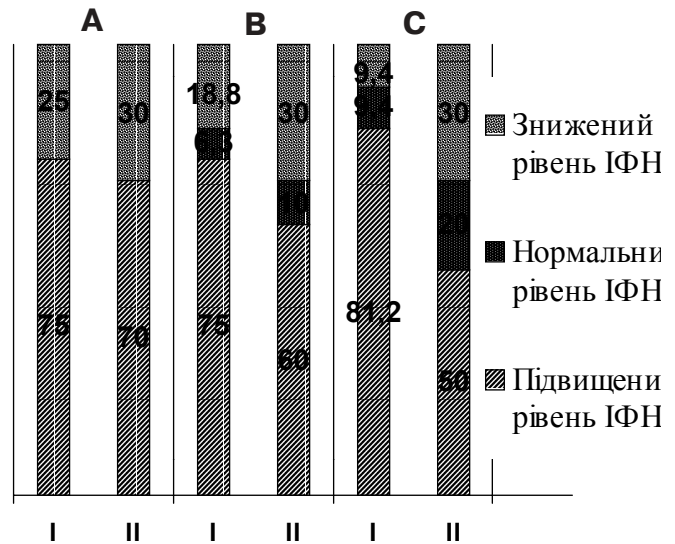
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

активність АлАТ у розведеній 1:10 сироватці крові ($39,8 \pm 2,8$) і ($38,2 \pm 0,3$) ммоль/(лхгод), підвищення тимолової проби у більшості хворих до ($12,6 \pm 1,1$) і ($12,1 \pm 1,3$) од. відповідно. В період розпалу захворювання, на ($7,7 \pm 0,9$)-й день хвороби, у всіх хворих на ГГВ у крові виявляли HBsAg і anti-HBcor IgM, у 24 (75,0 %) пацієнтів 1-ї групи і у 8 (80,0 %) хворих 2-ї групи виявлявся HBeAg.

Вміст ІФН- γ в сироватці крові хворих обох груп під час госпіталізації в середньому не відрізнявся ($P > 0,05$) від показників здорових осіб і склав у пацієнтів 1-ї групи ($100,20 \pm 8,11$) пкг/мл, у хворих 2-ї групи ($97,68 \pm 5,63$) проти ($95,48 \pm 6,93$) пкг/мл у групі контролю. При цьому в зазначений термін обстеження спрямованість зрушень вмісту ІФН- γ у сироватці крові була наступною: у кожного третього вміст ІФН- γ був нижче за показник у здорових осіб ($P < 0,05$) і склав ($58,44 \pm 2,78$) і ($63,02 \pm 3,94$) пкг/мл відповідно у представників 1-ї і 2-ї груп. Дві третини хворих цих груп мали підвищений вміст ІФН- γ у сироватці крові до ($137,38 \pm 6,17$) і ($131,94 \pm 7,11$) пкг/мл відповідно (мал. 1).

Через 2-3 тиж. базисної терапії у хворих на ГГВ аналіз біохімічних параметрів показав зниження, порівняно з показниками в період розпалу ($P < 0,05-0,01$), рівня загального білірубину до ($41,8 \pm 4,2$) і ($39,9 \pm 4,6$) мкмоль/л, активності АлАТ до ($4,0 \pm 0,3$) і ($5,7 \pm 0,4$) ммоль/(лхгод), тимолової проби до ($8,2 \pm 0,9$) і ($8,8 \pm 0,2$) од. При цьому нормалізація показника тимолової проби зареєстрована у 10 (38,0 %) і 3 (30,0 %) хворих 1-ї і 2-ї груп відповідно. Порівняльний аналіз біохімічних показників у хворих на ГГВ показав, що через 2-3 тижні базисної терапії показник цитолізу у хворих 2-ї групи вищий ($P < 0,01$), ніж у пацієнтів 1-ї групи. За даними серологічних досліджень, поява anti-HBe на 3-му тижні лікування відмічена у 7 (21,9 %) пацієнтів 1-ї групи і в 1 (10,0 %) – 2-ї групи. Зміни вмісту ІФН- γ в сироватці крові хворих на ГГВ у зазначений період мали різноспрямований характер. У пацієнтів 1-ї групи підвищений рівень ІФН- γ зберігався у 24 (75,0 %) пацієнтів, нижче показника контролю – у 6 (18,8 %), у межах показника здорових людей – у 2 (6,3 %) пацієнтів. У 2-й групі підвищений рівень ІФН- γ зберігався у 6 (60,0 %) пацієнтів, нижче показника контролю – у 3 (30,0 %), в межах показника здорових – в 1 (10,0 %) (мал. 1).

На 6-7-му тижні лікування у пацієнтів обох груп зареєстрована нормалізація показників вмісту білірубину в сироватці крові і в більшості пацієнтів – показника тимолової проби. При цьому норма-

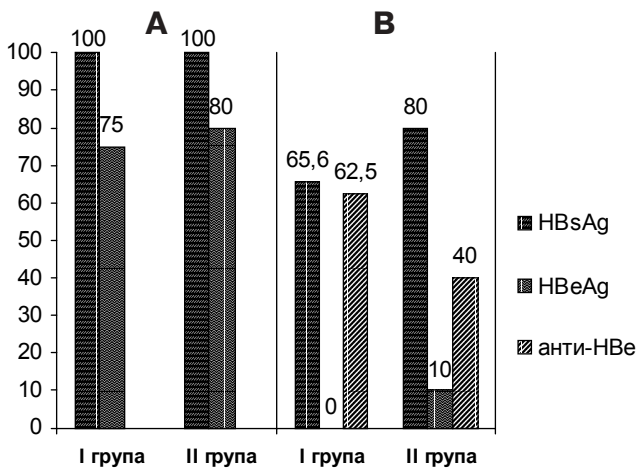


Мал. 1. Вміст ІФН- γ у сироватці крові хворих на ГГВ (А – під час госпіталізації; В – через 2-3 тиж.; С – через 6-7 тиж. лікування).

лізація активності АлАТ у сироватці крові відмічена у 12 (43,8 %) хворих 1-ї групи і у 3 (30,0 %) представників 2-ї групи. Активність цього ферменту у хворих 1-ї групи була нижче ($P < 0,05$), ніж у пацієнтів 2-ї групи, і склала ($1,53 \pm 0,12$) проти ($2,15 \pm 0,18$) ммоль/(лхгод).

Аналіз результатів серологічних досліджень показав, що на 6-7-му тижні лікування HBsAg зберігався у 21 (65,6 %) і 8 (80,0 %) хворих відповідно, HBeAg не виявлявся у хворих 1-ї групи і був знайдений в 1 (10,0 %) хворого 2-ї групи. Сероконверсія з появою anti-HBe зареєстрована у 20 (62,5 %) і 4 (40,0 %) пацієнтів відповідно (мал. 2).

На 6-7-му тижні лікування вміст ІФН- γ у пацієнтів 1-ї групи був вищим, ніж у групі контролю ($P < 0,05$), і становив ($118,99 \pm 6,12$) пкг/мл. При цьому спрямованість зрушень була наступною: у 26 (81,3 %) хворих зареєстровано підвищення до ($132,79 \pm 7,04$) пкг/мл, у 3 (9,4 %) – зниження до ($77,46 \pm 5,71$), а у 3 (9,4 %) осіб цей параметр не відрізнявся від показника здорових осіб. У пацієнтів 2-ї групи вміст ІФН- γ мав тенденцію ($P > 0,05$) до підвищення до ($99,76 \pm 7,23$) пкг/мл. При цьому спрямованість зрушень, порівняно з групою контролю, була наступною: підвищення показника до ($125,14 \pm 5,12$) пкг/мл зареєстроване у 5 (50,0 %) хворих, зниження до ($78,34 \pm 4,98$) пкг/мл у 3 (30,0 %) хворих, у 2 (20,0 %)



Мал. 2. Серологічний профіль хворих на ГГВ у динаміці захворювання (А – під час госпіталізації; В – через 6-7 тиж. лікування).

пацієнтів вміст ІФН- γ не відрізнявся від показника здорових осіб (мал. 1).

Згідно із сучасними даними літератури, спрямованість імунологічних реакцій в гостру фазу НВВ-інфекції визначає подальший перебіг хвороби [7, 8]. Сильна CD4⁺-клітинна відповідь, яка детермінована продукцією відповідних цитокінів, відіграє основну роль в елімінації вірусу [9]. Виявлені в роботі біохімічні та імунологічні зміни в динаміці захворювання у хворих на ГГВ, який асоційований з реактивацією EBV-інфекції, що характеризуються тривалішим періодом синдрому цитолізу, в період реконвалесценції нижчим відсотком сероконверсії HBeAg-anti-HBe, частішим збереженням у крові циркуляції HBsAg, меншим числом пацієнтів з високим рівнем ІФН- γ , свідчать про негативний вплив реактивації EBV-інфекції на перебіг ГГВ. Відомо, що поява сероконверсії HBeAg-anti-HBe на 2-3-му тиж. жовтяниці знаменує різке зниження активності інфекційного процесу [10] і є передвісником одужання [11]. Низький рівень у сироватці крові ІФН- γ у хворих на вірусний гепатит може бути одним з прогностичних критеріїв ризику хронізації [12].

Висновки

1. У хворих на ГГВ, який асоційований з реактивацією EBV-інфекції, виявлено триваліший період синдрому цитолізу, при цьому терміни нормалізації загального білірубину і показника тимолової проби не відрізняються від таких у пацієнтів без реактивації EBV-інфекції.

2. У період реконвалесценції (7-8-й тиждень хвороби) ГГВ, який асоціюється з реактивацією

EBV-інфекції, рідше реєструється сероконверсія HBeAg-anti-HBe, частіше зберігається в крові циркуляція HBsAg, зменшується число пацієнтів з високим рівнем інтерферону- γ .

Література

1. Андрейчин М.А. Нові етіологічні форми інфекційних хвороб // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 1. – С. 59-68.
2. Возіанова Ж.І., Корчинський М.С. Хронічні вірусні гепатити // Журнал практичного лікаря. – 2002. – № 6. – С. 7-14.
3. Думбраву В., Цуркану А. Особенности клинико-пара-клинических показателей при хроническом вирусном гепатите С в ассоциации с герпес-вирусной инфекцией // Гепатология. – 2004. – № 1. – С. 48-49.
4. Дубинська Г.М., Ізюмська О.М., Боднар В.А. та ін. Деякі особливості клінічних проявів хронічних гепатитів, асоційованих з вірусом Епштейна-Барр, в імунокомпетентних осіб // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (26-27.04.2007 р., Донецьк). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2007. – С. 38-40.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – 3-е изд., доп. – Киев: Полиграф плюс, 2006. – 482 с.
6. Рябоконт Ю.Ю. Вміст інтерлейкіну-2 в сироватці крові хворих на гострі вірусні гепатити та його динаміка на фоні терапії імунофаном // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 4. – С. 46-48.
7. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.
8. Milich D.R. Pathobiology of acute and chronic hepatitis B virus infection: an introduction // J. Viral Hepatitis. – 1997. – V. 4. – P. 25-30.
9. Ferrari C., Penna A., Bertolotti A. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection // J. Immunol. – 1990. – V. 145. – P. 3442-3449.
10. Шагинян В.Р., Гураль А.Л., Маричев И.Л. Задачи и возможности лабораторного тестирования при вирусных гепатитах // Лабораторная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 36-39.
11. Парентеральні вірусні гепатити: Навчальний посібник / За ред. Дзюблик І.В.- Київ, 2005. – 168 с.
12. Козько В.Н., Соломенник А.О., Бондарь А.Е. Динаміка α - і γ - інтерферона у больных вирусным гепатитом С // Врачебная практика. – 2002. – № 5. – С. 48-50.

KYNAMICS OF BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AT PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B AGAINST THE BACKGROUND OF EBV-INFECTIEN REACTIVATIEN

M.A. Andreychyn, Yu.Yu. Ryabokon

SUMMARY. As a result of the carried out researches at patients with acute hepatitis B, associated with reactivation of EBV-infection, longer period of cytolysis symptoms was revealed, in the reconvalence

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

period is less often recorded seroconversion HBeAg-anti-HBe, circulation HBsAg is more often kept in

blood, the number of patients with a high level of interferon- γ decreases.

Key words: hepatitis B, EBV-infection.

© Ярош О.О., 2007
УДК 616.988.25-07

О.О. Ярош

СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ДІАГНОСТИКИ ГЕРПЕТИЧНОГО ЕНЦЕФАЛІТУ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

Обстежено 32 хворих на герпетичний енцефаліт. Описані ранні клінічні прояви захворювання, простежена динаміка змін антитільної відповіді та вірусної активності в процесі розвитку герпетичної інфекції, встановлені діагностичні критерії та представлена блок-схема постановки діагнозу герпетичного енцефаліту.

Ключові слова: герпетичний енцефаліт, клінічні прояви, діагностика.

У структурі інфекційних захворювань нервової системи важливе місце займають енцефаліти різної, зокрема герпетичної, етіології, що обумовлено тяжкістю клінічних проявів недуги, неврологічними ускладненнями, невизначеними перспективами і прогнозом [1]. Початкові прояви енцефаліту нерідко маніфестують судомами або психопатологічними розладами, які є важливими вогнищевими неврологічними симптомами. Вони свідчать про іритативні зміни в центральній нервовій системі (ЦНС) з домінуванням процесів збудження в корі головного мозку, порушення корково-стовбурових взаємин чи недостатність ГАМК-ергічних гальмівних систем [2, 3].

Проникаючи у нервові клітини, віруси герпесу в період реплікативної активності масово руйнують нейрони та поширюються на нові ділянки нервової тканини, формуючи некротичні зміни й вогнища деструкції переважно у сірій речовині передніх відділів головного мозку. Дистрофія нервових клітин, супутня гліальна реакція та мікроциркуляторні роз-

лади призводять до утворення рубців, спайок і кіст в нервовій тканині, що є морфологічною основою формування різноманітних епілептичних, психопатологічних і неврологічних симптомокомплексів. За таких обставин результати лікування, перспективи та прогноз хвороби багато в чому залежать від своєчасно встановленого діагнозу, що дозволяє намітити і реалізувати науково обґрунтовані терапевтичні підходи та запобігати тяжким наслідкам. Наявність чутливих і високоспецифічних методів ранньої діагностики герпесвірусної інфекції у різних біологічних середовищах (імуноферментний аналіз – ІФА, полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР) та надійних методів етіотропного лікування (пуринових нуклеозидів, специфічних імуноглобулінів, інтерферонів та їх індукторів) помітно розширили можливості лікування нейроінфекційних уражень ЦНС [4]. Це дозволяє покращити результати лікування, відтак помітно зменшити кількість ускладнень і несприятливих наслідків після завершення запального процесу.

Таким чином, наріжним каменем підвищення ефективності лікування герпес-вірусних енцефалітів є своєчасне встановлення причини захворювання. На порядку денному стоїть розробка та запровадження у клінічну практику діагностичного алгоритму в розпізнаванні нейроінфекційного процесу, який на ранньому етапі свого розвитку нерідко маніфестує епілептичними нападами та психопатологічними розладами. В основі цього явища лежить патоморфоз герпесвірусних нейро-