

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Грижак І.Г., Дикий Б.М., Пюрик В.Ф., Грижак Л.Р., 2005
УДК 616-036.1+616.36+616.98:578.828

І.Г. Грижак, Б.М. Дикий, В.Ф. Пюрик, Л.Р. Грижак

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ

Івано-Франківська медична академія, обласна клінічна інфекційна лікарня

Обстежено 33 ВІЛ-інфікованих пацієнти. Виявлено, що 87,9 % з них мають хронічний вірусний гепатит, переважно гепатит С (30,3 %) та В+С (45,4 %). Активність хронічного гепатиту зростає з поглибленням імунodefіциту, переходом ВІЛ-інфекції в ІІІ і ІV стадію. Гепатит С характеризується вищою реплікативною та цитопатичною активністю, ніж гепатит В+С, має прогресивний перебіг і частіше супроводжується глибокою лімфопенією. Наявність активної герпесвірусної інфекції (цитомегаловірусної, герпесвірусної 1/2 типів і в поєднанні з Епштейна-Барр інфекцією) сприяє поглибленню імунodefіциту та розвитку патології жовчних ходів.

Поліетіологічні ураження печінки є одними з найпоширеніших патологій у ВІЛ-інфікованих осіб. У цих пацієнтів спостерігаються вірусні гепатити з парентеральним, рідше – з фекально-оральним механізмом передачі; ураження герпесвірусної, токсоплазмової, туберкульозної, мікобактерійної та кандидної природи. Нерідко трапляються токсичні гепатити, які пов'язані зі зловживанням психоактивних речовин, алкоголю, застосуванням протитуберкульозної та антиретровірусної терапії тощо [1, 2].

Не вивченими залишаються питання пато-, імуно- та морфогенезу на тлі ВІЛ-інфекції. Не зрозуміло, чи можуть хронічні вірусні гепатити трактуватися як опортуністичні інфекції [3, 4].

Матеріали і методи

Обстежено 33 ВІЛ-інфікованих пацієнти інфекційної лікарні за 2004 рік (чоловіків – 24, жінок – 9). Стан гепатобіліарної системи оцінювали за допомогою УЗД і біохімічних маркерів гепатиту. Для вивчення особливостей перебігу хронічних гепатитів аналізували їх активність (за показниками АлАТ і АсАТ) у різних групах хворих, які формувалися з числа обстежених за принципом когорт (когорти пацієнтів за етіологією гепатиту (В, С, В+С), за клінічною стадією ВІЛ-інфекції (І, ІІ, ІІІ, ІV стадії), за наявністю герпесвірусних інфекцій (цитомегаловірусної (ЦМВ), герпесвірусної 1/2 типів (HSV1/2), активної і латентної, Еп-

штейна-Барр-вірусної (ЕБВ) та поєднання ЦМВ+ЕБВ). У кожній з цих когорт хворих вираховували середній бал активності гепатиту (А) за формулою: $A = (1X + 2Y + 3Z) / n$, де 1 – мінімальна активність гепатиту, 2 – помірна активність, 3 – виражена активність, X, Y, Z – кількість хворих з відповідним балом активності, n – загальна кількість хворих у когорті. Вірусну природу захворювання підтверджували, визначаючи серологічні маркери вірусних гепатитів (HBsAg, анти-HBc(IgG+IgM), анти-HBc-IgM, HBeAg, анти-HCV, анти-HAV IgM). Методом ПЛР встановлювали фазу реплікації вірусу. Герпесвірусні інфекції діагностували шляхом визначення антитіл класів IgM та IgG у реакції твердофазного ІФА. Визначали рівні дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду як показники процесів перекисного окислення ліпідів.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед 33 обстежених виявлено споживачів ін'єкційних наркотиків 31 (чоловіків – 23 і 8 жінок), заражених статевим шляхом було 2.

І клінічну стадію ВІЛ-інфекції діагностовано у 2, ІІ – в 16, ІІІ – у 13, ІV – у 2 хворих (табл. 1). У всіх обстежених виявлено ураження гепатобіліарної системи: гепатомегалію, ущільнення паренхіми та гіперехогенність ультразвукового сигналу печінки, потовщення стінок жовчного міхура. У частини хворих на УЗД візуалізували ущільнення паренхіми підшлункової залози (36,4 %) та була збільшена селезінка (33,3 %). Жовтяниця спостерігалася в 3 (в 1 з гострим ГС і в 2 з хронічним ГС) – 12,1 % з рівнем загального білірубіну 32,2-70,9 мкмоль/л. Активність гепатиту (незалежно від етіології) змінювалася відповідно до стадії ВІЛ-інфекції: у ІІ клінічній стадії переважала мінімальна активність (75,0 %), у ІІІ стадії – помірна активність (53,8 %), у ІV – виражена (50,0 %) і помірна активність (50,0 %). Встановили динаміку середнього балу активності гепатиту залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції: $A_I = 1,5$, $A_{II} = 1,25$, $A_{III} = 1,53$ і $A_{IV} = 2,5$. З причини задовільного імунітету в хворих у І клінічній стадії $A_I > A_{II}$, а наростання

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

A_{III} і A_{IV} пояснюється посиленням патологічних процесів у печінці на тлі поглиблення імунodefіциту й опортуністичних інфекцій.

Шляхом маркерної діагностики встановлено етіологічний спектр і гостроту перебігу уражень печінки: гострий ГС – в 1 хворого (3,0 %), хронічний ГВ – у 3 (9,1 %), хронічний ГС – у 10 (30,3 %), хронічний мікст-гепатит В+С – у 15 (45,5 %), гепатит нез'ясованого походження (ГНП) залишився в 4 пацієнтів (12,1 %).

Цироз печінки діагностовано у 2 пацієнтів (6,1 %) як наслідок ГС (1) і гепатита В+С (1 хворий). Оцінюючи середній бал активності у групах хворих з хронічним гепатитом різної етіології встановлено (табл. 2), що ГС притаманна вища активність ($A_C=1,73$), ніж гепатиту В+С ($A_{B+C}=1,4$) чи ГВ ($A_B=1,33$), і найменший бал активності був у групі з гепатитом нез'ясованого походження ($A_{ГНП}=1,0$).

Хворим на хронічний ГС притаманна клінічно виражена форма з помірною активністю – 54,5 % і рідше – безсимптомна з мінімальною активністю – 36,4 %. Середній бал активності ГС становив $A_C=1,73$. В одній пацієнтки розвинувся цироз печінки, ниркова недостатність, сепсис з летальним вислідом впродовж поточного року. У всіх пацієнтів вірусний процес перебував у фазі реплі-

кації (РНК HCV+). Загальна кількість лімфоцитів, яка відображає ступінь імуносупресії [5] в цій групі хворих, становила $1349,4 \pm 82,0$ в 1 мкл крові.

Мікст-гепатит В+С (табл. 2) у 60,0 % характеризувався мінімальною, а в 40,0 % – помірною активністю. Вірусемія виявлена не в усіх пацієнтів з цієї групи: у 8 – ДНК HBV+ і РНК HCV+ (53,3 %), у 2 – тільки РНК HCV (13,3 %). У 5 хворих (33,3 %) процес був на стадії інтеграції. Хоча в 1 пацієнтки розвинулися ознаки цирозу печінки, але летальних вислідів за поточний рік не було. У пацієнтів з мікст-гепатитом В+С, на відміну від тих, що мали тільки ГС, середня кількість лімфоцитів в 1 мкл крові була вищою ($1591,2 \pm 104,0$, $P < 0,05$). Процеси перекисного окислення ліпідів (за рівнем малонового діальдегіду) у них відбувалися менш активно, ніж у хворих на ГС, в 1,2 разу – ($3,89 \pm 0,03$) проти ($4,66 \pm 0,03$) нмоль/мл, $P < 0,05$.

У 23 пацієнтів (69,7 %) виявлено супутню хронічну герпесвірусну інфекцію: ЦМВ-інфекція – у 10 (у 6 – активна і в 4 – латентна, у 5 – поєднана з латентною ЕБВ-інфекцією), простий герпес 1/2 типів – у 7 (у 5 в активній формі). Серед інших опортуністичних недуг спостерігався легеневий туберкульоз – у 8 (24,2 %), бактерійні пневмонії – у 7 (21,2 %), кандидоз – у 14 (42,4 %). У хворих із супутньою ЦМВ-інфек-

Таблиця 1

Кількість хворих з ураженням печінки при ВІЛ-інфекції

Ураження печінки	Клінічна стадія ВІЛ-інфекції				Всього хворих з гепатитом
	I	II	III	IV	
Гострий гепатит С	-	1	-	-	1
Хронічний гепатит В	-	1	2	-	3
Хронічний гепатит С	1	6	2	1	10
Хронічний гепатит В+С	1	6	7	1	15
Хронічний ГНП	-	2	2	-	4
Цироз печінки	-	1	-	1	2
Всього ВІЛ-інфікованих	2	16	13	2	33

Таблиця 2

Розподіл хворих на ВІЛ-інфекцію за ступенем активності гепатиту та фазою вірусної реплікації

Ступінь активності	Кількість хворих з хронічним гепатитом			
	В, n=3	С, n=11	В+С, n=15	ГНП, n=4
Мінімальний	2	4	9	4
Помірний	1	6	6	-
Виражений	-	1	-	-
Середній бал активності (А)	1,33	1,73	1,4	1,0
ДНК HBV	2	-	-	-
РНК HCV	-	-	2	-
(ДНК HBV+ РНК HCV)	-	8	7	-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цією середній бал активності хронічних гепатитів (незалежно від етіології) становив 1,5 (при активній ЦМВ – 1,8, при латентній – 1,0). Якщо у хворого було поєднання ЦМВ і ЕБВ, середній бал активності гепатиту становив 1,8. У хворих із супутньою HSV1/2-інфекцією активність хронічного гепатиту (незалежно від етіології) становила 1,38 балу (з активним герпесом – 1,8, з латентним – 1,33). Отже, активність процесів цитолізу при хронічному гепатиті є вищою у хворих із супутніми ЦМВ-, HSV1/2-інфекцією в активній фазі, а також у разі поєднання ЦМВ і ЕБВ-інфекції, навіть без ознак їх активності. Виявлений кореляційний зв'язок між наявністю ЦМВ-, HSV1/2-інфекцій та гіпотонії жовчного міхура, позапечінкових і внутрішньопечінкових жовчовивідних шляхів, що свідчить про тропність і патологічний вплив герпесвірусів на епітелій жовчовивідних протоків на тлі ВІЛ-інфекції.

Висновки

1. У 87,9 % ВІЛ-інфікованих діагностовано хронічні вірусні гепатити, переважно С і В+С (у 75,7 % пацієнтів).
2. Активність хронічних гепатитів наростає паралельно до глибини імунodefіциту і клінічної стадії ВІЛ-інфекції.
3. Хронічний гепатит С є опортуністичною інфекцією, має виражений цитопатичний ефект, прогресуючий перебіг, часто призводить до цирозу печінки і супроводжується глибшим імунodefіцитом, ніж гепатит В+С.
4. Мікст-гепатит В+С перебігає сприятливіше, з меншою активністю, ніж гепатит С, відносно рідше прогресує в цироз печінки, що можна пояснити інтерференцією вірусів і взаємним гальмуванням їх реплікації.
5. Супутні активні цитомегаловірусна інфекція і герпесвірусна інфекція 1/2 типів, а також у поєднанні з Епштейна-Барр-вірусною інфекцією сприяють поглибленню імунodefіциту та розвитку патології жовчовивідних шляхів.

Література

1. Шахгильдян В.И., Кравченко А.В., Пархоменко Ю.Г. и др. Поражение печени при вторичных заболеваниях у больных с ВИЧ-инфекцией // Терапевт. архив. – 2002. – Т. 74, № 11. – С. 40-43.
2. Запорожан В.М., Аряев М.Л. ВІЛ-інфекція і СНІД. – 2-е видання, перероблене і доп. – Київ: Здоров'я, 2004. – 534 с.
3. Кириченко П.Д., Кирилюк Т.О. Імунна відповідь у хворих на ВІЛ/НСV-коінфекцію // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 1. – С. 9-13.
4. Diepolder H.M., Zachoval R., Hoffmann R.M. et al. The role of hepatitis C virus specific CD4+ T lymphocytes in acute and chronic hepatitis C // J. M. Med. – 1996. – V. 74. – P. 583-588.
5. Диагностика вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных // Генодиагностика инфекционных болезней: 5-я Всерос. науч.-практ. конф. (19-21.10.2004 г.). – М., 2004. – Т. 1. – С. 256-258.

THE PECULIARITIES OF LIVER DAMAGES IN HIV-INFECTED PATIENTS

I.H. Hryzhak, B.M. Dykyj, V.F. Pyuryk, L.R. Hryzhak
SUMMARY. 33 HIV-infected patients were examined. 87,88 % of them have chronic virus hepatitis; mainly hepatitis C (30,3 %) and B+C (45,4 %). The activity of chronic hepatitis increases with the intensifying of the immunodeficiency when HIV-infection passes into the III and IV stage. Chronic hepatitis C is accompanied by the higher replicative and cytopathic intensity than hepatitis B+C and more frequently is progressed into hepatic cirrhosis. The active herpes virus infection (cytomegalovirus, herpesvirus of 1/2 types and combined with the Epstein-Barr infection) increases the stage of immunodeficiency and development of the biliary passage pathology.