

- бахина; под ред. Б.В. Кабарухина. - Ростов Н/Д.: Феникс, 2005. - 476 с.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц. - М.: Практика, 1998. - 459 с.
- Ерышев О.Ф. Психиатрия для всех: популярный справочник / О.Ф. Ерышев, А.М. Спринц. - СПб.: Издательский Дом "Нева", 2005. - 384 с.
- Терновой С.К. Компьютерная томография: Учеб. пос. / С.К. Терновой, А.Б. Абдураимов, И.С. Федотенков. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 176 с.
- Фадеева Т.Б. Медицинская энциклопедия: Профилактика, лечение самых распространенных заболеваний / Т.Б. Фадеева. - Мн., 2005. - 592 с.
- Eeg-Olofsson O. Virological and immunological aspects of seizure disorders / O. Eeg-Olofsson // Brain Dev. - 2003. - V. 25, № 1. - P. 9-13.

Гунас И.В., Московко С.П., Шевчук Ю.Г., Ясько В.В.

ОТЛИЧИЯ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЧАСТИ БОКОВЫХ ЖЕЛУДОЧКОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК ПОДОЛья ВООБЩЕ И С УЧЕТОМ КРАНИОТИПА

Резюме. В проведенном исследовании отражены отличия компьютерно-томографических параметров центральной части боковых желудочков головного мозга (ГМ) между общими группами здоровых и больных эпилепсией юношей или девушек и между группами здоровых и больных эпилепсией юношей или девушек-брахицефалов. Доказано, что большинство компьютерно-томографических параметров центральной части боковых желудочков ГМ имеют большие значения у больных эпилепсией юношей и девушек как без учета, так и с учетом краниотипа. Проявления полового диморфизма компьютерно-томографических параметров установлены для ширины центральной части правого или левого боковых желудочков ГМ (большие значения у здоровых юношей) и расстояния от неё до внутренней поверхности черепа (большие значения у юношей всех групп).

Ключевые слова: центральная часть боковых желудочков головного мозга, компьютерно-томографическое исследование, эпилепсия, краниотип, юношеский возраст.

Gunas I.V., Moskovko S.P., Shevchuk J.G., Yas'ko V.V.

DIFFERENCES COMPUTED TOMOGRAPHY PARAMETERS OF CENTRAL PART OF THE LATERAL VENTRICLES OF THE BRAIN IN JUVENILE MEN AND WOMEN INHABITANTS OF PODILLYA, SUFFERED FROM EPILEPSY, IN GENERAL AND WITH TAKING INTO ACCOUNT THEIR CRANIOTYPES

Summary. This research describes the differences computed tomography parameters of central part of the lateral ventricles of the brain between the common groups of healthy and patients with epilepsy juvenile men or women and between the groups of healthy and patients with epilepsy juvenile men or women of brachycephal craniotypes. It is proved that majority of computed tomography parameters of central part of the lateral ventricles of the brain in juvenile men and women, suffered from epilepsy are of great importance in cases with and in cases without taking into account their craniotypes. Manifestation of sexual dimorphism under computed tomography parameters are established for the width of the central part of the right or of the left lateral ventricle of the brain (higher indices in healthy young men) and for the distance from it to the inner surface of the skull (large values of the young men of all groups).

Key words: central part of the lateral ventricles of the brain, computed-tomography research, epilepsy, craniotype, juvenile age.

Стаття надійшла до редакції 19 квітня 2013 р.

Гунас Ігор Валерійович - д.мед.н., професор, зав. науково-дослідним центром Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; (0432) 57-05-87;

Московко Сергій Петрович - д.мед.н., професор, зав. кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; (0432) 55-07-76;

Шевчук Юрій Григорович - к.мед.н., декан медичного факультету №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; (0432) 35-92-77;

Ясько Володимир Васильович - к.мед.н., асистент кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; (0432) 50-94-98.

© Мороз Л.В., Давидюк І.О., Шипулін В.П.

УДК: 616-071:616.36-002: 616-022.36

Мороз Л.В., Давидюк І.О., Шипулін В.П.*

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна);

* Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.І. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04119, Україна)

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ З КОІНФЕКЦІЄЮ ХГС/ВІЛ

Резюме. В даній статті представлені результати визначення рівня матриксної металопротеїнази-2 для оцінки ступеню фіброзу печінки. Отримані результати порівняли з гістологічними даними при пункційній біопсії печінки та аутопсії хворих з коінфекцією ХГС+ВІЛ. В якості групи співставлення обрано хворих з хронічним вірусним гепатитом С. Отримані дані дають можливість вважати МПП-2 універсальним неінвазивним фібротичним маркером.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція, матриксна металопротеїназа-2, фіброз.

Вступ

До останнього часу залишається остаточно не визначеним вплив ВІЛ-інфекції на перебіг ХГС та основні клінічні особливості коінфекції. Вважається, що у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією спостерігається більш швидке прогресування ХГС. За даними частота розвитку цирозу печінки у коінфікованих була в 5 разів вище, ніж у пацієнтів з моноінфекцією HCV [Thein H., Yi Q., Dore G., Krahn M. *Natural*, 2008]. ВІЛ викликає підвищення продукції цитокинів, що посилюють запалення та фіброз печінки.

Нещодавно було показано, що ВІЛ здатний до реплікації в гепатоцитах та зірчастих клітинах печінки (European Association for the Study of the Liver, 2011). Однак, до останнього часу практично немає робіт, що характеризують морфологічні особливості ураження печінки при коінфекції ХГС/ВІЛ, а "золотий стандарт" діагностики ХГС - пункційна біопсія печінки у даної групи хворих практично не застосовується через травматичність процедури, можливість інфікування медичних працівників та виникнення ускладнень (Телегін Д.Є., 2010). Це призводить до необхідності визначення ефективності неінвазивних маркерів фіброзу печінки, що використовуються при моноінфекції ХГС для моніторингу фіброгенезу у коінфікованих пацієнтів.

Важливу роль в прогресуванні фіброзу печінки відіграють матриксні металопротеїнази (ММП), що викликають деградацію міжклітинної речовини, беруть участь в механізмах ангиогенезу та апоптозу, здатні денатурувати фібрилярні колагени. Також родина ММП бере участь в багатьох патологічних процесах, пов'язаних з деградацією позаклітинного матриксу.

Доведено, що експресія ММП-2 збільшена при розвитку фіброзу, не чисельні дослідження вказують на підвищений рівень даного показника у хворих на ХГС в залежності від ступеню фіброзу печінки (Yuan-Ping Han, 2006). Однак практично відсутні роботи стосовно діагностичної цінності визначення рівня ММП-2 у хворих з коінфекцією для оцінки фібротичних змін в печінці та моніторингу фіброгенезу. Це і обумовило основний напрямок наукової роботи.

Метою нашого дослідження було встановити діагностичну цінність визначення вмісту ММП-2 в сироватці крові в якості неінвазивного маркера фіброзу печінки у хворих на коінфекцію ХГС\ВІЛ.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 190 хворих на ВІЛ-інфекцію, які знаходились на амбулаторному або стаціонарному спостереженні у Вінницькому обласному Центрі профілактики та боротьби зі СНІДом, міському Центрі профілактики та боротьби зі СНІДом МКЛ №5 м. Києва протягом 2007-2012 років. Серед обстежених було 81 (73,64%) чоловік та 29 (26,36%)

жінок, середній вік склав $31,59 \pm 2,51$ років. В групу співставлення увійшло 84 пацієнти з моноінфекцією ХГС. За віком та статтю групи були ідентичні.

Верифікація діагнозу ВІЛ-інфекція проводилась на підставі виявлення в сироватці крові анти-HIV імуноферментним методом, методом імуноблотингу визначення RNAHIV в ПЛР кількісним методом, в лабораторії Вінницького обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом.

Верифікація діагнозу ХГС проводилась на підставі виявлення в сироватці крові хворих HCV-RNA якісним та кількісним методом ПЛР (на тест-системах НПФ "ДНК-технологія", Росія) та генотипу вірусу. Визначення в сироватці крові вмісту ММП-2 проводилось методом ІФА на тест-системах Quantikine (R & D Systems, США) в лабораторії Вінницького обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом.

Паралельно хворим проводилась черешкірна пункційна біопсія печінки (ПБП), зрізаючою голкою типу "UNICUT G 16" фірми "Bard" (Німеччина) з подальшим гістологічним дослідженням біоптатів. Оцінку активності некрозо-запального процесу та ступеня фіброзу здійснювали за системою METAVIR (Франція, 1994). Також були вивчені морфологічні зміни в тканині печінки померлих (некропрати). Отриманий матеріал фіксували в 10% буферному розчині формаліну. Використовували загальногістологічні методики фарбування: гематоксилін-еозин, пікрофуксин за Ван Гізоном.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою пакету програм SPSS 12. (ліцензійний номер 9593869, належить кафедрі інфекційних хвороб ВМУ ім. М.І. Пирогова) та "STATISTICA 5,5" з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати. Обговорення

Проведений аналіз встановив, що у хворих на коінфекцію рівень ММП-2 в сироватці крові був у 4,4 рази вищий, ніж у групі здорових людей.

Нами було зафіксоване достовірне зростання сироваткового вмісту даного маркера у хворих на коінфекцію в залежності від поглиблення фібротичних змін в тканині печінки, отриманих при гістологічному вивченні гепатобіоптатів. Так, вже в групі пацієнтів з фібротичними змінами, що відповідали F2, рівень ММП-2 в сироватці крові був в 1,9 рази вищий, ніж у групі хворих з початковими морфологічними ознаками фіброзу. При фібротичних змінах F3 ця різниця складала вже 3,0 рази, а найбільша різниця спостерігалась при наявності циротичних змін в печінці, коли означений сироватковий показник перевищував початкові рівні в 4,6 рази (табл. 1).

Вміст ММП-2 в сироватці крові у хворих на коін-

Таблиця 1. Рівень ММП-2 в сироватці крові хворих з коінфекцією ХГС/ВІЛ та хворих на ХГС в залежності від ступеня фіброзу за METAVIR.

Показники	Рівень ММП-2 (нг/мл) у хворих з коінф., n=46	Рівень ММП-2 (нг/мл) у хворих з ХВГС, n=84
Стадія фіброзу		
F1	288,63±3,68	281,09±2,48
F2	558,85±3,88*	511,84±3,71
F3	887,56±4,86*	832,24±3,21
F4	1319,95±13,39*	1243,06±11,71
Середнє знач. ММП-2	763,37±34,33*	717,06±26,54

Примітка: * - $p < 0,001$ - між хворими з коінфекцією та хворими на ХГС (р розраховувалось з використанням коефіцієнта вірогідності (критерій Стюдента) та критерія відповідності Пірсона (χ^2)).

Таблиця 2. Розподіл хворих з коінфекцією ХГС/ВІЛ за ступенем гістологічної активності за METAVIR.

Ступінь активності	Хворі з ХГС, n=84		Хворі з коінфекцією ХГС/ВІЛ, n=54	
	Абс.	%	Абс.	%
A 1	9	10,71	24	44,44*
A 2	39	46,43	19	35,19
A 3	36	42,86	11	20,37*
Всього	84	100	54	100

Примітка. * - $p < 0,01$ - між хворими з коінфекцією та хворими з ХГС (р розраховували з використанням коефіцієнта вірогідності (критерій Стюдента) та критерія відповідності Пірсона (χ^2)).

Таблиця 3. Розподіл хворих з коінфекцією ХГС/ВІЛ за стадією фіброзу за METAVIR.

Ступінь активності	Хворі з ХГС, n=84		Хворі з коінфекцією ХГС/ВІЛ, n=54	
	Абс.	%	Абс.	%
F1	21	25,00	6	11,11*
F2	30	35,72	11	20,37
F3	23	27,38	19	35,19
F4	10	11,9	18	33,33*
Всього	84	100	54	100

Примітка: * - $p < 0,001$ - між хворими з коінфекцією та хворими з ХГС (р розраховували з використанням коефіцієнта вірогідності (критерій Стюдента) та критерія відповідності Пірсона (χ^2)).

фекцію, незалежно від стадії фіброзу, був вищим, ніж у пацієнтів з ХГС ($p < 0,001$).

У хворих на ХГС на тлі ВІЛ-інфекції при біопсійному дослідженні печінки виявлялися характерні морфологічні маркери ХГС: "пісочні" ядра, поєднання білкової та жирової дистрофії, перипортальні "ступінчасті" некрози, явища кілінгу та запальної інфільтрації портальних шляхів з формуванням внутрішньосинусоїдальних скупчень і імунокомпетентних клітин, з розвитком значного фіброзу, особливістю була певна неадекватність між поширенням некрозу та фіброзу і виразністю запальної інфільтрації, яка менш інтенсивна, ніж при моноінфекції ХГС.

В некропатах померлих від коінфекції ХГС/ВІЛ характерною особливістю, також, було поєднання гідропічної та жирової дистрофії. Остання виявлялась у вигляді дрібно- та великовакуольної дистрофії і за розповсюдженням носила як осередковий, так і поширений характер, але була значно виразнішою і постійною у порівнянні з даними біопсій. Спостерігалось значне порушення структури часток та балкові орієнтації гепатоцитів, що утворювали суцільне поле заміщених жировими вакуолями структур. Останні місцями значно переважали розміри гепатоцитів і нагадували жирові кісти. У некропсіях жирова дистрофія печінки переважала над білковою, а балонна дистрофія траплялась рідко.

Поряд із дистрофічними змінами гепатоцитів різного ступеню враженості постійно спостерігалась проліферація, скупчення та активація зірчастих ретикулоендотеліоцитів - макрофагів. Іноді визначалися гепатоцити у стані гідропічної (балонної) дистрофії з порушенням балкової будови та звуженням просвіту синусоїдів у вигляді непоширених осередків в перипортальних ділянках часточок. В окремих синусоїдах визначалися скупчення лімфоцитів, іноді у вигляді ланцюжків. Більш суттєва інфільтрація імунокомпетентними клітинами спостерігалась у портопортальних та портоцентральных сполучнотканинних септах та в місцях їх формування.

Морфологічні зміни в печінці, що відповідали мінімальній активності запального процесу (A1), були виявлені в біоптатах у 44,44% обстежених, що було в 4,1 рази частіше, ніж в біоптатах хворих на ХГС. Помірна активність запального процесу (A2) реєструвалась в 35,19%. Ознаки вираженої морфологічної активності спостерігалися лише в 20,37% біоптатів печінки, та були вдвічі рідше в порівнянні з біоптатами хворих з моноінфекцією (табл. 2).

У цілому мінімальна та помірна активність запального процесу в тканині печінки була у 79,62% коінфікованих, що було в 1,4 частіше, ніж серед хворих на моноінфекцію ХГС (57,14%).

Початковий фіброз (F1) виявлявся лише в 11,11% біоптатах хворих з коінфекцією, що було 2.2 рази рідше ніж у хворих з моноінфекцією. Морфологічні прояви F2 та F3 були зафіксовані у 20,37% та 35,19% з досліджених біоптатів та некроптів.

Циротичні зміни в тканині печінки реєструвались в третині зразків (33,33%) коінфікованих та в 3,0 рази частіше ніж при моноінфекції. В цілому виражені фібротичні та циротичні зміни спостерігалися в зразках тканини печінки у 68,52% хворих на коінфекцію, що було в 1,7 рази частіше ніж при моноінфекції (27,38%) (табл. 3).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих із коінфекцією ХГС/ВІЛ морфологічні

зміни в печінці, характерні для вірусного гепатиту С, мали переважно слабку і помірну запальну активність (79,63%) з ознаками виражених фібротичних змін та цирозу печінки (71,74%), що в 1,4- 1,7 рази перевищувало подібні у пацієнтів з моноінфекцією.

2. У хворих на коінфекцію зафіксоване достовір-

не ($p < 0,001$) зростання вмісту ММП-2 в сироватці крові залежно від поглиблення фібротичних змін у тканині печінки, при наявності циротичних змін даний показник перевищував початкові рівні в 4,6 рази та, незалежно від стадії фіброзу, був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ХГС ($p < 0,001$).

Список літератури

- Баранов А. В. Эпидемиологические и клинические особенности хронического гепатита С / А. В. Баранов, В. В. Малеев // Эпидемиология и инфекц. болезни. - 2008. - № 2. - С. 32-35.
- Карпов С. Ю. "Мягкий" хронический гепатит С / С. Ю. Карпов // Гепатологический форум. - 2008. - № 3. - С. 12-18.
- Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: A 5-year follow-up of 150 patients / S. L. George, B. R. Bacon, E. M. Brunt [et al.] // Hepatology. - 2009. - Vol. 49 (3). - P. 729-38.
- Differences in CD4+ T-Cell Immune Activation in HIV, HCV, and HIV/HCV Coinfection are Influenced by HIV and HCV Infection Status / A. Hodowanec, K. Brady, W. Gao [et al.] // Abstract MOPE011, presented at XIX International AIDS Conference, (Washington, DC, July 2012).
- Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfecting by HIV and HCV despite high CD4 cell count / P. Bonnard, F. X. Lescure, C. Amiel [et al.] // J. Viral Hepat. - 2007. - Vol. 14 (11). - P. 806-811.
- Effects of HCV coinfection on apoptosis of CD4+ T-cells in HIV-positive patients / C. Korner, B. Kramer, D. Schulte [et al.] // Clin. Sci. (Lond). - 2009. - Vol. 116 (12). - P. 861-870.
- European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults / J. Rockstroh, S. Bhagani, Y. Benhamou [et al.] // HIV Med. - 2008. - Vol. 9 (2). - P. 82-88.
- Incidence of Severe Hepatotoxicity Related to Antiretroviral Therapy in HIV/HCV Coinfected Patients / E. L. Heil, M. L. Townsend, K. Shipp [et al.] // AIDS Research and Treatment. - 2010. - Vol. 10. - P. 1155-1159.]
- Kim A. Coinfection with HIV-1 and HCV - a one-two punch / A. Kim, R. Chung // Gastroenterology. - 2009. - Vol. 137 (3). - P. 795-814. Loko M.-A. The French national prospective cohort of patients co-infected with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH): Early findings, 2006-2010 / M.-A. Loko, D. Salmon, P. Carrieri // BMC Infectious Diseases. - 2010. - № 10. - P. 303-314.
- Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis / H. H. Thein, Q. Yi, G. J. Dore [et al.] // AIDS. - 2008. - Vol. 22 (15). - P. 1979-1991.
- Operskalski E. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies / E. Operskalski, A. Kovacs // Curr. HIV/AIDS Rep. - 2011. - № 8. - P. 12-22.
- Progression of Fibrosis in HIV and Hepatitis C Virus-Coinfected Patients Treated with Interferon plus Ribavirin-Based Therapy: Analysis of Risk Factors / F. Bani-Sadr, N. Lapidus, P. Bedossa [et al.] // Clinical Infectious Diseases. Advertising, Reprints and Jomal Supplements. - 2008. - Vol. 46 (Issue 5). - P. 768-774.

Мороз Л.В., Давидюк І.А., Шипулін В.П.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ ХГС/ВИЧ

Резюме. В данной статье представлены результаты определения уровня матричных металлопротеиназ-2 для оценки степени фиброза печени. Полученные результаты сравнили с гистологическими данными при пункционной биопсии печени и аутопсии у больных с коинфекцией ХВГС + ВИЧ. В качестве группы сопоставления избрано больных с хроническим вирусным гепатитом С. Полученные данные позволяют считать ММП-2 универсальным неинвазивным фибротичным маркером.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, матричных металлопротеиназ-2, фиброз.

Moroz L.V., Davidiuk I.A., Shipulin V.P.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE LIVER IN PATIENTS WITH CO-INFECTED HCV/HIV

Summary. This article presents the results of determining the level of matrix metalloproteinase-2 to assess the degree of liver fibrosis. The results were compared with the histological features in the liver biopsy and autopsy of the patients with HCV/HIV. The patients with chronic hepatitis C were selected as the group of comparisons. These data suggest MMP-2 universal fibrotic noninvasive marker.

Key words: chronic hepatitis C, HIV, matrix metalloproteinase-2 fibrosis.

Стаття надійшла до редакції 22.05.2013 р.

Мороз Лариса Василівна - д.мед.н., професор, завідувача кафедрою інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; (0432) 435813;

Давидюк Ірина Олександрівна - к.мед.н., асистент кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; (0432) 435813;

Шипулін Володимир Петрович - Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.І. Шупика.