

УДК 616.98:578.825]-07:616.831-053.2:615.281.8

# ВМІСТ СИРОВАТКОВОГО ІНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА ТА ГАММА У КРОВІ ХВОРИХ НА ВЕБ-ЕНЦЕФАЛІТ

Канд. мед. наук О. О. Ржевська, проф. Л. А. Ходак,  
канд. мед. наук О. І. Повгородня, Н. І. Зозуля\*

Харківська медична академія післядипломної освіти,  
\*Харківська обласна інфекційна клінічна лікарня

*Статтю присвячено визначенню вмісту  $\alpha$ -інтерферону і  $\gamma$ -інтерферону в сироватці крові дітей, хворих на Епштейн–Барр вірусний енцефаліт, залежно від форми захворювання.*

## СОДЕРЖАНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА И ГАММА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ВЭБ-ЭНЦЕФАЛИТОМ

Канд. мед. наук О. А. Ржевская, проф. Л. А. Ходак,  
канд. мед. наук О. И. Повгородня, Н. И. Зозуля\*

*Статья посвящена определению содержания  $\alpha$ -интерферона и  $\gamma$ -интерферона в сыворотке крови детей, больных Эпштейн–Барр вирусным энцефалитом, в зависимости от формы заболевания.*

## CONTENT OF SERUM INTERFERON ALPHA AND GAMMA IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH EBV-ENCEPHALITIS

O. A. Rzhevskaya, L. A. Khodak,  
O. I. Povgorodnyaya, N. I. Zozulya\*

*Article is devoted to defining the content of  $\alpha$ -interferon and  $\gamma$ -interferon in the blood serum of children with Epstein-Barr virus encephalitis, depending on the form of the disease.*

При інфікуванні організму людини вірусом Епштейна–Барра (ВЕБ) першими реагують чинники неспецифічного захисту, серед них інтерферони (ІНФ), що сприяє підвищенню резистентності організму. Від швидкості залучення системи ІНФ до процесу протівірусного захисту залежать перебіг і наслідки захворювання.

Інтерферон альфа ( $\alpha$ -ІНФ) є найактивнішим у ранній фазі ВЕБ-інфекції, коли ще ВЕБ-антигени не виходять за межі клітини і продукція специфічних антитіл неможлива. Виконуючи протівірусну функцію,  $\alpha$ -ІНФ запобігає поширенню ВЕБ від місця проникнення в організм до віддалених органів і систем [5, 9]. Інтерферон гамма ( $\gamma$ -ІНФ) є показником активності клітинного імунітету і має антипроліферативний ефект, що актуально при ВЕБ-інфекції, яка є етіоагентом багатьох новоутворень і неоплазій. Окрім того, ВЕБ здатний інгібувати синтез  $\gamma$ -ІНФ і пригнічувати клітинний імунітет, створюючи умови для своєї довічної персистенції [6, 11].

**Мета** роботи — визначення вмісту  $\gamma$ -ІНФ і  $\alpha$ -ІНФ у сироватці крові дітей, хворих на ВЕБ-енцефаліт.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Показники сироваткового  $\alpha$ -ІНФ та  $\gamma$ -ІНФ визначали у 41-го хворого на ВЕБ-енцефаліт. Згідно з поінформованою згодою батьків [4, 10] обстеженню підлягали діти віком від 4-х міс. до 16-ти років. До групи хворих на ВЕБ-енцефаліт, що вивчалася, належали пацієнти, у яких виявляли маркери ранньої фази до ВЕБ та ДНК ВЕБ у лікворі за умов відсутності активності інших збудників. Усі хворі були обстежені на маркери герпесвірусів (ВЕБ, ВПГ, ЦМВ, віруси герпесу людини 3-го та 6-го типів). Причетність вірусу Епштейна–Барра встановлювали за результатами серологічних досліджень (наявність вірусоспецифічних антитіл у крові: EBV VCA Ig M, виявлення EBV EA Ig G та EBV NA Ig G за методом імуноферментного аналізу (ІФА) та ДНК ВЕБ у крові та лікворі за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Діагноз ВЕБ-інфекції встановлювався на підставі не менше ніж двох позитивних маркерів до ВЕБ. Вирішальне значення мало виявлення ДНК ВЕБ у лікворі, це підтверджувало етіологію неврологічного захворювання.

Визначення фракцій сироваткового  $\alpha$ -ІНФ та  $\gamma$ -ІНФ здійснювали за допомогою твердофазного імуоферментного методу з використанням набору реагентів ProCon IF2 plus виробництва ТОВ «Протеїновий контур» (м. Санкт-Петербург, Росія). У кожного пацієнта кров забиралася у перші 3–5 днів хвороби. За норму показників  $\alpha$ -ІНФ прийняті дані «Вектор-Бест», що склали  $24,5 \pm 1,2$  пкг/мл [2, 5]. За норму показників  $\gamma$ -ІНФ вважали дані О. В. Петрової (2003 р.), що склали  $43,6 \pm 1,09$  пкг/мл [6]. Установлено, що показники сироваткового ІФН не залежать від віку пацієнтів [1]. Жоден із хворих на енцефаліт терапію інтерфероном не отримував.

Статистична обробка результатів дослідження була виконана з використанням методів параметричної статистики та довірчих інтервалів [7]. Для проведення відповідних розрахунків було залучено пакет статистичних програм STATISTICA 6.0 і програму для роботи з електронними таблицями EXCEL.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У роботі виділено 2 клініко-патогенетичні форми ВЕБ-інфекції: гостру та хронічну; за ступенем активності інфекційного процесу: латентну й реактивовану. Отже, ВЕБ-енцефаліт може бути проявом таких форм ВЕБ-інфекції: гострої первинної, реактивованої латентної та хронічної активної. Належність до тієї чи іншої групи встановлювали за результатами ІФА та ПЛР.

Гостра первинна ВЕБ-інфекція у вигляді ВЕБ-енцефаліту розвивалася під час первинного інфікування ВЕБ, що підтверджують дані ІФА (наявність ранніх і відсутність пізніх антитіл). Захворювання на ВЕБ-енцефаліт, як вияв реактивованої латентної ВЕБ-інфекції, виникало у пацієнтів уперше в житті. Донині ВЕБ-інфекція, імовірно, плинула безсимптомно чи інколи відбувалася реактивація у вигляді ГРІ (згідно з даними анамнезу). Те,

що причиною енцефаліту є реактивація ВЕБ-інфекції, підтверджували результати ІФА (наявність ранніх та пізніх антитіл) і ПЛР (ДНК ВЕБ у лікворі) за умов відсутності активності інших збудників. Захворювання на ВЕБ-енцефаліт мало гострий характер і клінічно не відрізнялося від енцефаліту як прояву первинної ВЕБ-інфекції, саме тому вони були об'єднані в спільну клініко-патогенетичну форму ВЕБ-інфекції — гостру.

ВЕБ-енцефаліт як прояв хронічної активної інфекції розвивався поступово, мляво і мав тривалий, протягом кількох років, перебіг. Це захворювання було зараховане до другої клініко-патогенетичної форми — хронічної.

Гостру форму ВЕБ-енцефаліту визначено у 26-ти (63,4 %) пацієнтів, хронічну — у 15-ти (36,6 %). Дослідження вмісту  $\gamma$ -ІНФ і  $\alpha$ -ІНФ проводилося в сироватці крові хворих на гостру та хронічну форми ВЕБ-енцефаліту дітей (табл. 1).

У пацієнтів як із гострим ВЕБ-енцефалітом, так і з хронічним, визначалися знижені відносно норми показники  $\alpha$ -ІНФ. Дані достовірно підтверджені ( $p < 0,05$ ).

При гострій формі енцефаліту відбувалося зниження рівня  $\alpha$ -ІНФ у 1,4 рази нижче норми ( $17,5 \pm 3,0$  та  $24,5 \pm 1,2$  пкг/мл відповідно). Можливо, виникнення захворювання спричинене великою дозою інфектанту, достатньою для подолання гемато-енцефалічного бар'єра, і зниженням рівня  $\alpha$ -ІНФ, який забезпечує захист від вірусу віддалених від вхідних воріт органів [5].

При хронічній формі ВЕБ-енцефаліту значення рівня  $\alpha$ -ІНФ знижувалося в 2,4 рази, порівняно з показниками здорових дітей ( $10,2 \pm 1,6$  та  $24,5 \pm 1,2$  пкг/мл відповідно). Імовірно, за сприятливих умов відбувався вихід ВЕБ із латентного стану і його реплікація (реактивація латентної ВЕБ-інфекції). Суттєве зниження рівня  $\alpha$ -ІНФ і, як наслідок, значне пригнічення противірусного захисту [3, 8], можливо, забезпечувало накопичення

Таблиця 1

#### Рівень $\alpha$ -ІНФ у сироватці крові хворих на ВЕБ-енцефаліт

Форма	Кількість хворих	Вміст $\alpha$ -ІНФ, пкг/мл, ( $M \pm m$ )
Гостра	26	$17,5 \pm 3,0$
Хронічна	15	$10,2 \pm 1,6$

Примітки:  $p < 0,05$

Таблиця 2

Рівень  $\gamma$ -ІНФ у сироватці крові хворих на ВЕБ-енцефаліт

Форма	Кількість хворих	Вміст $\gamma$ -ІНФ, пкг/мл, $M \pm m$
Гостра	26	124,8 $\pm$ 15,5
Хронічна	15	22,6 $\pm$ 4,3

Примітки:  $p < 0,05$ 

інфекційного агента, що розмножувався до кількості, достатньої для подолання гемато-енцефалічного бар'єра та ураження різноманітних структур центральної нервової системи.

Важливе значення у розвитку ВЕБ-інфекції відігравав  $\gamma$ -ІНФ, показники його рівня свідчили про напруженість клітинної ланки імунітету (табл. 2).

У хворих на гостру форму ВЕБ-енцефаліту відзначалося істотне підвищення рівня  $\gamma$ -ІНФ у 2,9 рази, порівняно з показниками здорових дітей (124,8 $\pm$ 15,5 та 43,6 $\pm$ 1,09 пкг/мл відповідно). Це свідчило про значну напруженість клітинного імунітету та переважання його над гуморальною ланкою [6, 11]. Імовірно, саме тому гостра форма ВЕБ-енцефаліту закінчувалася швидшим і, як правило, повним видужанням.

Для хронічної ВЕБ-інфекції було характерне зменшення рівня  $\gamma$ -ІНФ у 1,9 рази, порівняно з показниками здорових дітей — 22,6  $\pm$  4,3 проти 43,6 $\pm$ 1,09 пкг/мл. Дефіцит

$\gamma$ -ІНФ, імовірно, призводив до затяжних форм інфекції з можливим млявим (протягом кількох років) чи рецидивним перебігом.

## ВИСНОВКИ

Гостра форма ВЕБ-енцефаліту супроводжувалася зниженням концентрації  $\alpha$ -ІНФ у 1,4 рази, порівняно з нормальними показниками (17,5 $\pm$ 3,0 проти 24,5 $\pm$ 1,2 пкг/мл;  $p < 0,05$ ) та підвищенням вмісту  $\gamma$ -ІНФ у 2,9 рази (124,8 $\pm$ 15,5 та 43,6 $\pm$ 1,09 пкг/мл, відповідно;  $p < 0,05$ ). При хронічній формі відбувалося зниження рівня  $\alpha$ -ІНФ у 2,4 рази, порівняно з показниками здорових дітей (10,2 $\pm$ 1,6 проти 24,5 $\pm$ 1,2 пкг/мл;  $p < 0,05$ ), та зменшення вмісту  $\gamma$ -ІНФ у 1,9 рази (22,6 $\pm$ 4,3 та 43,6 $\pm$ 1,09 пкг/мл відповідно;  $p < 0,05$ ).

Зниження вмісту  $\gamma$ -ІНФ може розглядатися як один із показників затяжного перебігу ВЕБ-енцефаліту в дітей.

Робота має *перспективне* значення для визначення перебігу ВЕБ-енцефаліту в дітей.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Даминов Т. А. Показатели интерферонового статуса у практически здоровых детей / Т. А. Даминов, Л. И. Камишов, Л. Н. Туйчиев // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: I Конгресс педиатров-инфекционистов России: матер. Конгресса, 4–6 декабря 2002 г., Москва. — М.: Минздрав РФ, 2002. — С. 42–43.
2. Ершов С. И. Система интерферона в норме и при патологии — М.: Медицина, 1996. — 239 с.
3. Казмірчук В. Е. Лікування ускладнених форм Епштейн–Барр вірусної інфекції / В. Е. Казмірчук, М. І. Мірошникова // Сучасні інфекції. — 2002. — №4. — С. 1–19.
4. Наказ МОЗ України від 20.03.2008 р. № 149 «Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років».
5. Пеньков Д. Б. Вплив циклоферонотерапії на перебіг і наслідки гострого та хронічного вірусного гепатиту С: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.13 «Інфекційні хвороби» / Д. Б. Пеньков; ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України». — К., 2003. — 20 с.
6. Петрова Е. В. Особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе (диагностика, лечение, реабилитация): автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.13 «Инфекционные болезни» / Е. В. Петрова; Самарский гос. медицинский университет. — Самара, 2003 — 24 с.
7. Ромакін В. В. Комп'ютерний аналіз даних: навчальний посібник. — Миколаїв: вид-во МДГУ ім. П. Могили, 2006. — 144 с.

8. Руденко А. О. Актуальні питання герпесвірусних уражень нервової системи / А. О. Руденко, Л. В. Муравська, І. В. Чишкевич // Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті Л. В. Громашевського: тези доповід. — Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України. — Київ, 2002. — С. 290–294.
9. Співак М. Я. Інтерферон: властивості і перспективи клінічного застосування / М. Я. Співак // В кн.: Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування і профілактики інфекційних хвороб. — Київ, 2002. — С. 411–414.
10. Стеценко С. Г., Стеценко В. Ю., Сенюта І. Я. Медичне право України: — К.: Правова єдність, 2008. — 507 с.
11. Ohga S. Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection / S. Ohga, A. Nomura, H. Takada [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. — 2002. — Vol. 44. — P. 203–215.

**Перелік платних циклів, проведення яких планується в 2012 р.**

**Кафедра**

**ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ**  
**Зав. кафедри проф. А. Г. Опарін, тел.: 711-75-00; 711-75-03**

Внутрішні хвороби Випуск 2011 р.	03.01–29.02
Внутрішні хвороби Випуск 2010 р.	01.02–29.06
Внутрішні хвороби Випуск 2012 р.	03.09–31.12

**Кафедра**

**ФІЗІОТЕРАПІЇ, КУРОРТОЛОГІЇ ТА ВІДНОВЛЮВАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ**  
**Опорна кафедра за спеціальністю «Фізіотерапія»**  
**Зав. кафедри проф. Л. Д. Тондій, тел.: 349-44-15; 349-44-28**

Фізіотерапія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорії)	06.02–06.03
Фізіотерапевтичні методи лікування в кардіології (для лікарів лікувального профілю)	07.03–06.04
Фізичні чинники в лікуванні, реабілітації та профілактиці дітей та підлітків (для педіатрів, фізіотерапевтів)	09.04–11.05
Фізичні чинники в лікуванні, реабілітації та профілактиці (для лікарів лікувального профілю)	10.09–09.10

**За довідками звертатись до навчального відділу ХМАПО  
за тел. (057) 711-80-31**