© Рандюк Ю.О., 2004
УДК 616.36-002-055.2:618.1]:616-099

Ю.О. Рандюк

ЕНДОТОКСЕМІЯЯККРИТЕРІЙРОЗВИТКУАКУШЕРСЬКИХІ ПЕРИНАТАЛЬНИХУСКЛАДНЕНЬУЖІНОК ІЗБЕЗСИМПТОМНОЮHBV-ІНФЕКЦІЄЮ

Буковинська державна медична академія

Формування та розвиток ендотоксемії у вагітних із безсимптомним перебігом HBV-інфекції залежать від тривалості патологічного процесу й проявляються підвищенням вмісту молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові при її хронічному перебігу. Рівень МСМ у сироватці крові у первинно інфікованих HBV вагітних і здорових вагітних істотно не відрізняється.

За наявності маркерів реплікативної активності HBV відзначається вищий вміст МСМ, ніж за їх відсутності.

HBV-інфекція залишається однією з найвагоміших проблем сучасної медицини. Зміна структури шляхів і факторів інфікування HBV, покращення діагностичних можливостей лікувальних закладів привели до того, що лікарі все частіше стикаються з латентними формами цієї хвороби. Співвідношення між клінічними і субклінічними формами гепатиту В складає 1:6-1:20. Переважно це хронічний процес, однак є дані й про високу частоту (1:2-1:10 порівняно з жовтяничними формами) виникнення безсимптомних варіантів гострого гепатиту В [1]. Зважаючи на те, що первинне інфікування HBV більш як у 70 % випадків відбувається у репродуктивному віці – 15-29 років [2], вагітні становлять групу ризику стосовно розвитку у них як гострих, так і хронічних форм HBV-інфекції.

Клінічно латентні форми HBV-інфекції досить часто діагностуються вперше під час вагітності. Їх виявлення базується, в основному, на визначенні HBsAg та біохімічних дослідженнях крові. Проте функціональний стан печінки у вагітних слід оцінювати з обережністю, оскільки незначне підвищення активності сироваткових амінотрансфераз, гіпоальбумінемія та гіпергаммаглобулінемія можуть виникати під дією факторів, що зумовлені вагітністю [3]. З іншого боку, визначення антигенів HBV та антитіл до них указує на реплікативну активність вірусу, але не завжди дозволяє встановити тривалість патологічного процесу.

У зв'язку з цим, нашу увагу привернули дані щодо розвитку ендотоксикозу при різних захворюваннях. Доведено, що інфекційні чинники при цьому відіграють надзвичайно важливу роль детонатора та акселератора ендотоксикозу на всіх етапах його формування [4]. Універсальними маркерами рівня ендогенної інтоксикації різного генезу вважаються МСМ [5]. В літературі є дані про підвищення вмісту МСМ у сироватці крові хворих на гострий та хронічний ГВ. Причому, у хворих з хронічним перебігом HBV-інфекції встановлено значно вищі показники рівня ендотоксемії порівняно з хворими, які мали гострий перебіг хвороби [5, 6]. Поряд з цим залишається недостатньо вивченим питання розвитку ендотоксемії в осіб з латентним перебігом гострої та хронічної HBV-інфекції, доцільності використання тестів з визначення МСМ для їх диференційної діагностики.

Мета роботи – дослідити рівень ендотоксемії у вагітних з безсимптомним перебігом HBV-інфекції залежно від тривалості інфекційного процесу та реплікативної активності HBV, вивчити можливість застосування тестів з визначення МСМ для диференційної діагностики клінічно латентних форм HBV-інфекції та прогнозування ускладнень перебігу вагітності й пологів.

Матеріали і методи

За період 2001-2003 рр. під спостереженням було 62 вагітних з безсимптомним перебігом HBV-інфекції. Діагноз верифікували на основі епідеміологічних і серологічних даних. У 30 пацієнток (1-а група) діагностовано хронічну HBV-інфекцію за відсутності реплікативної активності збудника (HBsAg виявлявся впродовж 6 міс. і більше, були наявні анти-HBc IgG, а в частині випадків – анти-HBe IgG). В 11 пацієнток з хронічним перебігом HBV-інфекції виявлялися маркери активної реплікації збудника (анти-HBc IgM, в частині випадків HBeAg) (2-а група). У 3-ю групу входила 21

вагітна, тривалість HBs-антигенемії у яких не перевищувала 6 міс. Відбір пацієнток для 3-ої групи відбувався наступним чином: жінкам, у яких HBsAg виявлявся вперше, з інтервалом 1-3-6 міс. проводили повторне його визначення, окрім цього визначали інші антигени HBV та антитіла до них (HBeAg, анти-HBc IgM, анти-HBc, анти-HBe та анти-HBs). У цю групу включали лише тих вагітних, в динаміці спостереження за якими впродовж 1-3-6 міс. відбувалася елімінація HBsAg та з'являлися анти-HBs. Тобто діагноз встановлювали ретроспективно, проте клініко-біохімічне спостереження за інфікованими проводилося впродовж усієї вагітності.

Контрольну групу становили вагітні (n=30) без будь-яких інфекційних чи хронічних захворювань.

У всіх випадках концентрацію МСМ визначали скринінговим методом [7]. Рівень МСМ виражали в одиницях, кількісно рівних показникам екстинкції.

Результати дослідження та їх обговорення

Вміст МСМ у сироватці крові вагітних контрольної групи становив (0,225±0,120) од. За даними літератури, концентрація МСМ у сироватці крові здорових осіб при довжині хвилі 254 нм не повинна перевищувати 0,240 од. [8]. У 26,7 % пацієнток контрольної групи цей показник був вищим і розглядався нами як ендотоксемія у здорових, спричинена іншими, не встановленими або прихованими, чинниками.

Серед вагітних з тривалістю HBs-антигенемії до 6 міс. ендотоксемія спостерігалась у 38,1 % осіб, однак концентрація МСМ у них статистично не відрізнялася від аналогічного показника контрольної групи і становила (0,230±0,017) од. (табл. 1).

У вагітних з хронічною HBV-інфекцією чітко простежувалась залежність частоти виявлення ендотоксемії та її інтенсивності від реплікативної активності HBV. У пацієнток, в яких виявлялися маркери реплікативної активності HBV, ендотоксемія мала місце у всіх випадках, концентрація МСМ у сироватці крові цих вагітних становила (0,310±0,011) од. У вагітних, в яких маркери реплікативної активності HBV не виявлялися, явища ендотоксемії спостерігалися в 66,7 % випадків, а концентрація МСМ становила (0,263±0,012) од.

Поряд з цим, заслуговують уваги дані щодо залежності частоти виявлення ендотоксемії та її інтенсивності від клініко-біохімічних показників загострення хвороби, зокрема інтоксикаційного та цитолітичного синдромів. Як відомо, основною клінічною ознакою ендотоксикозу є інтоксикаційний синдром, який у хворих на хронічний ГВ перебігає без лихоманки та болю голови і, як пра-

Таблиця 1

Показники рівня ендотоксемії та частота виникнення ускладнень перебігу вагітності й пологів у жінок з різними формами HBV-інфекції

Критерій	Здорові вагітні (n=30)	Первинно інфіковані HBV (n=21)	Хронічна HBV-інфекція, інтегративна форма (n=30)	Хронічна HBV-інфекція, реплікативна форма (n=11)
Частота виявлення ендотоксемії, %	26,7	38,1	66,7	100,0
Концентрація МСМ, од.	0,225 ± 0,120	0,230 ± 0,017	0,263 ± 0,012*,**	0,310 ± 0,011*,**
Гестоз, %	-	19,1 ± 8,6	26,7 ± 8,1*	63,6 ± 14,5*,**
Загроза викидня, %	-	9,5 ± 6,4	33,3 ± 8,6*,**	54,5 ± 15,0*,**
Загроза передчасних пологів, %	-	4,8 ± 4,7	16,7 ± 6,8*	36,4 ± 14,5*,**
Внутрішньоутробна гіпоксія плода, %	-	19,1 ± 8,6	43,3 ± 9,0*	63,6 ± 14,5*,**
Раннє відходження навколоплідних вод, %	-	14,3 ± 7,6	16,7 ± 6,8*	27,3 ± 13,4*
Слабкість пологової діяльності, %	-	9,5 ± 6,4	16,7 ± 6,8*	54,5 ± 15,0**
Передчасні пологи, %	-	0	3,3 ± 3,3	18,2 ± 11,6
Хронічна фето-плацентарна недостатність (компенсована), %	-	47,6 ± 10,9*	6,7 ± 4,6**	0
Хронічна фето-плацентарна недостатність (суб- і декомпенсована), %	-	0	43,3 ± 9,0*,**	81,8 ± 11,6*,**

Примітки: * – суттєва різниця порівняно зі здоровими вагітними; ** – порівняно з первинно інфікованими HBV вагітними.

вило, залишається непоміченим. Не були винятком і наші дослідження: у більшості пацієнток хронічна HBV-інфекція перебігала без будь-яких клінічних проявів. Проте, у частини жінок, в яких концентрація МСМ була найвищою, при детальному обстеженні все-таки виявлялася певна клінічна симптоматика (помірна слабкість, швидка втомлюваність тощо). Ця симптоматика була присутня в обстежуваних і до вагітності, але, не маючи достатньої виразності, ігнорувалася ними чи пов'язувалася з іншими чинниками.

Цитолітичний синдром також не був клінічно маніфестним, його наявність та виразність визначали за результатами біохімічного дослідження крові. У частини пацієнток спостерігалось помірне підвищення активності сироваткових амінотрансфераз (до трьох норм), в окремих випадках – рівня загального білірубіну (не більше як у 1,5 разу щодо верхньої межі норми). Незважаючи на те, що активність цитолітичного синдрому була мінімальною чи слабовираженою, виявлявся сильний прямий кореляційний зв'язок (r=0,78) між рівнем АлАТ та концентрацією МСМ.

Аналіз акушерських даних, а також результати гістоморфологічних досліджень плацент породіль показали, що ускладнення перебігу вагітності та пологів, патоморфологічні зміни в плацентах виникали у вагітних кожної групи. Проте частота виникнення цих ускладнень і глибина структурних змін у плацентах у різних групах були неоднаковими і явно асоціювали з рівнем ендотоксемії.

Як видно з таблиці, найбільша частота ускладнень перебігу вагітності і пологів та декомпенсовані форми структурних змін у плаценті спостерігалися в жінок з хронічною HBV-інфекцією, особливо реплікативною її формою, що відповідало найвищим показникам концентрації МСМ у сироватці крові. Значно рідше ці ускладнення виникали у первинно інфікованих HBV вагітних, у яких концентрація МСМ у сироватці крові була найнижчою і статистично достовірно не відрізнялась від показників контрольної групи. Патоморфологічні зміни, що виникали у плацентах цих жінок, були компенсованими, а їх частота незначно перевищувала популяційний рівень для Буковини.

За даними літератури [9], у 60 % осіб з хронічною безсимптомною персистенцією HBsAg, поряд з імунологічними та біохімічними, виявляють морфологічні ознаки гепатиту. За іншими даними [10], у більшості осіб із безсимптомною HBs-антигенемією, що триває 15 років і більше, наявні морфологічні зміни у печінці. У свою чергу, деякі автори [11] вказують, що у 15-40 % таких пацієнтів у майбутньому виникають тяжкі порушення функцій печінки. На підставі вище зазначеного можна припустити, що підвищення вмісту МСМ у сироватці крові вагітних з хронічною безсимптомною HBV-інфекцією зумовлено порушенням детоксикаційної функції печінки.

Висновки

1. Формування та розвиток ендотоксемії у вагітних із безсимптомним перебігом HBV-інфекції залежить від тривалості патологічного процесу, що проявляється підвищенням вмісту МСМ у сироватці крові при хронічному перебігу і відсутністю достовірної різниці між вмістом МСМ у сироватці крові здорових і первинно інфікованих HBV вагітних.

2. У вагітних з хронічним безсимптомним перебігом HBV-інфекції існує залежність між вмістом МСМ та реплікативною активністю HBV: за наявності маркерів реплікативної активності HBV відзначається вищий вміст МСМ у сироватці крові, ніж за їх відсутності.

3. Визначення вмісту МСМ у сироватці крові вагітних, у яких уперше виявлено HBsAg, доцільно використати для диференційної діагностики гострих і хронічних форм HBV-інфекції, що мають безсимптомний перебіг.

4. Підвищений вміст МСМ у сироватці крові вагітних з HBV-інфекцією є біохімічною ознакою можливого розвитку ускладнень перебігу вагітності та пологів і може бути використаний з метою їх прогнозування.

Література

1. Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеєва Т.А. та ін. Епідеміологічна характеристика гепатиту В в Україні і шляхи підвищення ефективності його профілактики // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 2. – С. 35-42.

2. Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеєва Т.А. та ін. Епідеміологічна характеристика гепатиту В в Україні і шляхи підвищення ефективності його профілактики // Керовані інфекції: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (14-15.05.2003, Івано-Франківськ). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 64-65.

3. Беседін В.М., Герасун Б.А., Шевченко Л.Ю. Жовтяниці у вагітних. – Львів: ЛДМУ, 1999. – 239 с.

4. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: Методичні рекомендації / Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В., Ничик А.З., Ничик Н.А. – Київ, 1998. – 31 с.

5. Нагоев Б.С., Габрилович М.И., Кимова И.А. Молекулы средней массы плазмы при вирусных гепатитах // Терапевт. архив. – 1998. – Т. 70, № 11. – С. 26-27.

6. Созинов А.С. Системная эндотоксемия при хронических вирусных гепатитах // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 2. – С. 183-185.

7. Власова Л.И., Куликова Н.Н., Смекуна Ф.А. Определение уровня среднемолекулярных пептидов у беременных с гестозом // Вопр. охр. мат. дет. – 1990. – № 10. – С. 19-21.

8. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лабор. дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140.

9. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – С-Пб: Теза, 1998. – 332 с.

10. Сологуб Т.В., Соколов С.В., Скорина А.Д. и др. Длительное проспективное наблюдение за носителями вируса гепатита В с использованием клинико-лабораторных и морфологических исследований // Терапевт. архив. – 2001. – № 11. – С. 23-25.

11. Лок А.С.Ф., МакМахон Б.Дж.. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 164-193.

ENKкTкXEMIA AS A CRITERIкN кF KEVELкPMENT кF кBSTETRIC ANK PERINATAL CкMPLICATIкNS IN WкMEN WITH SYMPTкM-FREE HBV-INFECTIкN

Yu.O. Randyuk

SUMMARY. The formation and development of endotoxemia in pregnant women with symptom-free HBV-infection is associated with duration of pathologic process. This is manifested by the increase of the medium-sized molecules in blood serum of patients with chronic course of HBV-infection, and the absence of reliable difference between the content of the medium-sized molecules in blood serum of healthy people and infected with HBV for the first time pregnant women. Higher content of the medium-sized molecules in the presence of markers of replicative activity of HBV than in their absence is observed.

© Андрейчин М.А., Рябоконь О.В., 2004
УДК 616.36-002-036.12:612.017.1]-02:574.24

М.А. Андрейчин, О.В. Рябоконь

ВПЛИВШКІДЛИВИХФАКТОРІВВИРОБНИЧОГОІ НЕВИРОБНИЧОГОХАРАКТЕРУНАСУБПОПУЛЯЦІЙНИЙ СКЛАДЛІМФОЦИТІВКРОВІТАВМІСТЦИТОКІНІВ УХВОРИХНАХРОНІЧНИЙГЕПАТИТС

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського,
Запорізький державний медичний університет

У результаті проведених досліджень виявлено, що у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) додаткові шкідливі фактори негативно впливають на субпопуляційний склад лімфоцитів і вміст цитокінів. У хворих на ХГС, що працюють на підприємствах із шкідливими умовами праці або часто вживають алкоголь, встановлена значніша імунодепресія Т-клітинної ланки імунітету при активації гуморальної порівняно з хворими на ХГС без впливу цих факторів.

HCV-інфекція є однією з причин формування хронічного гепатиту [1]. Відповідно до сучасних уявлень результат хвороби залежить як від факторів вірусу, так і від стану внутрішнього середовища макроорганізму («факторів хазяїна»). Генетична схильність при багатьох хворобах виходить зараз на одне з перших місць [2]. Залежно від генотипу HLA, антигени якого беруть участь у всіх фазах імунної відповіді та контролюють її інтенсивність, сприйнятливість до HCV і результати хвороби можуть бути різними. Подібний взаємозв'язок між антигенами HLA та імунною відповіддю виявлений у хворих на HCV-інфекцію [3-7]. Під впливом умов довкілля можливе ослаблення