УДК 616.52.14-003.52.74

РІВЕНЬ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ ТА ЇХ МОЛЕКУЛЯРНИЙ СКЛАД У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ПЕРСИСТУЮЧИХ TORCH-ІНФЕКЦІЙ

Р.Б. Чхетіані

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Згідно з результатами сучасних клініко-епідеміологічних досліджень, у останні роки відмічається неухильне підвищення кількості хронічний токсичний гепатит (ХТГ) [9]. Зростання частоти зустрічання ХТГ обумовлено не тільки значним забрудненням довкілля токсичними агентами (ксенобіотиками), але й погіршанням здоров'я населення, що вимушено з приводу хронічних захорювань тривалий час приймати різноманітні лікарські засоби, більшість з яких є ксенобіотиками [1, 4, 6, 7, 13]. Актуальність цієї проблеми з кожним роком підвищується через збільшення числа пацієнтів з коморбідністю TORCH-інфекцій та хронічних уражень печінки [3].

Клінічний досвід показує, що наявність частих загострень інфекцій TORCH-групи негативно впливає на перебіг ХТГ. Але детально патогенетичні особливості ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій детально не вивчені. При цьому у літературі, що доступна, відсутні дані щодо вивчення імунного статусу хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій, зокрема рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та їхнього молекулярного складу у сироватці крові. Виходячи з даних обставин, ми вважали доцільним вивчити загальний рівень та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій, що буде сприяти поглибленню даних про патогенез вказаної коморбідної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи "Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі TORCH-інфекцій" (№ держреєстрації 01139U001126).

Метою роботи було вивчення рівня ЦІК та їхнього молекулярного складу у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій у динаміці загальноприйнятого лікування.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 75 хворих із загостренням ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій у віці від 36 до 62 років, з них 40 чоловіків та 35 жінок, середній вік становив (48,3 ± 0,9) роки. Діагноз ХТГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (сонографічне обстеження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. З метою виключення вірусного ураження печінки протягом періоду лікування було проведено двократне дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ): B, C та D за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи інших маркерів ВГ хворі були вилучені з подальшого обстеження. АТ до вірусів TORCH-групи визначали за допомогою гетерогенного (твердофазного) методу ІФА. ДНК вірусів визначали за допомогою якісної методики ПЛР. Хворі, що знаходилися під наглядом, отримували загальноприйняте лікування [2, 10].

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження для реалізації мети дослідження у хворих, що були під наглядом, вивчали концентрацію ЦІК у сироватці крові, що визначали методом преципітації в розчині поліетиленгліколя (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон [11]. Молекулярний склад ЦІК з виділенням фракцій велико- (>19S), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів визначали шляхом диференційованої преципітації у 2,0%, 3,5% та 6% розчинах ПЕГ [12]. Статистичну обробку результатів здійснювали на персокомп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно– і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5) [8].

Отримані результати та їх обговорення

До початку лікування хворі ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, з'являли скарги на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, зниження або відсутність апетиту, нестійкість настрою, емоційну лабільність, безсоння, збільшену дратівливість, головний біль, нудоту, гіркоту у роті, почуття тяжкості або біль у

правому підребер'ї, нерідко - свербіж шкіри. При об'єктивному обстеженні було виявлено помірна іктерічність склер та субіктеричність шкіри, обкладеність язика брудним сірим чи білим нальотом, гепатоспленомегалія, чутливість краю печінки при пальпації.

За даними біохімічного обстеження, які характеризують функціональний стан печінки в обстежених хворих, відмічалося помірне підвищення вмісту загального рівня білірубіну у сироватці крові (в межах (28,5-30,1) мкмоль/л), збільшення кількості фракції прямого (зв'язаного) білірубіну (в межах (11,8-12,5) мкмоль/л), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ (в межах (1,87-1,92) ммоль/год л) і АсАТ (в межах (1,36-1,41) ммоль/год л) показника тимолової проби (в межах 7,6-8,1) од.), активності екскреторних ферментів – ЛФ (в межах (8,0-8,4) ммоль/л) та ГГТП (в межах (84,3-84,9) ммоль/л), що свідчило про наявність в обстежених хворих до початку лікування синдромів цитолізу та водночас – внутрішньопечінкового холестазу (тобто холестатичного компоненту).

При проведенні імунологічного дослідження до початку лікування було встановлено, що у обстежених хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, відмічалося підвищення загального рівня ЦІК з дисбалансом їхнього молекулярного складу. Так, загальний рівень ЦІК в сироватці крові обстежених пацієнтів був підвищений в середньому в 2,06 рази відносно норми і складав (3,87±0,05) г/л (норма 1,88±0,07 г/л) (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій до початку лікування (M±m)

Вивчені показники		Норма	Хворі на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій (n=75)	P
ЦІК заг.,	г/л	1,88±0,07	3,87±0,05	<0,001
в тому числі:				
велико-	%	45,2±2,2	21,2±1,7	<0,001
молекулярні	г/л	0,85±0,03	0,82±0,04	<0,05
середньо-	%	32,2±1,3	47,5±1,4	<0,01
молекулярні	г/л	0,61±0,02	1,84±0,03	<0,001
дрібно-	%	22,6±1,4	31,3±0,9	<0,05
молекулярні	г/л	0,42±0,02	1,21±0,04	<0,001

Примітка: у табл. 1 та 2 показник P відображає вірогідність різниці між відповідним показником та нормою.

При дослідженні молекулярного складу ЦІК у обстежених хворих було встановлено, що зростання рівня ЦІК відбувалося переважно за рахунок найбільш токсигенних середньо- та дрібномолекулярних фракцій, оскільки простежувалась чітка тенденція до збільшення як відсоткового вмісту, так і абсолютної кількості даних показників. Вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) на момент вступу до стаціонару в абсолютному вирахуванні був вище нормальних значень в середньому в 3,01 рази та складав (1,84±0,03) г/л) (P<0,001), у відносному вирахуванні (47,5±1,4)%, що перевищувало нормальні значення у 1,48 рази (P<0,01). Концентрація дрібномолекулярних ЦІК в обстежених хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій до початку лікування складала в середньому в абсолютному вирахуванні (1,21±0,04) г/л, тобто була підвищена в 2,9 рази, а у відносному – (31,3±0,9)%, що було більш норми у 1,38 рази (P<0,01).

При дослідженні загального рівня ЦІК та їхнього молекулярного складу у обстежених хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, було встановлено, що на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятої терапії, незважаючи на деяку позитивну тенденцію, не відбулося повного відновлення вивчених показників до нормальних значень (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій після завершення лікування (M±m)

Вивчені показники		Норма	Хворі на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій (n=75)	P
ЦІК заг.,	г/л	1,88±0,07	2,81±0,04	<0,01
в тому числі:				
велико-	%	45,2±2,2	25,6±1,4	<0,01
молекулярні	г/л	0,85±0,03	0,72±0,02	<0,05
середньо-	%	32,2±1,3	43,4±1,3	<0,05
молекулярні	г/л	0,61±0,02	1,22±0,04	<0,001
дрібно-	%	22,6±1,4	31,0±0,7	<0,05
молекулярні	г/л	0,42±0,02	0,87±0,03	<0,001

Так, загальний рівень ЦІК в сироватці крові обстежених осіб знижувався в динаміці лікування в 1,38 рази та складав в середньому (2,81±0,04) г/л, що, однак, було вище норми в середньому в 1,49 рази (P<0,01). Рівень середньомолекулярної фракції (11S-19S) на момент завершення лі-

кування в абсолютному вирахуванні знижувався в 1,51 рази та складав в середньому (1,22±0,04) г/л, що перевищувало значення норми даного показника в 2,0 рази (P<0,001). У відносному вирахуванні вміст середньомолекулярної фракції дорівнював в цей період дослідження в середньому (43,4±1,3)%, що перевищувало нормальні значення у 1,35 рази (P<0,05). Концентрація дрібномолекулярних ЦІК в обстежених осіб на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, після завершення лікування зменшувалася в абсолютному вирахуванні в 1,39 рази складала в середньому (0,87±0,03) г/л та при цьому була більш норми в 2,07 рази (P<0,001); у відносному вирахуванні рівень фракції дрібномолекулярних імунних комплексів (<11S) знижувався в середньому в 1,1 рази та складав (31,0±0,7)%, що було більш норми у 1,37 рази (P<0,05).

Отже, проведення терапії загальноприйнятими засобами у хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, має певний позитивний вплив на імунологічні показники, а саме на рівень циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад, але не забезпечує нормалізації вивчених показників, тобто зберігаються вірогідні порушення з боку імунного гомеостазу. Тому можна вважати патогенетично доцільним застосування в комплексі терапевтичних заходів хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, сучасних імуноактивних лікарських засобів з метою відновлення імунологічного гомеостазу.

Висновки

1. До початку лікування хворі ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, з'являли скарги на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, зниження або відсутність апетиту, нестійкість настрою, емоційну лабільність, безсоння, збільшену дратівливість, головний біль, нудоту, гіркоту у роті, почуття тяжкості або біль у правому підребер'ї, нерідко - свербіж шкіри. При об'єктивному обстеженні було виявлено помірна іктерічність склер та субіктеричність шкіри, обкладеність язика брудним сірим чи білим нальотом, гепатоспленомегалія, чутливість краю печінки при пальпації.

2. За даними біохімічного обстеження, які характеризують функціональний стан печінки в обстежених хворих, відмічалося помірне підвищення вмісту загального рівня білірубіну у сироватці крові, збільшення кількості фракції прямого (зв'язаного) білірубіну, активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ, показника тимолової проби, активності екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП.

3. У хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, при проведенні імунологічного дослідження до початку лікування було виявлено підвищення загального рівня ЦІК в сироватці крові в середньому в 2,06 рази стосовно норми та дисбаланс молекулярного складу імунних комплексів, який полягав у збільшенні відносно норми середньомолекулярної фракції ЦІК в середньому в 3,01 рази та дрібномолекулярної фракції імунних комплексів - в 2,9 рази.

4. При проведенні загальноприйнятого лікування відмічена деяка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак не відбулося відновлення імунологічного гомеостазу: загальний рівень ЦІК на момент завершення лікування залишався в 1,49 рази вище норми, концентрація середньомолекулярної фракції ЦІК - в 2,0 рази, дрібномолекулярних ЦІК - в 2,07 рази.

5. Виходячи з отриманих нами даних, перспективою подальших досліджень є вивчення інших ланок імунної відповіді у хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, зокрема виявлення особливостей функціональної активності клітинної ланки імунітету у хворих з даною коморбідною патологією.

Література

1. *Бабак О.Я. Лекарственно-индуцированные поражения печени: особенности выявления, постановки диагноза и ведения пациентов / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Здоров'я України. - 2012. - № 2. - С. 32–35.*
2. *Буеверов А.О. Патогенетические подходы к лечению лекарственных поражений печени / А.О. Буеверов // Гастроэнтерология. - 2008. - № 1. - С. 43–46.*
3. *Возианова Ж.И. TORCH-инфекции / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. – 2008. - № 4. – С. 28-32.*
4. *Гріненко Н.Г. Хронічні токсичні гепатити // Н.Г. Гріненко, О.В. Купрашенко // Журн. практичного лікаря. - 2008. - №5/6. - С. 53-54.*
5. *Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. – Киев: Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.*
6. *Змушко Е. И. Медикаментозные осложнения / Е.И. Змушко, Е.С. Белозерова. - СПб., 2001. - 425 с.*
7. *Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. – 170 с.*
8. *Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.*
9. *Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова. – СПб.: Крылов, 2008. – 192 с.*
10. *Рациональная диагностика и фармакотерапія заболеваний внутренних органов // Справочник врача «Семейный врач, терапевт» / Под ред. О.Я. Бабака. - К.: Доктор-Медиа, 2011. – 454 с.*
11. *Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, В.Е. Рычнев // Лабораторное дело. – 1986. – № 3. – С. 159 – 161.*

12. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, П.К. Бойченко // Врачебное дело. – 1990. - № 6. – С. 116 - 118.

13. Kleiner D.E. The pathology of drug-induced liver injury / D.E. Kleiner // Semin. Liver Dis. – 2009. - №29(4). – P. 364-372.

Резюме

Чхетіані Р.Б. *Рівень циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярний склад у хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій.*

Проаналізований рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ) на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій. Встановлено, що застосування загальноприйнятої терапії ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій має певний позитивний вплив на імунологічні показники, але не обумовлює повної нормалізації концентрації ЦІК та їхнього молекулярного складу у крові хворих.

***Ключові слова*:** хронічний токсичний гепатит, TORCH-інфекції, циркулюючі імунні комплекси, молекулярний склад, патогенез.

Резюме

Чхетиани Р.Б. *Уровень циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав в сыворотке крови больных хроническим токсическим гепатитом на фоне хронических персистирующих TORCH-инфекций.*

Проанализирован уровень циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав у больных хроническим токсическим гепатитом (ХТГ) на фоне хронических персистирующих TORCH-инфекций. Установлено, что применение общепринятой терапии ХТГ на фоне хронических персистирующих TORCH-инфекций имеет позитивное влияние на иммунологические показатели, но не обусловливает нормализацию концентрации циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярного состава в крови больных.

***Ключевые слова*:** хронический токсический гепатит, TORCH-инфекции, циркулирующие иммунные комплексы, общепринятое лечение, патогенез.

Summary

Chhetiani R.B. *Concentration of circulatory immune complexes and it's molecular composition at the serum of the patients with chronic toxic hepatitis on background of TORCH-infections.*

The concentration of circulatory immune complexes and it's molecular composition at the serum of patients with chronic toxic hepatitis (CTH) on background of TORCH-infections was analysed. It was set that application of the generally accepted therapy of CTH on background of TORCH-infections has certainly a positive influence on immunological indexes, but does not stipulate normalization concentration of circulatory immune complexes and their molecular composition at the blood serum.

***Key words*:** chronic toxic hepatitis, TORCH-infections, circulatory immune complexes, molecular composition, generally accepted therapy, pathogenesis.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.О. Тєрьошин

УДК 616.36-002-08:[616.91+616.839

ВПЛИВ СУБАЛІНУ ТА ОРНІТОКСУ НА СТАН КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ НА ТЛІ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ ДИСТОНІЇ

Я.Л. Юган

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Розповсюдженість дифузних хронічних уражень печінки, зокрема неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) серед населення за останні десятиріччя невпинно зростає, що пов'язано з соціально-економічними проблемами, забрудненням довкілля, незбалансованим харчуванням, хронічними стресами, тощо. Розвиток тяжких ускладнень при прогресуванні цієї патології, що приводять до ранньої інвалідізації та навіть летальних наслідків, робить дану проблему дуже актуальною для клінічної практики [6, 21]. Тому її вивчення представляє не лише науковий інтерес, але має і конкретне практичне використання.

Доказано, що НАСГ формується на тлі попереднього ожиріння печінки, тобто стеатозу цього органу (який раніше мав назву «жировий гепатоз»), так званого („першого поштовху" – the first hit); при впливі на організм такого хворого додаткових патогенних агентів, які викликають розвиток оксидативного стресу та водночас суттєве та тривале підвищення вмісту у крові прозапальних цитокінів (концепція „другого поштовху" – the second hit) [16, 20, 27]. За останні роки патогенез НАСГ неухильно підлягав детальному аналізу [2, 3, 23, 28]. При цьому було встановлено, що НАСГ прогресує при наявності додаткових негативних факторів, які сприяють активації процесів ліпопероксидаціїв в організмі та розвитку імунодефіцитних станів [5, 25]. Такими негативними факторами можуть виступати повторні та тривалі інфекційні процеси в організмі, в тому числі при повторних випадках респіраторних інфекцій [19] та грипі [26], негоспітальної пневмонії [14] та хронічного вірусного гепатиту С [11]. Таким фактором може виступати вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) – збудник інфекційного мононуклеозу (ІМ) [24].