



Ю.Ю. Рябоконт

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОФАНУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В ІЗ РЕАКТИВАЦІЄЮ EBV-ІНФЕКЦІЇ*Запорізький державний медичний університет***Ключові слова:** *гострий гепатит В, EBV-інфекція, лікування*

У хворих на гострий гепатит В із реактивацією EBV-інфекції призначення імунофану призводить до скорочення тривалості синдрому цитолізу, підвищенню вмісту інтерферону- γ , найчастішою сероконверсією з появою anti-HBe, відновленню показників деградації білкових молекул.

Проблема гепатиту В визначається високим рівнем захворюваності, тяжкістю перебігу й ризиком хронізації з подальшим розвитком цирозу печінки [1]. Згідно матеріалів ВООЗ, щорічно первинно заражаються HBV більше 50 млн. людей. У 10% гострий гепатит В (ГГВ) трансформується в хронічний, переважно необоротний. HBV-інфекція посідає 9 місце серед поширених причин смерті [9]. В патогенезі ГГВ стан клітинної ланки імунітету відіграє провідну роль у кліренсі вірусу й HBV інфікованих клітин [1]. При цьому патологічний процес перебігає на фоні утворення активних форм кисню. В умовах окисного стресу переважають процеси окисної модифікації білків (ОМБ), що приводить до втрати їхньої біологічної активності, при цьому ОМБ генерують нові антигени й негативно впливають на імунну відповідь [10].

Останнім часом в літературі з'являються поодинокі роботи, у яких обговорюється вплив реактивації герпесвірусних інфекцій на перебіг вірусних гепатитів, які поєднуються із герпесвірусною інфекцією в 10,5-35,3 % випадків [3,4]. Більшість дорослого населення інфікована вірусом Епштейна-Барр (EBV). EBV повністю ніколи не виділяється 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 [2]. В період реплікації EBV продукує білки з властивостями цитокінів та цитокінових рецепторів, які здатні модулювати імунну відповідь [6].

Ціль роботи - оцінити ефективність застосування імунофану у хворих на ГГВ в поєднанні з реактивацією EBV-інфекції завдяки визначенню динаміки серологічних маркерів, вмісту інтерферону- γ і окисної модифікації білків крові.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням був 31 хворий на ГГВ із наявністю серологічних ознак реактивації EBV-інфекції, які лікувалися в відділенні вірусних гепатитів обласної інфекційної клінічної лікарні міста Запоріжжя. Всі діагностичні та лікувальні процедури здійснювали за інформованою письмовою згодою пацієнтів. Хворі були поділені на групи: I група – 19 хворих, які отримали базисну терапію; II група – 12 хворих, які в період ранньої реконвалесценції додатково отримали курс терапії імунофаном ("Біонокс", Росія) - імунорегуляторним пептидом четвертого покоління, який призначався пацієнтам внутрішньом'язово по 1,0 мл 0,005% розчину кожні 3 дні на курс 10 ін'єкцій.

В динаміці на тлі лікування імунофаном досліджували продукти ОМБ у сироватці крові методом Halliwell B., 1999 [8], визначали альдегідфенілгідрозони (АФГ) і кетондінітрофенілгідрозони (КФГ). Імунологічні методи включали визначення у сироватці крові інтерферону- γ (ІФН- γ) й специфічних імуноглобулінів відповідно до методик, запропонованих виробниками: ІФН- γ (ProCon, Росія); anti-HBe, anti-EBV-VCA IgM, anti-EBV-NA IgG (БЕКТОР-БЕСТ, Росія). Метод ІФА проведено з використанням приладу DigiScan-400 (Австрія). Підрахунок результатів здійснювали в автоматичному режимі в програмі DigiWin Version 3.30 (License № 8252). Контрольна група - 20 здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих результатів з використанням сформованої бази даних в програмі "Statistica 6.0 for Windows".

Робота є фрагментом НДР кафедри інфекційних хвороб "Оптимізація патогенетичного лікування хворих на гепатити В і С", (0106U008121). Всі спеціальні методи обстеження хворих й осіб контрольної групи проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії (завідувач - професор Абрамов А.В.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень виявлено, що на 2-3 тижні базисного лікування (до призначення імунофану) у кожного третього хворого на ГГВ зберігалися слабкість (6 – 31,6 % і 4 – 33,3 % відповідно I і II групи), у ряду хворих зниження апетиту (4 – 21,1% і 2 – 16,7%), періодично турбувала тяжкість у правому підребер'ї (3 – 15,8% і 2 – 16,7%). Біохімічні показники крові в цей термін спостереження у хворих обох груп не відрізнялися. Загальний білірубін склав (43,8 \pm 5,6) і (38,9 \pm 4,9) мкмоль/л; активність АлАТ (5,2 \pm 0,3) і (4,9 \pm 0,3) ммоль/год.л відповідно у хворих I і II груп.

На 6-7 тижні лікування у хворих, що отримали лише базисну терапію, відзначено нормалізацію загального білірубіну у більшості хворих (16 – 84,2%), у інших цей показник залишався підвищеним у межах 22,4-28,6 мкмоль/л. Активність АлАТ у пацієнтів I групи, порівняно із попередніми строками спостереження, знизилася (P<0,05) до (2,3 \pm 0,4) ммоль/год.л, однак нормалізація цього показника відзначена тільки у 4 (21,1%) пацієнтів. У хворих, які додатково лікувалися імунофаном, на момент завершення курсу терапії активність АлАТ знизилася (P<0,05) до (1,1 \pm 0,1) ммоль/год.л, крім того у 6 (50,0%) пацієнтів зареєстровано нормалізацію цього показника.



У всіх хворих II групи після лікування імунофаном загальний білірубін був в межах норми. Порівняння виразності цитолітичного синдрому показало нижчу ($P < 0,01$) активність АЛАТ в сироватці крові у пацієнтів, які додатково отримали курс лікування імунофаном.

Аналіз вмісту ІФН- γ в сироватці крові показав відсутність статистично значимої різниці у хворих обох досліджуваних груп на 2-3 тижні базисної терапії. В подальшому у хворих, які лікувалися імунофаном, вміст ІФН- γ збільшився ($p < 0,01$) до $(137,99 \pm 8,01)$ пкг/мл і став вище ($p < 0,01$), ніж в контролі. У хворих I групи, які лікувалися базисними засобами, вміст ІФН- γ мав тенденцію до підвищення ($p > 0,05$) і склав $(99,76 \pm 7,23)$ проти $(95,48 \pm 6,93)$ пкг/мл в контролі.

За даними серологічних досліджень, у періоді розпаду хвороби у всіх хворих обох груп в крові виявлявся HBsAg і anti-HBcor IgM, у 15 (78,9%) пацієнтів I групи і у 9 (75,0%) хворих II групи був позитивним HBeAg (рис. 1).

У хворих на ГГВ із серологічними ознаками EBV-інфекції після лікування імунофаном частіше реєструвалося зникнення антигенних маркерів HBsAg і HBeAg. Поверхневий HBsAg залишався позитивним на 6-7 тижні лікування у 4 (33,3%) хворих II групи проти 17 (89,5%) пацієнтів I групи. Циркуляція HBeAg залишалася тільки у 2 (10,5%) хворих I групи. Аналіз сероконверсії з появою anti-HBe на 6-7 тижні лікування показав найчастішу ($P < 0,05$) появу цих антитіл у пацієнтів, які лікувалися імунофаном – 9 (75,0%) проти 4 (40,0%) пацієнтів, які отримали базисну терапію (рис. 1). Зазначено, що вміст anti-HBe в сироватці крові хворих II групи був вище ($P < 0,05$), ніж у хворих I групи, і склав $(1,59 \pm 0,15)$ од проти $(0,99 \pm 0,24)$ од відповідно.

В результаті проведеного аналізу виявлено, що у хворих на ГГВ I групи на 2-3 тижні базисного лікування показники, які відображають деструкцію білкових молекул, були вище, ніж у здорових осіб. Продовження базисного лікування супроводжувалося тенденцією до відновлення цих показників. В цей термін обстеження показники як

спонтанної, так і індукованої ОМБ сироватки крові залишалися вище, ніж в контролі (табл. 1).

У хворих на ГГВ II групи на 2-3 тижні базисного лікування показники ОМБ сироватки крові не відрізнялися від параметрів пацієнтів I групи та були вище контролю. Лікування імунофаном хворих супроводжувалося зменшенням ($P < 0,01$) показників ОМБ сироватки крові, які на 6-7 тижні лікування не відрізнялися ($P > 0,05$) від показників контролю. Показники спонтанної та індукованої ОМБ сироватки крові на момент завершення терапії імунофаном у пацієнтів II групи були нижче ($P < 0,01$), ніж у хворих, які лікувалися тільки базисними засобами (табл. 1). Корелятивний аналіз дав змогу зареєструвати корелятивний зв'язок ($r = +0,36$, $P < 0,05$) між активністю АЛАТ та АФГ індукованої ОМБ сироватки крові, яка відображає резервно-адаптаційні можливості організму.

Виявлена нами позитивна динаміка досліджуваних параметрів при лікуванні імунофаном хворих на ГГВ із реактивацією EBV-інфекції демонструє позитивний імуномодулюючий вплив препарату, що, на нашу думку, багато в чому зумовлено зниженням негативного впливу активних метаболітів кисню на імунокомпетентні клітини. Відомо, що результат патологічного процесу багато в чому визначається взаємовідносинами антиоксидантних і переоксидантних механізмів, іншими словами, здатністю антиоксидантної системи захищати клітину від вільних радикалів і перекисів [7]. За даними літератури, імунофан викликає посилення активності каталази, що є одним з основних ферментів антиоксидантної системи, а також церулоплазміну – активного учасника й регулятора вільно-радикальних процесів, дефіцит якого змінює гострофазову білкову відповідь на вірусну інфекцію й впливає на реактивність лімфоцитів [5].

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ГГВ із реактивацією EBV-інфекції призначення імунофану призводить до скорочення тривалості синдрому цитолізу із нормалізацією активності АЛАТ у 50,0 проти 21,1% пацієнтів, підвищенню вмісту

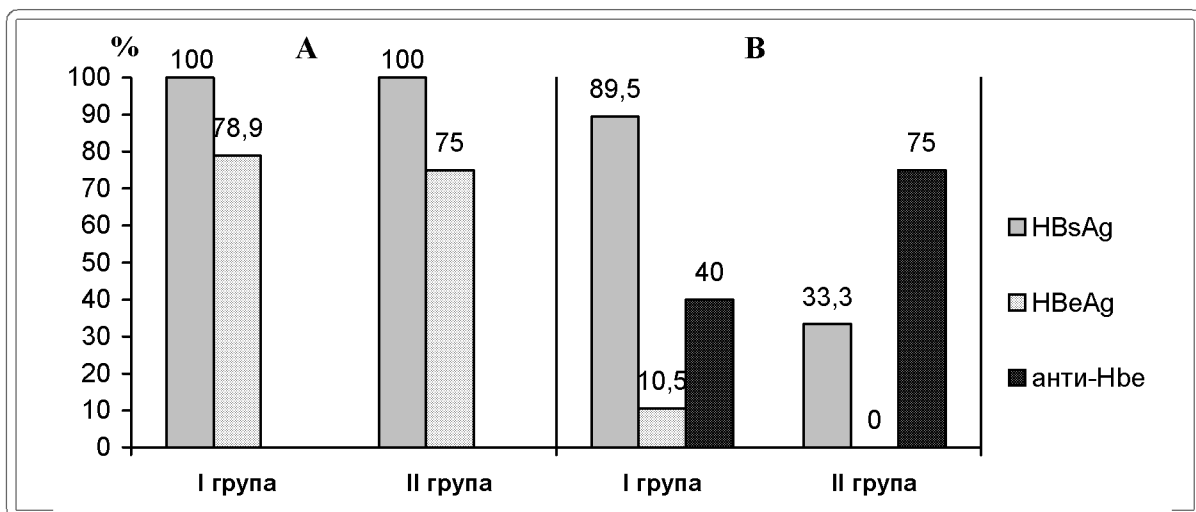


Рис. 1 Показники серологічного профілю хворих на ГГВ залежно від лікування (А - в розпаді захворювання; В - після завершення курсу лікування)



Показники ОМБ сироватці крові у хворих на ГГВ із реактивацією EBV-інфекції залежно від курсу лікування

| Група | ОМБ спонт., ум.од./гр. білка | | ОМБ інд., ум.од./гр. білка | |
|-----------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
| | АФГ | КФГ | АФГ | КФГ |
| Контроль | 0,056±0,007 | 0,042±0,005 | 0,105±0,010 | 0,045±0,006 |
| Хворі I 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 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 ***** |

* - різниця достовірна порівняно із здоровими людьми; ** - з показниками хворих до початку лікування; *** - з показниками хворих I групи.

ГФН-γ, зникненню антигенних маркерів та найчастішою сероконверсією з появою anti-HBe (75,0 проти 40,0 %), відновленню показників деструкції білкових молекул.

2. Включення в комплекс обстеження хворих на ГГВ серологічних показників реактивації EBV-інфекції є доцільним для вирішення необхідності своєчасного проведення корекції імунного і антиоксидантного статусу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возіанова Ж.І., Корчинський М.С. Хронічні вірусні гепатити // Журнал практичного лікаря. - 2002. - № 6. - С.7-14.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. - 3-е изд., доп. - К.: ООО "Полиграф плюс", 2006. - 482 с.
3. Дубинська Г.М. та ін. Деякі особливості клінічних проявів хронічних гепатитів, асоційованих з вірусом Епштейна-Барр, в імунокомпетентних осіб // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста: Матеріали науково-практичної конференції, 26-27 квітня 2007 року, Донецьк. - С. 38-40.
4. Думбрава В. и соавт. Особенности клинико-параclinical показателей при хроническом вирусном гепатите С в ассоциации с герпес-вирусной инфекцией // Гепатология. - 2004. - № 1. - С. 48-49.
5. Лебедев В.В. и соавт. Имунофан - регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней. Под. Ред. В.И. Покровского. - М.: ПРАМИНКО, 1998. - 120с.
6. Cohen J.I. Epstein-Barr virus and the immune system // JAMA. - 1997. - Vol. 278, № 6. - P. 510-513.
7. Frei B., Stocker R., Ames B.N. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1988. - Vol. 85. - P. 9784-9792.
8. Halliwell B. Free Radicals Biology Medicine. - Oxford Press, 1999. - 248 p.
9. Vail B.A. Management of chronic viral hepatitis // Am. Fam. Physician. - 1997. - Vol. 55. - P. 2749-2756.
10. Wuttge D.M. et al. T-cell recognition of lipid peroxidation products breaks tolerance to self proteins // Immunology. - 1999. - Vol. 98, N2. - P. 273-279.

Надійшла 10.03.2008р.

Ю.Ю. Рябоконт

Эффективность применения имунофана у больных острым гепатитом В с реактивацией EBV-инфекции

У больных острым гепатитом В с реактивацией EBV-инфекции назначение имунофана приводит к укорочению длительности синдрома цитолиза, повышению содержания интерферона-γ, наиболее частой сероконверсией с появлением anti-HBe, восстановлению показателей деструкции белковых молекул.

Ключевые слова: острый гепатит В, EBV-инфекция, лечение

Yu. Yu. Ryabokon'

Efficiency of immunofan therapy at patients with acute hepatitis B with reactivation EBV-infection

At patients with acute hepatitis B with reactivation EBV-infection prescribe immunofan gives positive effect on cytolysis syndrome, increase of the maintenance of interferon-γ, occurrence anti-HBe, normalization parameters of oxidative paravariation of serum proteins.

Key words: acute hepatitis B, EBV-infection, treatment

Відомості про авторів:

Рябоконт Юрій Юрійович, асистент курсу дитячих інфекцій ЗДМУ.

Адреса для листування:

Рябоконт Юрій Юрійович, 69035, г. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, ЗДМУ, кафедра інфекційних хвороб.

Тел.: (061) 224-07-88