

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
“ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

РЯБОКОНЬ Юрій Юрійович

УДК 616.36-002+616.9:578.825.11]-07-08

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ ГЕПАТИТІВ
В І С В ПОЄДНАННІ З ЕВУ-ІНФЕКЦІЄЮ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ, 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України, заслужений діяч науки і техніки України **АНДРЕЙЧИН Михайло Антонович**, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Дубинська Галина Михайлівна**, ВДНЗ “Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією.

доктор медичних наук, професор **Кузнєцов Сергій Володимирович**, Харківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб.

Захист відбудеться “29” січня 2009 р. о 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” (01015, м. Київ, вул. Мазепи, 23).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” (03038, м. Київ, вул. Амосова, 5).

Автореферат розісланий “23” грудня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук

О.Л. Панасюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми.

Проблема вірусних гепатитів з парентеральним механізмом зараження визначається високим рівнем захворюваності, тяжкістю перебігу й ризиком хронізації з подальшим розвитком цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми (Громашевська Л. Л., 2001; Андрейчин М.А., 2001; Возіанова Ж. І. і співавт., 2002). Згідно з матеріалами ВООЗ, щорічно первинно заражаються вірусом гепатиту В (HBV) більше 50 млн людей. У 5-10 % гострий гепатит В (ГГВ) трансформується в хронічний, переважно необоротний (Kane M., 1995; Vail B. A., 1997). Вірусом гепатиту С (HCV) у світі інфіковано більше 1 млрд людей. За даними різних авторів, у 70-90 % HCV-інфікованих розвивається хронічна форма гепатиту (Vano N. et al., 1993; Возіанова Ж. И., 1997; Малий В. П., 2005; Гураль А.Л. и соавт., 2005). Україна за результатами серо-епідеміологічних досліджень відноситься до регіонів з високим рівнем інфікування вірусом гепатиту С (ГС) (Гураль А.Л. и соавт., 2005). За прогнозами фахівців, через 10 років HCV-інфекція буде становити величезну медичну та економічну проблему (Wong J. B. et al., 2000).

Відповідно до сучасних даних, важливе значення в патогенезі гепатитів В і С має стан клітинної ланки імунітету, що відіграє провідну роль у кліренсі вірусу й інфікованих вірусом клітин. Для розвитку адаптивної імунної відповіді необхідна достатня кількість біологічно активних речовин – цитокінів, які регулюють характер, глибину й тривалість імунної реакції організму на антиген (Возіанов А.Ф. и соавт. 1998; Ройт А. и соавт., 2000; Дранник Г.Н., 2006). Відомо, що будь-який адаптивний або патологічний процес перебігає на фоні утворення активних форм кисню (Рябов А.Г. и соавт., 2002). В умовах окисного стресу й неконтрольованої реакції активних форм кисню переважають процеси нерегульованої модифікації білків, що в остаточному підсумку приводить до втрати їхньої біологічної активності, при цьому окисно модифіковані білки генерують нові антигени й негативно впливають на імунну відповідь (Wuttge D. M. et al., 1999). Серед невирішених питань залишається комплексне вивчення показників імунного статусу та оксидативного стресу у хворих на гепатити В і С в динаміці захворювання й вплив на ці важливі ланки патогенезу терапії сучасними препаратами, що володіють дезінтоксикаційними, антиоксидантними й імуномодуляційними властивостями.

Останніми роками в літературі з'являються поодинокі роботи, в яких обговорюється вплив реактивації герпесвірусних інфекцій на перебіг вірусних гепатитів (Думбрава В. и соавт., 2004; Дубинська Г.М. і співавт., 2007). За даними Думбрави В. і співавт. (2004) ГС поєднується з герпесвірусною інфекцією в 10,5-35,3 % випадків. Однак немає повідомлень про вплив реплікації вірусу Епштейна-Барр (EBV) і зв'язаним з ним інфекційного процесу на клінічний перебіг та патогенез гепатитів В і С. Відомо, що більшість дорослого населення інфікована EBV, який повністю ніколи не усувається з організму й персистує у В-лімфоцитах і епітеліальних клітинах носоглотки. При зниженні, з тих або інших причин, функціональної активності клітинної ланки імунітету настає

реактивація EBV-інфекції (Дранник Г.Н., 2006). В період реплікації EBV продукує білки з властивостями цитокінів і цитокінових рецепторів, які здатні модулювати імунну відповідь (Cohen J. I., 1997).

Таким чином, актуальність обраної теми визначається високим рівнем захворюваності на гепатити В і С, ризиком хронізації, нез'ясованістю клініко-патогенетичних аспектів гепатитів В і С, які перебігають на тлі реактивації EBV-інфекції, необхідністю удосконалення їх лікування сучасними медикаментозними препаратами, що володіють дезінтоксикаційними, антиоксидантними й імуномодуляційними властивостями.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету “Оптимізація комплексного патогенетичного лікування хворих на гепатити В і С”, 2005-2010 р.р. (№ 0106U008121). Здобувач є співвиконавцем цієї роботи.

Ціль дослідження.

Виявити клініко-патогенетичні особливості жовтяничних форм гепатитів В і С із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції завдяки визначенню ролі імунних змін й окисної модифікації білків сироватки крові та на основі отриманих даних запропонувати оптимізацію патогенетичного лікування.

Завдання дослідження:

1. Дослідити клініко-біохімічні параметри, зміни імунологічних показників – інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), інтерферону- γ (ІФН- γ), сероконверсію HBeAg – anti-HBe та окисну модифікацію білків (ОМБ) сироватки крові у хворих на ГГВ за наявності серологічних ознак реактивації EBV-інфекції.

2. Проаналізувати клініко-біохімічні зміни, порушення вмісту цитокінів ІЛ-2 та ІФН- γ і показників ОМБ сироватки крові у хворих на ГС у зв'язку зі серологічними проявами реактивації EBV-інфекції.

3. Дослідити вплив імунорегуляторного пептиду імунофану на зміни клінічних, біохімічних, імунологічних показників, параметрів ОМБ сироватки крові у хворих на ГС.

4. Проаналізувати вплив імунорегуляторного пептиду імунофану на зміни клінічних, біохімічних, імунологічних показників, параметрів ОМБ сироватки крові у хворих на ГГВ.

5. Оцінити ефективність додаткового призначення імунофану у хворих на ГГВ із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції.

Об'єкт дослідження – ГГВ і ГС.

Предмет дослідження – клініко-патогенетичні особливості перебігу ГГВ і ГС, асоційованих із реактивацією EBV-інфекції за серологічних ознак, зміни імунних показників і ОМБ сироватки крові в динаміці базисного лікування та додаткового призначення імунорегуляторного пептиду

імунофану.

Методи дослідження. Проведено клінічні, біохімічні, серологічні, ультразвукове дослідження (УЗД) органів гепатобіліарної системи. Продукти ОМБ сироватки крові із визначенням альдегідфенілгідрозонів (АФГ) і кетондінітрофенілгідрозонів (КФГ) досліджували методом Halliwell B., 1999. Вміст ІЛ-2, ІФН- γ , anti-НВе, імуноглобулінів класу М до капсидного антигену (anti-EBV-VCA IgM) і імуноглобулінів класу G до ядерного антигену (anti-EBV-NA IgG) EBV в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням мікропланшетного фотометра DigiScan-400 (Австрія).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше проведено комплексне вивчення показників імунного статусу та оксидативного стресу у хворих на жовтяничні форми ГГВ і ГС, асоційованих із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції.

Встановлено, що у хворих на ГГВ із серологічними маркерами реактивації EBV-інфекції триваліший період синдрому цитолізу, в реконвалесценції рідше реєструється сероконверсія НВеAg – anti-НВе, частіше зберігається НВsAg-емія, рідше виявляється високий рівень ІФН- γ , вищими залишаються показники індукованої ОМБ сироватки крові, на відміну від пацієнтів без серологічних ознак реактивації цієї інфекції.

Жовтянична форма ГС, яка асоційована із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції, характеризується тривалішим періодом цитолізу печінкових клітин, найвищою активністю сироваткової АлАТ та показниками АФГ і КФГ індукованої ОМБ сироватки крові при виписці зі стаціонару після базисного лікування.

На основі аналізу ефективності різних схем лікування та вивчення динаміки показників імунного статусу та оксидативного стресу вперше обґрунтована доцільність застосування імунорегуляторного пептиду четвертого покоління (імунофану) в патогенетичній терапії ГГВ, асоційованого із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані дані про клініко-патогенетичні особливості жовтяничної форми ГГВ і ГС, асоційованих із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції, можуть бути використані практичними лікарями для прогнозування перебігу цих гепатитів.

Включення в комплекс обстеження хворих на жовтяничну форму ГГВ і ГС серологічних показників реактивації EBV-інфекції, вмісту цитокінів ІФН- γ , ІЛ-2, показників ОМБ сироватки крові дає змогу прогнозувати тривалість перебігу хвороби та визначити необхідність проведення імунокорекції.

Обґрунтовано доцільність додаткового застосування у хворих на ГГВ і ГС імунорегуляторного пептиду четвертого покоління імунофану (деклараційний патент на корисну модель № 15778, 17.07.2006.) для поліпшення показників цитокінового статусу, зменшення оксидативного стресу й

підвищення ефективності патогенетичного лікування, насамперед хворих на ГГВ із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції.

Впровадження в практику результатів дослідження.

Результати досліджень впроваджені в практику відділень вірусних гепатитів № 2 і № 6 Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні, Дніпропетровської міської клінічної лікарні № 21, міської лікарні м. Сімферополя № 7, Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги, Полтавської обласної клінічної інфекційної лікарні, Обласної клінічної лікарні м. Чернівці, Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні, Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова.

Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, Дніпропетровської державної медичної академії, Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Української медичної стоматологічної академії, Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського державного медичного університету, Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача.

Дисертація є науковою працею здобувача. Внесок автора в її виконання полягає у проведенні патентно-інформаційного пошуку та аналізу літературних джерел, виборі напрямку, обсягу й методів дослідження, формулюванні цілі і завдань роботи, визначенні контингенту досліджуваних груп хворих на вірусні гепатити. Основним є внесок автора в проведення клінічних і лабораторних досліджень лікування хворих. Серологічні та вірусологічні дослідження проведені в лабораторії обласної інфекційної клінічної лікарні міста Запоріжжя (завідувач – к.б.н. Гінзбург Р.М.). Спеціальні лабораторні дослідження освоєні автором особисто і виконувалися в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету (завідувач – проф., д.мед.н. Абрамов А.В.). Автором сформована база даних, проведена статистична обробка цифрових даних, узагальнені результати досліджень, оформлена дисертація. У наукових розробках, які представлені в статтях, опублікованих разом зі співавторами, внесок здобувача є основним і полягає в проведенні літературного пошуку, клінічних й лабораторних досліджень, статистичної обробки, аналізу отриманих даних і формулюванні висновків.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційного дослідження викладені і обговорені на VII з'їзді інфекціоністів України “Інфекційні хвороби – загальномедична проблема” (Миргород, 2006), на науково-практичних конференціях “Інфекційні хвороби на межі тисячоліть” (Чернівці, 2005), “Актуальні питання медицини і фармації - 2006” (Запоріжжя, 2006), на 46-й обласній науково-практичній конференції з напрямів впровадження досягнень науки в практику державного санітарно-

епідеміологічного нагляду та удосконалення санітарно-епідеміологічної служби (Запоріжжя, 2006), на науково-практичних конференціях “Хвороби печінки в практиці інфекціоніста” (Донецьк, 2007), “Інфекції в практиці клініциста. Антибактеріальна та антивірусна терапія на догоспітальному та госпітальному етапах” (Харків, 2008), “Досягнення і проблеми клінічної інфектології” (Тернопіль, 2008), “Вакцинопрофілактика та імунотерапія інфекційних хвороб” (Хмельницький, 2008).

Публікації.

На тему дисертації опубліковано 13 наукових праць, серед яких 6 статей у наукових спеціалізованих виданнях, затверджених ВАК України, 7 тез науково-практичних конференцій. Отримано 1 деклараційний патент на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 139 сторінках, її основний текст займає 106 сторінок. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалу й методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Дисертація ілюстрована 23 таблицями, 9 рисунками. Список використаних джерел літератури включає 316 наукових праць, з них кирилицею – 180, латиницею – 136.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Загальна характеристика обстежених хворих на гепатити В і С та методи дослідження.

Під спостереженням було 150 хворих на жовтяничну форму гепатитів В і С, які проходили обстеження та лікування у відділенні вірусних гепатитів обласної інфекційної клінічної лікарні міста Запоріжжя за період 2004-2008 років. Контрольну групу склали 20 здорових людей. Включення хворих на гепатити В і С та осіб контрольної групи в дослідження було за випадковою ознакою, сформовані групи близькі за віком, статтю і фоновими супутніми захворюваннями. Всі діагностичні та лікувальні процедури здійснювали за інформованою письмовою згодою пацієнтів.

Хворих на ГГВ було 94: чоловіків – 44 (46,8 %) й жінок – 50 (53,2 %) у віці ($22,5 \pm 0,6$) років. Вони були госпіталізовані у жовтяничному періоді, на ($8,1 \pm 0,9$) день захворювання. Переджовтяничний період тривав ($5,9 \pm 0,8$) діб, який найчастіше був змішаним (67 – 71,3 %), переважали диспепсичний (82 – 87,2 %) і астеновегетативний синдроми (43 – 45,7 %), рідше – катаральний (32 – 34,0 %) і артралгічний (13 – 13,8 %). Дві (2,1 %) пацієнтки в періоді продрому мали уртикарний висип. Розвиток жовтяниці супроводжувався збільшенням розмірів печінки на 1-2,5 см у 86 (91,5 %) хворих, селезінки на 0,5-1,5 см у 41 (43,6 %) пацієнтів, що було підтверджено при УЗД. За результатами біохімічних досліджень крові, при госпіталізації показник загального білірубіну склав ($143,9 \pm 10,4$) мкмоль/л, активність АлАТ в цільній сироватці крові – ($7,8 \pm 0,3$) ммоль/год.л. Середньотяжкий перебіг гепатиту діагностовано у 82 (87,2 %), легкий – у 12 (12,8 %) пацієнтів.

При аналізі результатів досліджень хворих на ГГВ формування груп проводили наступним чином. Хворі, які отримали курс базисного лікування ($n=61$), залежно від серологічних ознак реактивації EBV-інфекції були розділені на групи: I-A група – 19 хворих, які мали серологічні ознаки реактивації EBV-інфекції; I-B група – 42 хворих без цих серологічних ознак. Залежно від лікування: I група – 61 хворий, які лікувалися базисними засобами; II група – 33 хворих, котрі додатково отримали курс імунофану. Пацієнти, які додатково лікувалися імунофаном, залежно від серологічних ознак реактивації EBV-інфекції були розділені на групи: II-A група – 12 хворих, які мали серологічні ознаки реактивації EBV-інфекції; II-B група – 21 хворий без серологічних ознак реактивації цієї інфекції (група порівняння).

Хворих на жовтяничну форму ГС було 56: чоловіків – 29 (51,8 %) й жінок – 27 (48,2 %) у віці ($26,4 \pm 1,2$) років. Пацієнти були госпіталізовані у жовтяничному періоді захворювання, на ($7,9 \pm 1,2$) день захворювання. У 54 (96,4 %) хворих відзначено переджовтяничний період протягом ($4,8 \pm 0,8$) днів, який в 22 (39,3 %) випадках перебігав виключно за диспепсичним варіантом, у 32 (57,1 %) був змішаним: серед цих хворих у всіх були астеновегетативні прояви, диспепсичні ознаки мали 19 (59,4 %), грипоподібні – 11 (34,4 %), артралгічні – 4 (12,5 %) хворих. Розвиток жовтяничного періоду супроводжувався збільшенням розмірів печінки на 1-2,0 см у 38 (67,9 %) хворих, селезінки на 0,5-1,0 см у 22 (39,3 %), що було підтверджено при УЗД. Під час надходження хворих у стаціонар показник загального білірубіну склав ($81,5 \pm 9,4$) мкмоль/л, активність АлАТ в цільній сироватці крові – ($7,2 \pm 0,3$) ммоль/год.л. Легкий перебіг діагностовано у 39 (69,6 %), середньотяжкий – у 17 (30,4 %) пацієнтів.

Хворі на ГС, які отримали лише базисне лікування ($n=43$), залежно від серологічних ознак реактивації EBV-інфекції були розділені на групи: III-A група – 12 пацієнтів, які мали серологічні ознаки реактивації EBV-інфекції; III-B група (для порівняння) – 31 хворий без цих серологічних ознак. Залежно від проведеного лікування: III група (для порівняння) – 43 хворих, які отримали тільки базисну терапію; IV група – 13 хворих, які додатково лікувалися імунофаном.

Вірусні гепатити діагностували на підставі клініко-епідеміологічних даних, біохімічних показників функціонального стану печінки, даних УЗД і виявлення маркерів збудників. Даних анамнезу про перенесений раніше гепатит не було. Етіологічно діагноз гепатиту В підтверджено виявленням у крові HBsAg, HBeAg, anti-HBcor IgM методом ІФА, діагноз ГС – виділенням anti-HScor IgM методом ІФА й HCV-RNA методом ПЛР. Серологічні ознаки реактивації EBV-інфекції були підтверджені наявністю в сироватці крові відповідних маркерів EBV-інфекції: anti-EBV-VCA IgM та anti-EBV-NA IgG.

Всі пацієнти та здорові люди контрольної групи були обстежені з використанням спеціальних методів дослідження. Продукти ОМБ сироватки крові досліджували методом Halliwell B., 1999, заснованому на тому, що кінцеві продукти вільно-радикального окислювання білків можуть кількісно реагувати з 2,4-дінитрофенілгідразином з утворенням 2,4-дінитрофенілгідразонів. Проби

спектрофотометрували при довжині хвиль 270 нм (аліфатичні альдегіди основних амінокислотних залишків) і 363 нм (карбонільні групи основних амінокислотних залишків). Визначали відповідно альдегідфенілгідрозони (АФГ) і кетондінітрофенілгідрозони (КФГ), які характеризують у випадку спонтанної ОМБ ступінь окисної деструкції білкових молекул, а при індукованій ОМБ сироватки крові свідчать про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму.

Методом ІФА визначали в сироватці крові вміст цитокінів й специфічних імуноглобулінів відповідно до методик, запропонованих виробниками. Використовували ELISA-набори для кількісного виміру: ProCon (Росія) – для визначення ІФН- γ й ІЛ-2; “ВЕКТОР-БЕСТ” (Росія) – для визначення anti-HBe, anti-EBV-VCA IgM, anti-EBV-NA IgG. У методі ІФА використано прилад DigiScan-400 (Австрія). Підрахунок результатів здійснювали в автоматичному режимі з використанням програми DigiWin Version 3.30 (License № 8252).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмах “Excel” й “Statistica 6.0 for Windows”. Обчислювали середні значення, середні похибки середньої арифметичної, вираховували відсоток відхилення від відповідних у групах порівняння. Для оцінки вірогідності розходжень середніх величин застосовували непараметричні методи: критерій Манна-Уїтні – для незалежних вибірок; критерій Вілксона – для залежних вибірок. Проведено парний факторний кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта кореляції за Фішером (Лапач С.Н. и соавт., 2000; Столяров Г.С. і співавт., 2000; Халафян А. А., 2007).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клініко-біохімічна характеристика, показники імунного статусу і окисної модифікації білків крові у хворих на гепатит В і С за реактивації EBV-інфекції

У хворих на ГГВ (n=61) і на ГС (n=43) досліджені маркери реактивації EBV-інфекції. Залежно від цих результатів пацієнти розділені на групи. Хворі на ГГВ: I-A група – 19 хворих, які мали серологічні ознаки реактивації EBV-інфекції; I-B група – 42 хворих без серологічних ознак реактивації EBV-інфекції. Хворі на ГС: III-A група – 12 хворих із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції; III-B група – 31 пацієнт без серологічних ознак реактивації цієї інфекції. У всіх пацієнтів в динаміці захворювання на тлі базисного лікування досліджені показники ОМБ сироватки крові, у 42 хворих на ГГВ – вміст ІФН- γ , ІЛ-2, anti-HBe; у 27 хворих на ГС – вміст ІФН- γ , ІЛ-2 в сироватці крові.

При госпіталізації клініко-біохімічні параметри хворих на ГГВ I-A і I-B груп не відрізнялися ($P>0,05$). Через 10 днів базисного лікування зберігалась слабкість у 7 (36,8 %) і 12 (28,6 %), зниження апетиту – у 2 (10,5 %) і 6 (14,3 %), періодично турбувала тяжкість у правому підребер'ї – у 2 (10,5 %) і 5 (11,9 %) хворих I-A і I-B групи відповідно. В цей термін спостереження відбулось зниження, порівняно з показниками при надходженні хворих в стаціонар ($P<0,05-0,01$), рівня біліру-

біну – до $(43,8 \pm 6,5)$ і $(41,8 \pm 3,1)$ мкмоль/л, активності АЛАТ – до $(5,8 \pm 0,3)$ і $(4,1 \pm 0,2)$ ммоль/год.л відповідно. При цьому показник цитолізу у хворих I-A групи був вище ($P < 0,01$), ніж у пацієнтів I-B групи. При виписці зі стаціонару у пацієнтів обох груп вміст білірубіну в крові нормалізувався. При цьому нормалізація активності АЛАТ в зазначений термін відзначена частіше ($P < 0,05$) у хворих I-B групи (19 – 45,2 %), ніж у пацієнтів із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції (4 – 21,1 %). Активність цього ферменту у хворих I-A групи була вище ($P < 0,05$), ніж у хворих без серологічних ознак реактивації EBV-інфекції і склала $(2,32 \pm 0,25)$ проти $(1,37 \pm 0,12)$ ммоль/год.л.

Вміст ІФН- γ в сироватці крові хворих на ГГВ обох груп при госпіталізації не відрізнявся ($P > 0,05$) від показників здорових осіб і склав у пацієнтів I-A групи $(97,68 \pm 5,63)$ пг/мл, у хворих I-B групи $(100,20 \pm 5,11)$ пг/мл. Через 10 днів базисного лікування статистично значимих змін вмісту цього цитокіну не зареєстровано. При виписці зі стаціонару вміст ІФН- γ у хворих на ГГВ із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції мав лише тенденцію ($P > 0,05$) до підвищення, тоді як у пацієнтів I-B групи був вище контролю ($P < 0,05$). Порівняльний аналіз вмісту ІФН- γ при виписці зі стаціонару засвідчив нижчий показник у хворих на ГГВ за наявності серологічних ознак реактивації EBV-інфекції: $(99,76 \pm 7,23)$ проти $(118,99 \pm 5,12)$ пг/мл ($P < 0,05$). Крім того, серед хворих I-B групи в реконвалесценцію переважала частка пацієнтів з високим вмістом ІФН- γ (81,2 проти 50,0 %, $P < 0,05$) (рис. 1).

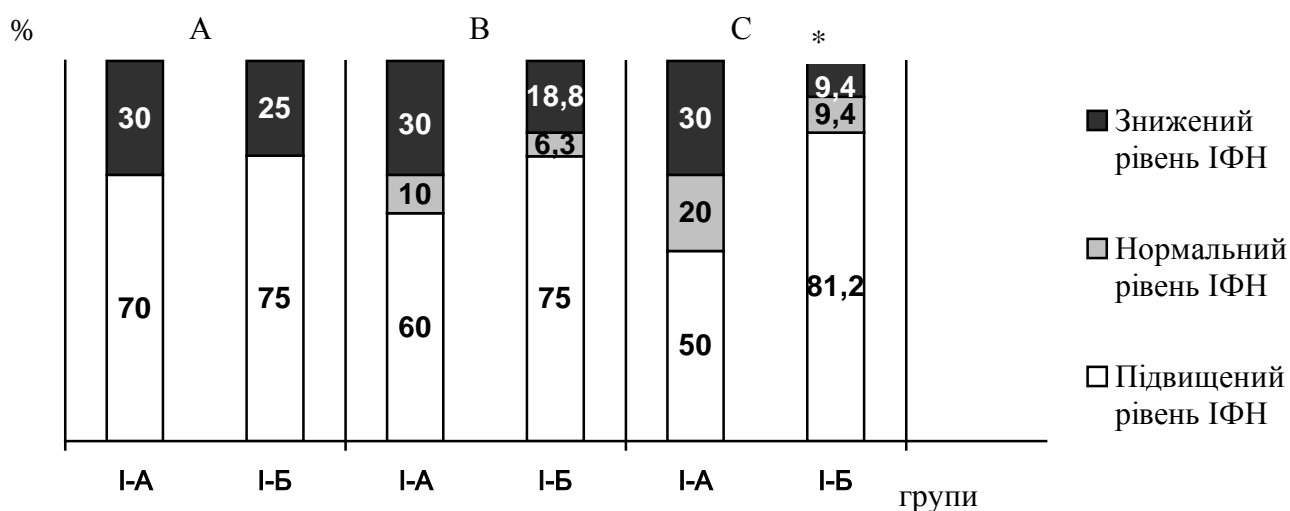


Рисунок 1. Вміст ІФН- γ в сироватці крові хворих на ГГВ залежно від реактивації EBV-інфекції (А – при госпіталізації; В – через 10 днів; С – при виписці; * – різниця вірогідна порівняно з I-A групою).

У хворих на ГГВ обох груп виявлено зниження ($P < 0,05$), порівняно з контролем, вмісту ІЛ-2 в сироватці крові ($P < 0,05$) при госпіталізації: до $(15,84 \pm 5,26)$ і $(16,78 \pm 4,56)$ пг/мл відповідно у пацієнтів I-A і I-B групи. При виписці зі стаціонару вміст ІЛ-2 у хворих обох груп не відрізнявся від показників здорових людей і склав відповідно $(29,14 \pm 4,25)$ та $(33,48 \pm 4,12)$ пг/мл.

Аналіз динаміки серологічних маркерів у хворих на ГГВ показав, що при виписці за наявності серологічних ознак реактивації EBV-інфекції рідше відбувалася сероконверсія НВеAg – anti-

НВе ($P<0,05$), частіше зберігався HBsAg ($P<0,05$) (рис. 2). Вміст anti-НВе в сироватці крові був вище ($P<0,05$) у пацієнтів І-Б групи, ніж у пацієнтів із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції, і склав $(1,68\pm 0,17)$ проти $(0,99\pm 0,24)$ од відповідно. Встановлено кореляцію між активністю АлАТ та вмістом anti-НВе ($r = -0,36, P<0,05$).

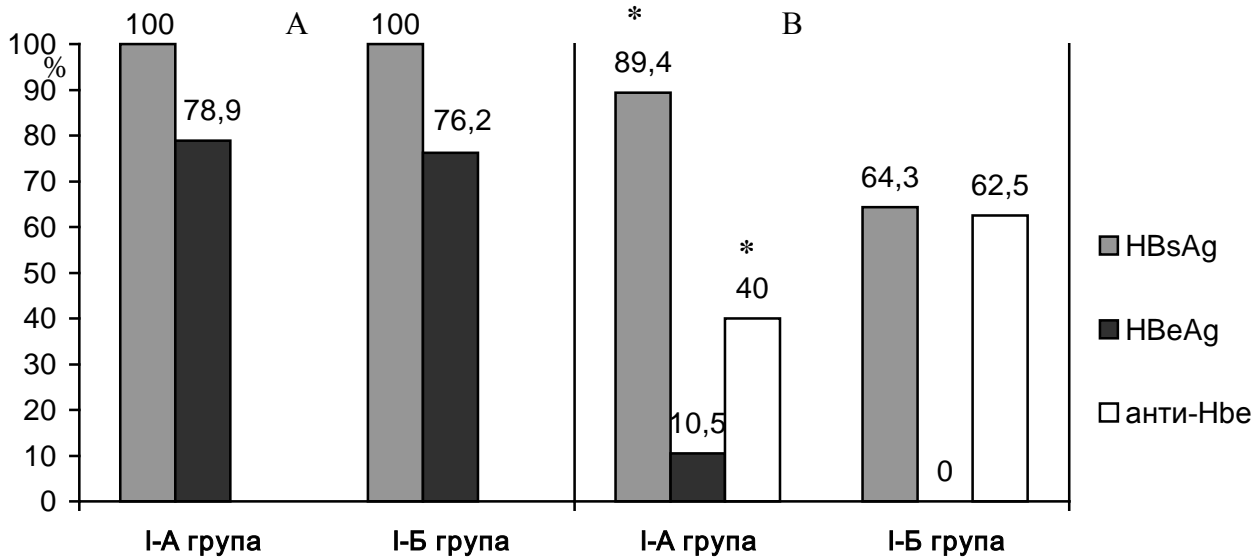


Рисунок 2 Серологічний профіль хворих на ГГВ залежно від реактивації EBV-інфекції в динаміці захворювання (А – при госпіталізації; В – при виписці; * – різниця вірогідна порівняно із І-Б групою).

При госпіталізації всі показники ОМБ сироватки крові у хворих обох груп були підвищені ($P<0,01$). Через 10 днів базисного лікування у пацієнтів обох груп відзначено зменшення ($P<0,01$) вмісту АФГ і КФГ спонтанної ОМБ сироватки крові. При цьому показники АФГ і КФГ індукованої ОМБ сироватки крові у хворих на ГГВ із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції мали лише тенденцію ($P>0,05$) до відновлення, тоді як у пацієнтів І-Б групи ці показники знизилися ($P<0,05-0,01$), порівняно з госпіталізацією. Порівняльний аналіз в цей термін спостереження зазначив, що у хворих І-А групи показники АФГ і КФГ індукованої ОМБ сироватки крові були вище ($P<0,05$), ніж у пацієнтів І-Б групи. При виписці зі стаціонару, порівняно з попереднім строком спостереження, у хворих І-А групи зберігалася тільки тенденція ($P>0,05$) до нормалізації цих параметрів, тоді як у хворих І-Б групи відзначено зменшення ($P<0,05-0,01$) показників спонтанної та показника АФГ індукованої ОМБ сироватки крові. Однак у пацієнтів обох груп на момент виписки після курсу базисного лікування всі показники деструкції білкових молекул залишалися вище ($P<0,05$), ніж у здорових осіб. Порівняльний аналіз продемонстрував, що при виписці зі стаціонару у хворих на ГГВ із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції показники АФГ і КФГ індукованої ОМБ сироватки крові були вище ($P<0,05$), ніж у пацієнтів без серологічних ознак реактивації цієї інфекції (табл. 1). Важливу роль показників оксидативного стресу в динаміці синдрому

цитолізу підтверджує наявність кореляції між активністю АлАТ та АФГ індукованої ОМБ сироватки крові ($r = +0,38$, $P < 0,05$).

Таблиця 1

Показники ОМБ сироватки крові хворих на ГГВ залежно від наявності серологічних ознак реактивації EBV-інфекції при виписці зі стаціонару ($M \pm m$)

| Група | ОМБ спонтанна, ум.од./г білка | | ОМБ індукована, ум.од./г білка | |
|------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|------------------|
| | АФГ | КФГ | АФГ | КФГ |
| Здорові люди (n=20) | 0,056±0,007 | 0,042±0,005 | 0,105±0,010 | 0,045±0,006 |
| Хворі І-А групи (n=19) | 0,114±0,007 * | 0,075±0,006 * | 0,241±0,014 * ** | 0,092±0,004 * ** |
| Хворі І-Б групи (n=42) | 0,096±0,006 * | 0,063±0,003 * | 0,170±0,009 * | 0,073±0,003 * |

Примітки: * – різниця вірогідна порівняно із здоровими людьми ($P < 0,01$); ** – з хворими І-Б групи ($P < 0,01$).

При госпіталізації у хворих на ГС досліджуваних груп показники печінкових проб не відрізнялися ($P > 0,05$), проте гепатомегалія (9 – 75,0 % проти 15 – 48,4 %) та спленомегалія (6 – 50,0 % проти 10 – 32,3 %) частіше виявлялися у хворих ІІІ-А групи, ніж ІІІ-Б групи. Через 10 днів базисного лікування зберігався субфебрилітет у 6 (50,0 %) і 9 (29,0 %) хворих відповідно. В біохімічних показниках в цей термін спостереження у 5 (41,6 %) хворих ІІІ-А групи і у 17 (54,8 %) ІІІ-Б групи відзначено нормалізацію вмісту білірубіну, в інших пацієнтів – зниження ($P < 0,05$) цього показника відповідно до (38,1±4,9) і (32,9±2,4) мкмоль/л. Активність АлАТ через 10 днів лікування також знизилася ($P < 0,05$) до (4,1±0,6) і (3,2±0,3) ммоль/год.л відповідно, при цьому активність цього ферменту у пацієнтів ІІІ-А і ІІІ-Б групи не відрізнялася ($P > 0,05$). При виписці зі стаціонару вміст білірубіну нормалізувався у всіх хворих. Серед пацієнтів ІІІ-А групи нормалізація активності АлАТ відзначена у 5 (41,6 %), проте у 7 (58,4 %) хворих цей показник не змінився ($P > 0,05$), порівняно з попереднім терміном обстеження, і залишався підвищеним до (4,3±0,4) ммоль/год.л. Серед пацієнтів ІІІ-Б групи активність сироваткової АлАТ у 12 (38,7 %) нормалізувалася, у 19 (61,3 %) хворих знизилася до (2,1±0,2) ммоль/год.л ($P < 0,05$). Порівняльний аналіз засвідчив більшу ($P < 0,05$) активність АлАТ в сироватці крові при виписці зі стаціонару у хворих із наявністю серологічних ознак реактивації EBV-інфекції, ніж у пацієнтів ІІІ-Б групи.

Вміст ІФН- γ і ІЛ-2 в сироватці крові хворих на ГС як за наявності серологічних ознак реактивації EBV-інфекції, так і за відсутності цих ознак, був зниженим ($P < 0,01$), порівняно зі здоровими людьми, і залишався монотонно низькими протягом всього періоду спостереження.

У хворих на ГС обох досліджуваних груп при госпіталізації всі досліджувані показники ОМБ сироватки крові були підвищені ($P < 0,01$), порівняно з контролем. Через 10 днів базисного лікування у хворих як ІІІ-А, так і ІІІ-Б групи відзначено зменшення ($P < 0,05$) тільки показника КФГ спон-

танної ОМБ сироватки крові. При виписці зі стаціонару у хворих на ГС із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції показник АФГ індукованої ОМБ сироватки крові залишався вище ($P < 0,05$), ніж у пацієнтів без цих ознак (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ОМБ сироватки крові у хворих на ГС залежно від серологічних ознак реактивації EBV-інфекції при виписці зі стаціонару ($M \pm m$)

| Група | ОМБ спонтанна, ум.од./г білка | | ОМБ індукована, ум.од./г білка | |
|--------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------|
| | АФГ | КФГ | АФГ | КФГ |
| Здорові люди (n=20) | 0,056±0,007 | 0,042±0,005 | 0,105±0,010 | 0,045±0,006 |
| Хворі III-A групи (n=12) | 0,096±0,018 * | 0,071±0,010* | 0,249±0,019 * ** | 0,075±0,012 * |
| Хворі III-B групи (n=31) | 0,099±0,008 * | 0,065±0,009 * | 0,203±0,011 * | 0,069±0,005 * |

Примітки: * – різниця вірогідна порівняно із здоровими людьми ($P < 0,01$); ** – з хворими III-B групи ($P < 0,01$).

Виявлені біохімічні та імунологічні зміни в динаміці у хворих на ГГВ і ГС із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції свідчать про негативний вплив реактивації цієї інфекції на перебіг вірусних гепатитів. Збереження вищих показників ОМБ сироватки крові, на наш погляд, свідчить про недостатнє підвищення резервної можливості організму до інактивації вільнорадикальних і перекісних сполук, що, імовірно, гальмує клітинну імунну відповідь. Відомо, що в умовах окисного стресу активні форми кисню діють у першу чергу на білки плазматичних мембран та чинять сильну гістодеструкцію (Bhattacharyya J. et al., 1999; Романова Н.В., 2004). Крім того, в період реплікації EBV продукує білки з властивостями цитокінів й цитокіновими рецепторами, котрі модулюють імунну відповідь і пригнічують продукцію ІФН- γ (Cohen J.I., 1997; Волоха А.П. і співавт., 2003).

Вплив імунофану на клініко-біохімічні дані, показники імунного статусу і окисної модифікації білків крові у хворих на гепатити В і С

У 33 хворих на ГГВ (II група) і 13 хворих на ГС (IV група), проаналізовано ефективність призначення імунофану (у всіх пацієнтів досліджено ОМБ сироватки крові, у 28 хворих II групи – вміст ІФН- γ , ІЛ-2, anti-HBe; у 13 хворих IV групи – вміст ІФН- γ , ІЛ-2 в сироватці крові). Групи порівняння відповідно склали: 61 хворий на ГГВ (I група) та 43 хворих на ГС (III група), які лікувалися тільки базисними засобами (у всіх пацієнтів досліджено ОМБ сироватки крові, у 42 хворих I групи – вміст ІФН- γ , ІЛ-2, anti-HBe; у 18 хворих III групи – вміст ІФН- γ , ІЛ-2 в сироватці крові).

У хворих на ГГВ I і II груп до призначення імунофану клініко-біохімічні параметри не відрізнялися ($P > 0,05$). Після проведеного лікування у хворих обох груп зареєстрована нормалізація

вмісту білірубину, активність сироваткової АлАТ зменшилася ($P < 0,05-0,01$), порівняно з показником до лікування, і склала $(1,06 \pm 0,09)$ і $(1,64 \pm 0,11)$ ммоль/год.л відповідно у пацієнтів II і I групи. При цьому нормалізація активності АлАТ в сироватці крові відзначена у 22 (66,7 %) пацієнтів, які додатково отримали лікування імунофаном, проти 23 (37,7 %) хворих I групи ($P < 0,05$). Порівняльний аналіз виразності цитолітичного синдрому після завершення лікування виявив більшу ($P < 0,01$) активність сироваткової АлАТ у пацієнтів I групи, порівняно з пацієнтами, які додатково отримали лікування імунофаном.

До лікування у хворих на ГГВ I і II групи вміст ІФН- γ не відрізнявся ($P > 0,05$) і склав відповідно $(98,92 \pm 7,85)$ і $(103,08 \pm 8,34)$ пг/мл. Після завершення лікування імунофаном у хворих II групи вміст ІФН- γ в сироватці крові склав $(136,66 \pm 7,23)$ проти $(115,56 \pm 6,03)$ пг/мл в групі порівняння. Цей показник був вище ($P < 0,05$) не тільки порівняно із контролем і показником до початку лікування імунофаном, але і з пацієнтами, котрі отримали лише базисну терапію (I група). При цьому після лікування імунофаном низького вмісту ІФН- γ в сироватці крові не було. Спрямованість вмісту даного цитокіну в динаміці лікування наведена на рисунку 3.

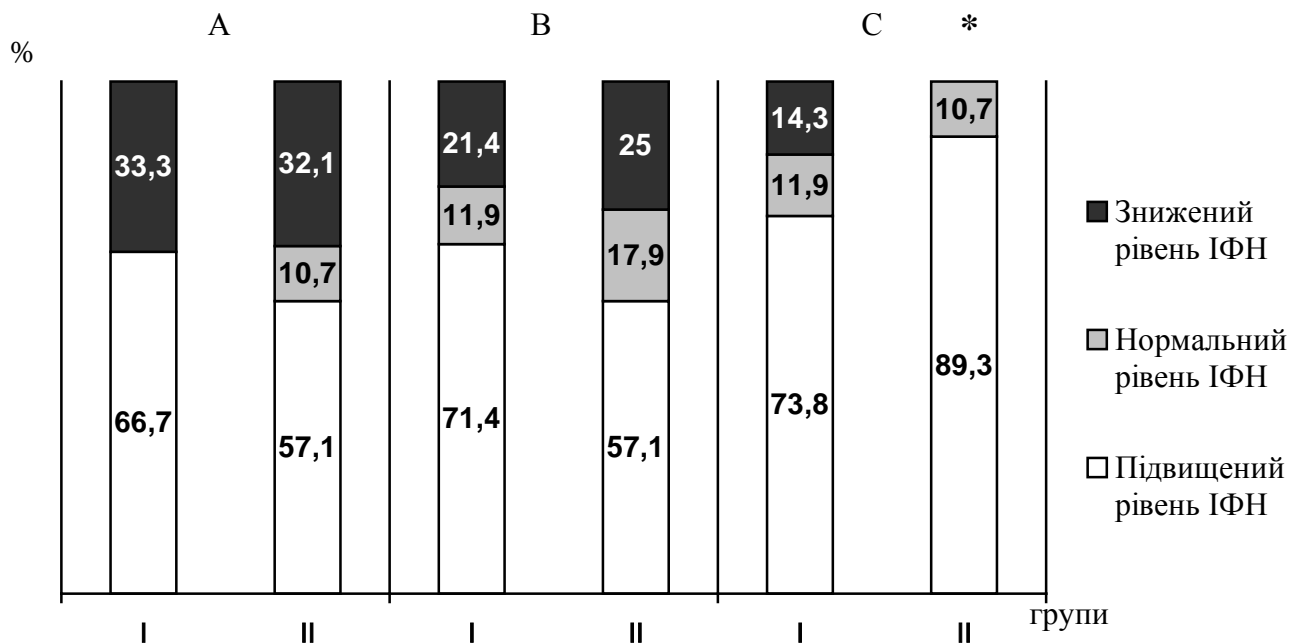


Рис. 3 Динаміка вмісту ІФН- γ в сироватці крові хворих на ГГВ при лікуванні імунофаном (А – до лікування; В – через 10 днів; С – після лікування; * – різниця вірогідна порівняно з I групою).

Вміст ІЛ-2 в сироватці крові хворих на ГГВ I і II групи до лікування був знижений ($P < 0,05$) до $(16,10 \pm 5,11)$ і $(17,43 \pm 5,74)$ проти $(36,02 \pm 4,26)$ пг/мл здорових осіб. Лікування імунофаном супроводжувалось підвищенням ($P < 0,05$) вмісту ІЛ-2 не тільки порівняно з відповідним показником до призначення цього препарату, а й порівняно з контролем. У пацієнтів, які отримали додатково імунофан, вміст ІЛ-2 склав $(47,86 \pm 4,05)$ пг/мл і на момент завершення лікування був вище ($P < 0,05$), ніж у хворих I групи – $(31,97 \pm 3,97)$ пг/мл.

За даними серологічних досліджень після лікування імунофаном у хворих II групи HBsAg

зберігався у 9 (27,3 %) проти 39 (63,9 %) у пацієнтів, які лікувалися лише базисними засобами ($P < 0,05$). У 3 (4,9 %) хворих I групи залишався позитивним HBeAg. Сероконверсія з появою anti-HBe зареєстрована у 25 (89,3 %) пацієнтів II групи проти 28 (60,9 %) I групи ($P < 0,05$). Зазначені зміни в маркерному профілі пацієнтів на тлі лікування імунофаном, на нашу думку, багато в чому визначили скорочення періоду синдрому цитолізу. Про це свідчить наявність кореляції між anti-HBe і активністю АлАТ в сироватці крові ($r = -0,42$, $P < 0,05$).

Показники ОМБ сироватки крові у хворих на ГГВ як II, так і I груп в розпал захворювання були підвищені ($P < 0,01$), порівняно зі здоровими людьми. Після застосування імунофану у хворих II групи відзначено зниження ($P < 0,01$) вмісту показників АФГ і КФГ ОМБ сироватки крові, які на момент завершення лікування не відрізнялися від показників здорових осіб. Після лікування визначено, що у пацієнтів, які отримали лише базисну терапію (I група), показники АФГ і КФГ спонтанної та індукованої ОМБ сироватки крові залишалися вище ($P < 0,01$), ніж у пацієнтів II групи, які додатково лікувалися імунофаном (рис. 4).

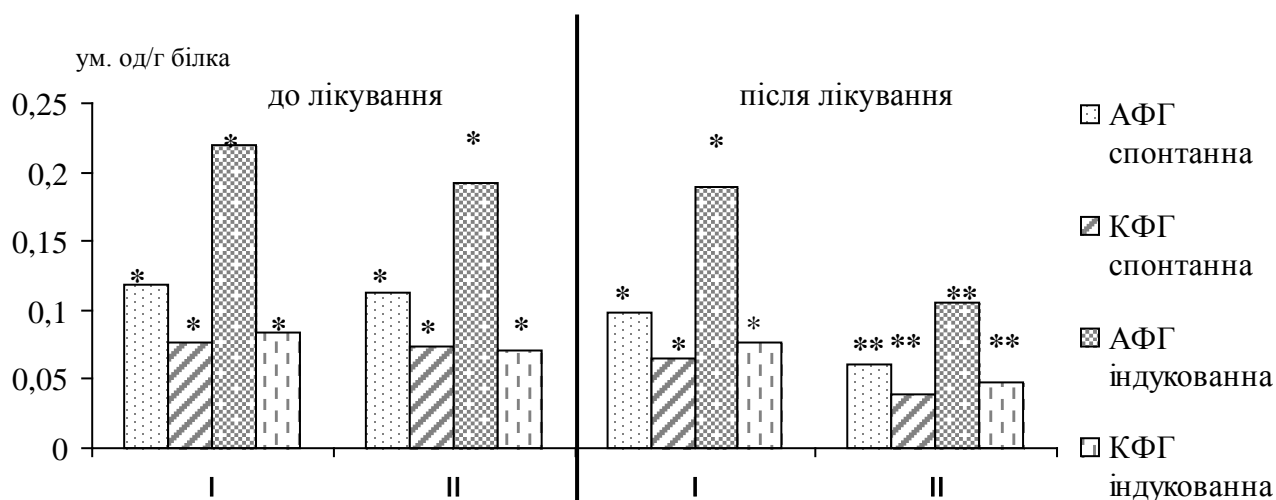


Рисунок 4 Динаміка показників ОМБ сироватки крові у хворих на ГГВ при лікуванні імунофаном (* – різниця вірогідна порівняно зі здоровими людьми; ** – із показниками I групи).

У хворих на ГС III і IV груп біохімічні параметри до призначення імунофану не відрізнялися ($P > 0,05$). Після лікування імунофаном нормалізація активності сироваткової АлАТ відзначена у 8 (61,5 %) проти 16 (37,2 %) хворих III групи. В інших пацієнтів активність АлАТ зберігалася підвищеною: до $(1,3 \pm 0,1)$ ммоль/год.л у хворих IV групи проти $(2,5 \pm 0,3)$ ммоль/год.л у пацієнтів III групи ($P < 0,01$).

До призначення лікування у пацієнтів як IV групи, так і групи порівняння вміст ІФН- γ в сироватці крові був знижений відповідно до $(69,32 \pm 8,56)$ і $(65,15 \pm 6,31)$ проти $(95,48 \pm 6,93)$ пг/мл у здорових осіб ($P < 0,01$). У хворих на ГС, які додатково лікувалися імунофаном, відбулося підвищення вмісту ІФН- γ до $(112,33 \pm 6,31)$ пг/мл, як порівняно з вихідними параметрами, так і здоровими особами ($P < 0,01$). На відміну від хворих IV групи, у пацієнтів, лікованих тільки базисними за-

собами, вміст ІФН-γ залишався нижче контролю – $(75,87 \pm 4,23)$ пг/мл ($P < 0,01$). На момент завершення терапії у хворих IV групи відзначено більший ($P < 0,01$) рівень цього цитокіну та збільшення частки пацієнтів із підвищеним і нормальним вмістом ІФН-γ в крові, порівняно з пацієнтами III групи ($P < 0,05$) (рис. 5).

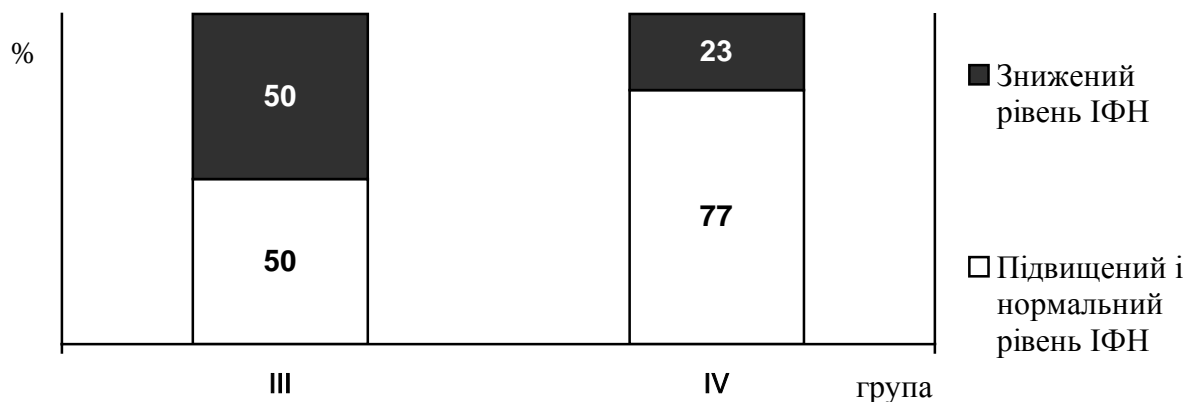


Рисунок 5 Вміст ІФН-γ в сироватці крові хворих на ГС при лікуванні імунофаном (* – різниця вірогідна порівняно з III групою).

До призначення лікування у хворих III і IV групи вміст ІЛ-2 у сироватці крові був нижче ($P < 0,01$) контролю й склав $(9,54 \pm 4,06)$ і $(10,58 \pm 4,54)$ пг/мл відповідно. Лікування імунофаном супроводжувалось у хворих IV групи нормалізацією вмісту ІЛ-2, який склав $(40,44 \pm 5,84)$ пг/мл на момент завершення терапії. На відміну від хворих цієї групи, у пацієнтів, лікованих тільки базисними засобами, вміст ІЛ-2 залишався низьким ($P < 0,01$) і склав $(14,16 \pm 4,65)$ пг/мл.

Показники ОМБ сироватки крові у хворих на ГС в обох групах до лікування були вище ($P < 0,01$), ніж у здорових осіб. При лікуванні імунофаном відзначено зниження ($P < 0,01$) показників спонтанних та індукованих АФГ ОМБ сироватки крові, при цьому обидва показники після лікування не відрізнялися від норми. Після базисної терапії показники АФГ і КФГ як спонтанної, так і індукованої ОМБ сироватки крові були вище ($P < 0,01$), ніж у пацієнтів, які додатково лікувалися імунофаном.

Ефективність застосування імунофану у лікуванні хворих на гострий гепатит В із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції

У 31 хворого на ГТВ із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції проаналізовано ефективність застосування імунофану. Вони були розділені на дві групи: I-A група – 19 хворих, які отримали тільки базисну терапію; II-A група – 12 хворих, які додатково лікувалися імунофаном.

До призначення імунофану у хворих обох досліджуваних груп клініко-біохімічні параметри не відрізнялися ($P > 0,05$). Після лікування у всіх пацієнтів II-A групи та у більшості (16 – 84,2 %) хворих I-A групи відзначено нормалізацію вмісту білірубину. У хворих II-A групи на момент завершення терапії імунофаном активність сироваткової АлАТ знизилася до $(1,1 \pm 0,1)$ ммоль/год.л ($P < 0,05$); крім того, у половини хворих нормалізувалась активність цього ферменту. Після базис-

ного лікування активність АлАТ в сироватці крові у пацієнтів I-A групи, порівняно із попередніми строками спостереження, знизилася ($P < 0,05$) до $(2,3 \pm 0,4)$ ммоль/год.л, при цьому нормалізація відбулася тільки у 4 (21,1 %) пацієнтів. Порівняльний аналіз показав, що після курсу лікування імунофаном активність сироваткової АлАТ була нижче ($P < 0,01$), ніж після лікування тільки базисними засобами.

Аналіз вмісту ІФН- γ в сироватці крові показав відсутність різниці ($P > 0,05$) у хворих обох груп до призначення лікування. У хворих II-A групи після лікування імунофаном вміст ІФН- γ в сироватці крові збільшився до $(137,99 \pm 8,01)$ проти $(99,76 \pm 7,23)$ пг/мл пацієнтів I-A групи ($P < 0,01$). Крім того, у хворих II-A групи цей показник був вище контролю ($P < 0,01$).

У пацієнтів обох груп вміст ІЛ-2 в сироватці крові до призначення лікування був нижче ($P < 0,05$) контролю. Після лікування імунофаном вміст цього цитокіну збільшився ($P < 0,05$) до $(49,31 \pm 5,09)$ пг/мл. Порівняльний аналіз дав змогу зареєструвати більший вміст ($P < 0,05$) цього цитокіну у пацієнтів, які додатково лікувалися імунофаном, ніж у хворих I-A групи в аналогічний термін спостереження після базисного лікування – $(29,14 \pm 4,25)$ пг/мл.

У хворих на ГГВ із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції після лікування імунофаном частіше ($P < 0,05$), ніж у пацієнтів I-A групи, реєструвалося зникнення антигенних маркерів HBsAg і HBeAg. HBsAg продовжував виявлятися після лікування у 4 (33,3 %) хворих II-A групи і у 17 (89,5 %) пацієнтів I-A групи. При цьому циркуляція HBeAg зберігалася тільки у 2 (10,5 %) хворих I-A групи. Аналіз сероконверсії після лікування показав найчастішу ($P < 0,05$) появу anti-HBe у пацієнтів, які лікувалися імунофаном – у 9 (75,0 %) проти 4 (40,0 %), які отримали базисну терапію (рис. 6). Крім того, зазначено, що вміст anti-HBe в сироватці крові хворих II-A групи був вище ($P < 0,05$), ніж у хворих I-A групи, і склав $(1,59 \pm 0,15)$ проти $(0,99 \pm 0,24)$ од відповідно.

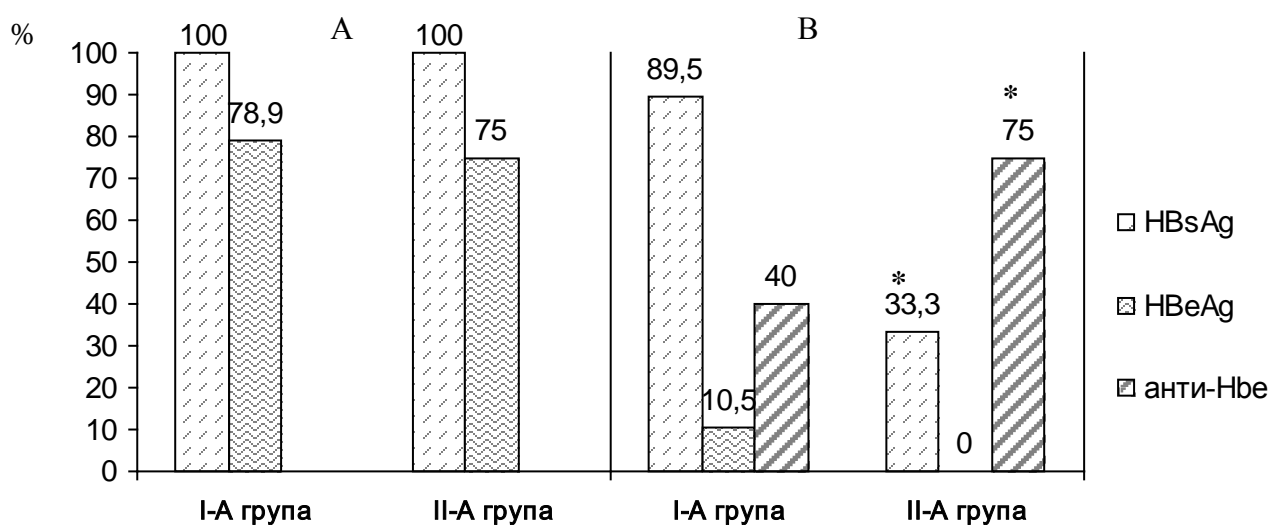


Рисунок 6 Динаміка маркерів у хворих на ГГВ із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції при лікуванні імунофаном (А – до лікування; В – після лікування; * – різниця вірогідна порівняно з I-A групою).

До призначення лікування у хворих на ГГВ із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції (II-A група) показники ОМБ сироватки крові не відрізнялися ($P>0,05$) від параметрів I-A групи та були вище ($P<0,01$) контролю. Лікування імунофаном хворих II-A групи супроводжувалося зменшенням ($P<0,01$) показників ОМБ сироватки крові, які із завершенням лікування не відрізнялися ($P>0,05$) від показників здорових осіб. Крім того, показники спонтанної та індукованої ОМБ сироватки крові на момент завершення терапії імунофаном у хворих II-A групи були нижче ($P<0,01$), ніж у лікованих лише базисними засобами (табл. 3). Важливу роль показників ОМБ сироватки крові в розвитку синдрому цитолізу підтверджує прямий корелятивний зв'язок між рівнем АФГ індукованої ОМБ сироватки крові та активністю сироваткової АлАТ ($r= +0,36$, $P<0,05$).

Таблиця 3

Показники ОМБ сироватки крові хворих на ГГВ із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції при лікуванні імунофаном ($M\pm m$)

| Група | ОМБ спонтанна, ум.од./г білка | | ОМБ індукована, ум.од./г білка | |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|
| | АФГ | КФГ | АФГ | КФГ |
| Здорові люди (n=20) | 0,056±0,007 | 0,042±0,005 | 0,105±0,010 | 0,045±0,006 |
| Хворі I-A групи (n=19) | | | | |
| до лікування | 0,128±0,006 * | 0,078±0,007 * | 0,241±0,010 * | 0,095±0,007 * |
| після лікування | 0,115±0,009 * | 0,076±0,010 * | 0,228±0,011 * | 0,090±0,004 * |
| Хворі II-A групи (n=12) | | | | |
| до лікування | 0,109±0,012 * | 0,071±0,008 * | 0,176±0,019 * | 0,077±0,010 * |
| після лікування | 0,059±0,007 ** *** | 0,037±0,005 ** *** | 0,112±0,009 ** *** | 0,054±0,003 ** *** |

Примітки: * – різниця вірогідна порівняно із здоровими людьми ($P<0,01$); ** – з хворими до лікування ($P<0,05$); *** – з хворими I-A групи ($P<0,05$).

Виявлена позитивна динаміка досліджуваних параметрів при лікуванні імунофаном хворих на ГГВ із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції демонструє імуномодулюючий вплив препарату, що, очевидно, обумовлено зниженням негативного впливу активних метаболітів кисню на імунокомпетентні клітини. Відомо, що результат патологічного процесу багато в чому визначається здатністю антиоксидантної системи захищати клітину від вільних радикалів і перекисів (Frei B. et al., 1988). За даними літератури, імунофан викликає посилення активності каталази, що є одним з основних ферментів антиоксидантної системи, а також церулоплазміну, дефіцит якого змінює гострофазову білкову відповідь на вірусну інфекцію й впливає на реактивність лімфоцитів (Лебедев В.В. и соавт., 1998).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені теоретичні узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у поглибленні уявлення про клініко-патогенетичні особливості жовтяничних форм гепатитів В і С завдяки визначенню імунних змін і окисної модифікації білків крові в динаміці цих захворювань та їх перебігу на тлі серологічних ознак реактивації EBV-інфекції, що дало змогу підвищити ефективність комплексного лікування хворих шляхом додаткового призначення в період реконвалесценції імунофану.

1. Гострий гепатит В у хворих із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції характеризувався тривалішим збереженням синдрому цитолізу та нормалізацією активності сироваткової АлАТ після базисного лікування лише у 21,1 проти 45,2 % ($P < 0,01$) пацієнтів без серологічних маркерів реактивації EBV-інфекції. У період реконвалесценції рідше реєструвалася сероконверсія HBeAg – anti-HBe (40,0 проти 62,5 %, $P < 0,05$), частіше зберігалася HBsAg-емія (89,4 проти 64,3%, $P < 0,05$), менше було пацієнтів з високим рівнем ІФН- γ (50,0 проти 81,2 %, $P < 0,05$), вищими ($P < 0,05-0,01$) залишалися показники індукованої окисної модифікації білків сироватки крові.

2. У хворих на жовтяничну форму ГС в поєднанні із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції, порівняно із хворими без цих серологічних ознак, в реконвалесценцію зберігалася вища ($P < 0,05$) активність сироваткової АлАТ та більша ($P < 0,01$) концентрація альдегідфенілгідрозонів і кетондінітрофенілгідрозонів індукованої окисної модифікації білків сироватки крові.

3. Лікування імунофаном при гепатиті С сприяло нормалізації активності АлАТ (61,5 проти 37,2 %, $P < 0,05$), збільшенню концентрації ІФН- γ та відсотку пацієнтів із підвищеним чи нормальним його вмістом у сироватці крові (77,0 проти 50,0 %, $P < 0,05$), нормалізації вмісту ІЛ-2 і показників спонтанної та індукованої окисної модифікації білків сироватки крові після лікування.

4. У хворих на гострий гепатит В, які додатково отримали лікування імунофаном, в реконвалесценції частіше реєструвалася нормалізація активності сироваткової АлАТ (66,7 проти 37,7 %, $P < 0,05$), виявлено більший вміст ІЛ-2 і ІФН- γ ($P < 0,05$), частіше відбувалася сероконверсія HBeAg – anti HBe (89,3 проти 60,9 %, $P < 0,05$), рідше виявлявся HBsAg (27,3 проти 63,9 %, $P < 0,05$), відновлювалися не тільки показники спонтанної, а й індукованої окисної модифікації білків сироватки крові, порівняно з лікованими лише базисними засобами ($P < 0,05$).

5. За наявності серологічних ознак реактивації EBV-інфекції у хворих на гострий гепатит В призначення імунофану сприяло скороченню тривалості синдрому цитолізу та частішій нормалізації активності сироваткової АлАТ на момент завершення курсу лікування (50,0 проти 21,1 %, $P < 0,05$), підвищенню вмісту ІФН- γ та ІЛ-2 в крові, зникненню антигенних маркерів і сероконверсії з появою anti-HBe (75,0 проти 40,0 %, $P < 0,05$), нормалізації досліджуваних показників окисної модифікації білків сироватки крові.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування перебігу гострого гепатиту В і гепатиту С в жовтяничній формі, поряд із загальноклінічними обстеженнями хворих, рекомендується в динаміці захворювання визначати вміст ІФН- γ , спонтанної та індукованої окисної модифікації білків сироватки крові.

2. З метою обґрунтування доцільності корекції імунного та антиоксидантного статусу хворих на жовтяничну форму гострого гепатиту В і гепатиту С рекомендується визначати серологічні показники реактивації EBV-інфекції (anti-EBV-VCA IgM, anti-EBV-NA IgG), вміст ІФН- γ , альдегід-фенілгідрозонів і кетондінітрофенілгідрозонів окисної модифікації білків сироватки крові в динаміці захворювання.

3. Для підвищення ефективності комплексного лікування, поліпшення цитокінового статусу і зменшення оксидативного стресу у хворих на гострий гепатит В і гепатит С із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції в період ранньої реконвалесценції гепатиту імунофан (імунорегуляторний пептид четвертого покоління) слід призначати по 1,0 мл 0,005 % розчину внутрішньом'язово кожні 3 дні, на курс 10 ін'єкцій.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Рябоконт Ю. Ю. Вміст інтерлейкіну-2 в сироватці крові хворих на гострі вірусні гепатити та його динаміка на фоні терапії імунофаном / Ю. Ю. Рябоконт // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 4. – С. 46 - 48.

2. Андрейчин М. А. Показники окислювальної модифікації білків сироватки крові та їх динаміка на фоні лікування імунофаном у хворих на гострий гепатит В / М. А. Андрейчин, Ю. Ю. Рябоконт // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 2. – С. 28 - 31. (здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка до друку – 90 %).

3. Андрейчин М. А. Динаміка біохімічних та імунологічних показників у хворих на гострий гепатит В на фоні реактивації EBV-інфекції / М. А. Андрейчин, Ю. Ю. Рябоконт // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 3. – С. 35 - 38. (здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка та написання статті – 80 %).

4. Рябоконт Ю. Ю. Ефективність застосування імунофану у хворих на гострий гепатит В із реактивацією EBV-інфекції / Ю. Ю. Рябоконт // Запороз. мед. журн. – 2008. – № 2 (47), т. 1. – С. 22 - 24.

5. Рябоконт Ю. Ю. Клинико-лабораторные особенности желтушных форм острых гепатитов В и С / Ю. Ю. Рябоконт, Е. В. Рябоконт // Запороз. мед. журн. – 2005. – № 4. – С. 61 - 62. (здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка до друку – 90 %).

6. Рябоконт Ю. Ю. Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне лечения “Имунофаном” у больных острым гепатитом В / Ю. Ю. Рябоконт, В. В. Бондарева // Актуальні питання

фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2006. – Вип. XVII. – С. 121 - 122. (здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка до друку – 90 %).

7. Пат. на корисну модель 15778 Україна, МПК А61К38/00. Спосіб лікування гепатиту С / О. В. Рябоконт, Ю. Ю. Рябоконт. – № u 2006 00557 ; заявл. 20.01.06 ; опубл. 17.07.06, Бюл. № 7. (Дисертантом розроблено та впроваджено спосіб – 80 %).

8. Рябоконт Ю. Ю. Показники окислювальної модифікації білків сироватки крові у хворих на жовтяничну форму гепатиту С на тлі реактивації EBV-інфекції / Ю. Ю. Рябоконт // Досягнення і проблеми клінічної інфектології : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 21-22 травня, 2008 р., м. Тернопіль. – Тернопіль, 2008. – С. 81 - 83.

9. Рябоконт Ю. Ю. Ефективність ентеросорбенту “Силікс” у лікуванні хворих на гострі гепатити В і С / Ю. Ю. Рябоконт // Хіміотерапія та імунотерапія інфекційних хвороб : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 30 травня – 1 червня 2005 р., м. Тернопіль. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. – С. 83 - 84.

10. Особенности клиники и лабораторной диагностики манифестных форм острого гепатита С / Ю. Ю. Рябоконт, В. Г. Савельев, Е. В. Рябоконт, Н. С. Ушенина // Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 31 березня – 1 квітня 2005 р., м. Харків. – Х., 2005. – С. 187 - 188. (здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, підготовка тез до друку – 70 %).

11. Рябоконт Ю. Ю. Вплив терапії імунофаном на вміст інтерлейкіну-2 і показники окисної модифікації білків сироватки крові у хворих на гострий гепатит С / Ю. Ю. Рябоконт // Інфекційні хвороби – загально медичні проблеми : матеріали VII з'їзду інфекціоністів України, 26-29 вересня 2006 р., м. Миргород. – Миргород, 2006. – С. 96 - 97.

12. Рябоконт Ю. Ю. Показатели окислительной модификации белков сыворотки крови у больных острым гепатитом В / Ю. Ю. Рябоконт // Матеріали 46-ї обл. наук.-практ. конф. з напрямів впровадження досягнень науки в практику державного санітарно-епідеміологічного нагляду та удосконалення санітарно-епідеміологічної служби, 6 жовтня 2006 р., м. Запоріжжя. – Запоріжжя, 2006. – С. 60 - 61.

13. Рябоконт Ю. Ю. Вміст інтерферону- γ у сироватці крові хворих на гострий гепатит С на тлі лікування імунофаном / Ю. Ю. Рябоконт // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 26-27 квітня 2007 р. – Донецьк, 2007. – С. 114 -115.

14. Рябоконт Ю. Ю. Вплив імунофану на показники цитолітичного синдрому та вміст інтерферону- γ в сироватці крові хворих на жовтяничні форми гепатиту С / Ю. Ю. Рябоконт // Інфекції в практиці клініциста. Антибактеріальна та антивірусна терапія на догоспітальному та госпітально-

му етапах : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 березня 2008 р., м. Харків. – Х., 2008. – С. 299 - 301.

АНОТАЦІЯ

Рябоконт Ю.Ю. Клініко-патогенетичні особливості та оптимізація терапії гепатитів В і С в поєднанні з EBV-інфекцією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”, Київ, 2009.

У дисертаційній роботі представлені результати дослідження клініко-патогенетичних ланок жовтяничної форми гепатитів В і С, які перебігають на тлі серологічних ознак реактивації EBV-інфекції. На основі комплексного вивчення імунних показників та параметрів окисної модифікації білків сироватки крові в динаміці цих захворювань наведено теоретичні узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у поглибленні уявлення про клініко-патогенетичні особливості жовтяничних форм гепатитів В і С, асоційованих із серологічними ознаками реактивації EBV-інфекції, що дало змогу підвищити ефективність комплексного лікування хворих шляхом додаткового призначення в період реконвалесценції імунорегуляторного пептиду імунофану.

Ключові слова: гепатит В, гепатит С, EBV-інфекція, цитокіни, окисна модифікація білків крові, лікування.

АННОТАЦИЯ

Рябоконт Ю.Ю. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация терапии гепатитов В и С в сочетании с EBV-инфекцией. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – инфекционные болезни. ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины”, Киев, 2009.

В диссертационной работе представлены результаты исследований, посвященных изучению клинико-патогенетических особенностей желтушной формы гепатитов В и С, которые протекают на фоне серологических признаков реактивации EBV-инфекции, обоснована оптимизация комплексного лечения путем дополнительного назначения в периоде реконвалесценции иммунорегуляторного пептида имунофана.

На основании исследования в динамике заболевания клинико-биохимических данных, иммунных параметров и показателей окислительной модификации белков сыворотки крови у 150 больных вирусными гепатитами В и С в зависимости от наличия серологических маркеров реак-

тивации Эпштейна-Барр-вирусной инфекции продемонстрированы следующие результаты. Появление серологических признаков реактивации EBV-инфекции у больных желтушной формой острого гепатита В приводит к удлинению периода синдрома цитолиза, уменьшению числа пациентов с нормальной активностью сывороточной аланинаминотрансферазы на момент выписки пациентов из стационара, более длительной HBsAg-емии, снижению числа пациентов со сформировавшейся сероконверсией HBeAg – anti-HBe, уменьшению числа пациентов с высоким содержанием интерферона- γ в сыворотке крови, длительно повышенными остаются показатели индуцированной окислительной модификации белков крови. У больных желтушной формой гепатита С в сочетании с серологическими признаками реактивации EBV-инфекции, по сравнению с пациентами без серологических признаков реактивации данной инфекции, при выписке сохраняется более высокая активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови и высокая концентрация альдегидфенилгидразонов и кетондинитрофенилгидразонов индуцированной окислительной модификации белков сыворотки крови.

Включение иммунорегуляторного пептида имунофана в комплексную терапию больных желтушной формой гепатита С способствовало нормализации активности сывороточной аланинаминотрансферазы, увеличению содержания интерферона- γ и интерлейкина-2, нормализации показателей спонтанной и индуцированной окислительной модификации белков сыворотки крови.

У больных острым гепатитом В, которые дополнительно получили курс лечения имунофаном, отмечалась выраженная позитивная динамика в показателях цитокинового статуса и показателях оксидативного стресса, сопровождающиеся более частой сероконверсией HBeAg – anti HBe, исчезновением HBsAg и нормализацией активности сывороточной аланинаминотрансферазы, по сравнению с пациентами, которые получили только базисную терапию.

При наличии серологических маркеров реактивации EBV-инфекции у больных острым гепатитом В назначение имунофана способствовало укорочению длительности синдрома цитолиза, повышению содержания интерферона- γ и интерлейкина-2, исчезновению антигенных маркеров и сероконверсии с появлением anti-HBe, нормализации показателей деструкции белковых молекул.

Ключевые слова: гепатит В, гепатит С, EBV-инфекция, цитокины, окислительная модификация белков крови, лечение.

ANNOTATION

Ryabokon Yu.Yu. Clinical-pathogenesis features and optimization of therapy of viral hepatitis B and C in association with EBV-infection. – Manuscript.

The dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences on specialization 14.01.13 – infection diseases. SE “Institute of Epidemiology and Infection Diseases named after L.V. Gromashevsky, AMS of Ukraine”, Kyiv, 2009.

The results of research of clinical-pathogenesis parts of icteric forms of viral hepatitis B and C, which were proceeding during reactivation of EBV-infection, are uncovered in the dissertational work. According to results of complex study of immune parameters and parameters of oxidative modification of proteins in blood serum in dynamics of the diseases, theoretical generalization and new solution of scientific-practical problem are offered. It consist in making deeper conception about clinical-pathogenesis features of icteric firms of viral hepatitis B and C, which associate with reactivation of EBV-infection, and gives opportunity to raise an effectiveness of complex treatment by adding immunoregulatory peptide imunofan in therapy of patients in reconvalescent period.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, EBV-infection, cytokines, oxidative modification of proteins, treatment.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|---------------|----------------------------|
| АлАТ | аланінамінотрансфераза |
| АФГ | альдегідфенілгідрозони |
| ГГВ | гострий гепатит В |
| ГС | гепатит С |
| EBV | вірус Епштейна-Барр |
| ІІ | інтерлейкін |
| ІФН- γ | інтерферон |
| HBV | вірус гепатиту В |
| HCV | вірус гепатиту С |
| КФГ | кетондінітрофенілгідрозони |
| ОМБ | окисна модифікація білків |