

УДК [616.36-002+616.98]:612.12

**БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З
МОРФОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ У ПЕЧІНЦІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ
ГЕПАТИТОМ С ПОЄДНАНИМ З ХРОНІЧНОЮ АКТИВНОЮ
ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ**

Боднар В. А.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

Робота є фрагментом НДР академії «Вірусні гепатити В і С сполучені з вірусом простого герпесу: клініко-патогенетичні особливості, підходи до діагностики та лікування».
№ державної реєстрації 0103U001313

Актуальність проблеми. Проблема хронічних вірусних гепатитів є однією з найбільш актуальних у сучасній інфектології у зв'язку з поширенням, високою захворюваністю в різних вікових групах, несприятливими наслідками [1,2,5]. За даними літератури хронічні гепатити, зумовлені мікст-інфекцією, діагностуються у близько 15% хворих з хронічними дифузними ураженнями печінки. Одним з етіологічних чинників при мікст-формах хронічних вірусних гепатитів найчастіше виступає вірус гепатиту С (ВГС) [4]. В науковій літературі з'явилися повідомлення про виявлення вірусу Епштейна-Барр (ЕБВ) у гепатобіоптатів хворих з гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК), асоційованою з ВГС [9]. В останні роки обговорюється можливість посилення реплікації ВГС ядерним антигеном 1 вірусу Епштейна-Барр (ЕБНА 1) [8]. Безумовно, при мікст-інфекції – ХГС поєднаному з хронічною активною Епштейна-Барр вірусною (ХАЕБВ) патогенез ушкодження печінки має свої особливості, які потребують вивчення.

Мета дослідження – дослідити біохімічні показники у сироватці крові хворих з ХГС поєднаним з ХАЕБВ-інфекцією та співставити їх з морфологічними змінами в печінці.

Матеріал та методи дослідження. Для реалізації поставленої мети обстежили 32 хворих з ХГС у фазі реплікації, з яких у 20 осіб ХГС діагностований як моноінфекція (І група), а у 12 – ХГС поєднаний з ХАЕБВ-

інфекцією (II група). Вік обстежених від 25 до 56 років (чоловічої статі – 18, жіночої – 12). Тривалість інфікування ВГС – від 1 до 10 років. Діагноз ХГС та ХАЕБВ-інфекції встановлювали на підставі комплексу анамнестичних, клінічних, біохімічних, серологічних, молекулярно-біологічних показників [1,2] з обов'язковим виключенням інфікування іншими гепатотропними вірусами. Групи порівняння були рівноцінні за статтю, віком, тривалістю інфікування та генотипом ВГС.

Стандартні біохімічні дослідження проводилися уніфікованими методами і включали визначення активності - аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), амілази, вмісту білірубину і його фракцій, білка та білкових фракцій, сечовини, сечової кислоти, креатиніну. Показники ліпідного обміну визначали за вмістом у сироватці крові холестерину та тригліцеридів.

17 хворим (11 з I групи та 6 з II групи) з Iв генотипом була проведена черезшкірна пункційна біопсія печінки. Для гістологічного дослідження біоптати обробляли за загальноприйнятими методиками із забарвленням гематоксилін-еозином та пікрофуксином за методом Ван-Гізона [3]. Результати морфологічних досліджень оцінювали згідно розробленого протоколу, в якому враховували всі параметри змін гепатоцитів, їх ядер, синусоїдальних клітин, а також індекс гістологічної активності (ІГА) та гістологічний індекс склерозу (ГІС) [7].

Для математичної обробки одержаних даних використовували методи описової статистики і кореляційний аналіз. У випадках, коли дані мали дискретний характер розподілу, їхню обробку проводили із застосуванням непараметричних методів аналізу – критерію Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз включав метод Спірмена. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення. При дослідженні біохімічних показників сироватки крові встановлено, що хворі обох груп мали ознаки

цитолітичного, холестатичного синдромів, а II-ої групи, окрім того, ще й порушення білкового та жирового обмінів.

Так, підвищення активності АлАТ виявлялося у 12 хворих (60 %) I та 8 (66,6 %) II групи. У хворих обох груп активність АлАТ визначалася переважно як мінімальна або помірна: мінімально підвищена, в 2 рази за крайню межу норми, активність АлАТ реєструвалася у 7 хворих (35 %) I та у 4 (50 %) II групи, від 2 до 5 норм - у 4(33,3 %) та 2(25%) відповідно. В той же час підвищення активності АлАТ більш ніж у 5 разів за верхню межу норми було зафіксоване у хворих з мікст-інфекцією - 2 особи (25%). При порівнянні середніх показників активності АлАТ з'ясувалося, що у хворих II групи вони були вдвічі вищими ніж в I: $143,33 \pm 11,72$ од (від 41 до 335 од/л) та $70,18 \pm 55,58$ од (від 29 до 146 од/л) відповідно, $p < 0,05$.

Підвищення активності АсАТ реєструвалося у 11 хворих (55 %) I та 6 (50 %) II групи. У хворих обох груп переважала мінімально підвищена активність АсАТ: стовідсотково ($n=11$) у I та 66,6% ($n=4$) в II групі. Помірно підвищену активність АсАТ виявляли лише у хворих II групи - 33,3 % ($n=2$). Середні показники активності АсАТ у хворих I та II груп склали відповідно $47 \pm 5,36$ од/л (від 26 до 79 од) та $68,33 \pm 17,60$ од/л (35 до 125 од/л).

Підвищення активності ГГТП реєструвалося у 11 хворих (55 %) I і 6 хворих (50%) II групи. У хворих обох груп визначалися показники активності ГГТП, що не перевищували верхню межу норми більше ніж вдвічі, окрім одного з першої з гіперферментемією більше за чотири норми. Загалом, середні показники активності ГГТП визначалися на рівні $52,09 \pm 14,47$ од/л (від 7 до 200 од/л) у хворих I та $56,67 \pm 2,84$ од/л (від 47 до 63 од/л) II групи.

Рівень загального білірубіну у пацієнтів I групи не перевищував крайню межу норми, а у 2 (16,6%) обстежених II-ої визначався на рівні 40 мкмоль/л. Середні показники загального білірубіну склали $9,18 \pm 1,47$ мкмоль/л (від 5 до 21 мкмоль/л) в I-ій та $18,33 \pm 0,5$ мкмоль/л (від 7 до 40 мкмоль/л) в II групі. Порушення нормального співвідношення між прямою та непрямою фракціями білірубіну було зафіксоване лише у хворих II групи.

Показники активності лужної фосфатази (ЛФ) у хворих обох груп визначалися переважно в межах нормальних показників, за винятком однієї особи з другої, в якій активність ЛФ зареєстрована на рівні 125 од/л. Середні показники активності ЛФ в обстежених I та II груп склали відповідно $68 \pm 2,6$ од/л (від 59 до 90 од) та $83 \pm 7,45$ од/л (від 72 до 125 од/л).

Вміст загального білка у хворих обох груп визначався на рівні нормальних показників стовідсотково ($n=20$) в I та у переважній більшості - 83,3% ($n=10$) II групи. Однак у 2 (16,6%) хворих з мікст-інфекцією вміст загального білка перевищив верхню межу норми на 6-8 % із середнім показником $82,66 \pm 2,5$ г/л (від 68 до 87 г/л). В I групі середній показник вмісту загального білка становив $71 \pm 1,26$ г/л (від 62 до 78 г/л). В переважній більшості хворих I та II груп (11 (55%) та 7 (58,3%) відповідно) визначалася гіпергамаглобулінемія. Так, середній відсотковий вміст гамаглобулінів склав 19,5 % (від 17 до 23 %) у пацієнтів I та 23% (від 18 до 25%) II групи.

Показники амілази в сироватці крові хворих I групи коливалися в межах від 24 до 180 од/л (з середнім показником $69 \pm 11,43$ од/л), в II групі - від 37 до 158 од/л. із середнім - $87,66 \pm 15,57$ од/л, тобто не перевищували крайню межу норми як в I так і в II групі.

Вміст тригліцеридів у хворих I групи не відхилявся від меж норми (0,8 - 1,2 ммоль/л) із середнім показником $0,95 \pm 0,05$ ммоль/л. У хворих II групи показники вмісту тригліцеридів коливалися від 0,5 до 1,2 ммоль/л із середнім - $0,71 \pm 0,08$ ммоль/л. При індивідуальному аналізі з'ясувалося, що у 2 хворих (16,6%) II групи цей показник зафіксований за нижньою межею норми на 10-11%.

Вміст холестерину у хворих I групи коливався в межах від 3,1 ммоль/л до 6,2 ммоль/л із середнім показником - $5,7 \pm 0,42$ ммоль/л., в II групі - від 3,4 до 6,5 ммоль/л із середнім показником - $4,4 \pm 0,37$ ммоль/л. Показники, вищі за крайню межу норми, визначалися у 2 хворих (10 %) I та 2 (16,6%) II групи.

В усіх обстежених вміст сечової кислоти, сечовини та креатиніну визначався у межах норми.

Таким чином, у хворих обох груп зміни біохімічних показників були типовими для ХГС: з ознаками цитолітичного, холестатичного синдромів, диспротеїнемії. У хворих з мікст-інфекцією ці порушення були більш вираженими: активність АлАТ та АсАТ виявилася у 2,1 та 1,7 раз вищою; реєструвалося підвищення вмісту загального білірубину з порушенням співвідношення між прямою та непрямою фракціями, а також гіперпротеїнемія з підвищенням відсоткового вмісту гамаглобулінів.

Морфологічні зміни у печінці хворих обох груп також мали чіткі ознаки ХГС. Так, східчасті некрози гепатоцитів відмічали у 63,7 % хворих I та 66,7 % II групи. Характерною особливістю було виявлення у хворих обох груп тілець Каунсільмена: у третини хворих II групи (33,3%) – у великій кількості (2-3 бали), а у всіх хворих I групи – поодиноких (1 бал), що свідчить про більш виражені апонекротичні зміни у хворих з мікст-інфекцією [5]. У всіх хворих мали місце дистрофічні зміни гепатоцитів, які характеризувалися жировою та гідропічною дистрофією. У гепатобіоптатах хворих II групи стовідсотково виявлялася гетерогенність гепатоцитів – двоядерність та збільшення ядра (в I – у 81%), що вважається компенсаторно-регенеративною ознакою [3]. Внутрішньочасточкову запальну інфільтрацію, яку вважають характерною для ХГС [4], у хворих обох груп виявляли стовідсотково. Однак, у II групі ІГА в 1 та 2 бали визначали у 33,3% хворих, ще у третини – запальна інфільтрація розцінена як виражена з утворенням лімфоїдних скупчень за типом фолікулів (ІГА 3-4 бали). В I групі ІГА в 1 бал встановили у переважній більшості хворих (54,5%), 2 бали – у 27,2%, 3-4 бали – у 18,2%. Наслідки активності внутрішньочасточкового запалення виявлені у вигляді невеликих ділянок зрілої фіброзної тканини з залишковою інфільтрацією у всіх обстежених. Лімфоїдно-макрофагальні накопичення з активацією та проліферацією синусоїдальних клітин та лімфоцитозом у просвіті синусоїдів були оцінені в 2-3 бали у 33,3% хворих II та у 9,1% хворих I групи. Склеротичні зміни різного ступеню інтенсивності були властиві всім хворим I і II груп. Так, мінімальні, помірні та виражені склеротичні зміни у гепатобіоптатах осіб з мікст-патологією

діагностували з однаковою частотою – 33,3%, а в I групі були зафіксовані тільки як мінімальні (54,5%) та помірні (45,5%).

Отже, отримані нами дані свідчать, що морфологічні зміни в печінці хворих з мікст-інфекцією мають характерні ознаки ХГС, але за ступенем вираженості окремих ознак – запальна інфільтрація, апонекротичні зміни, гетерогенність гепатоцитів, відрізнялися від таких при моноінфекції.

Проведений кореляційний аналіз між біохімічними показниками сироватки крові та морфологічними ознаками ураження печінки виявив наявність достовірних кореляційних зв'язків в обох групах, але сильних зафіксовано більше у хворих з мікст-інфекцією (табл. 1).

Табл. 1

Коефіцієнти кореляції між біохімічними показниками сироватки крові та морфологічними ознаками ураження печінки хворих на ХГС поєднаному з ХАЕБВ-інфекцію

Морфологічні ознаки	АлАТ		АсАТ		ГГТП	
	ХГС	ХГС+ ХАЕБВ	ХГС	ХГС+ ХАЕБВ	ХГС	ХГС+ ХАЕБВ
ІГА	0,53	0,84*	0,19	0,48	0,36	0,84*
Апонекротичні зміни гепатоцитів	0,51	0,48	0,68*	0,84*	0,45	0,48
Гетерогенність гепатоцитів	0,20	0,84*	0,22	0,48	0,15	0,84*
Активність клітин-попередників фіброгенезу	0,68*	0,84*	0,76*	0,84*	0,50	0,81*
ГІС	0,38	0,84*	0,69*	0,48	-0,05	0,84*

Примітка: * - $p < 0,05$ - достовірні значення коефіцієнтів кореляції

Так, у хворих II групи активність АлАТ мала сильний кореляційний зв'язок з індексом гістологічної активності ($r=0,84$, $p < 0,05$), ступенем гетерогенності гепатоцитів ($r=0,84$, $p < 0,05$), активністю клітин-попередників фіброгенезу ($r=0,84$, $p < 0,05$) та гістологічним індексом склерозу ($r=0,84$, $p < 0,05$). У хворих з моноінфекцією активність АлАТ мала середні кореляційні зв'язки з тенденцією до достовірності з індексом гістологічної активності

($r=0,53$, $p>0,05$), вираженістю апонекротичних змін гепатоцитів ($r=0,51$, $p>0,05$) та достовірні із ступенем активності клітин-попередників фіброгенезу ($r=0,68$, $p<0,05$). В той же час активність АлАТ у хворих з моноінфекцією мала слабкий кореляційний зв'язок зі ступенем гетерогенності гепатоцитів ($r=0,2$, $p>0,05$) та гістологічним індексом склерозу ($r=0,38$, $p>0,05$).

За даними кореляційного аналізу показники активності АсАТ у хворих обох груп корелювали з апонекротичними змінами гепатоцитів та ступенем активності клітин-попередників фіброгенезу. Однак, у хворих з мікст-інфекцією ці кореляційні зв'язки були сильними та достовірними ($r=0,84$, $p<0,05$ та $r=0,84$, $p<0,05$ відповідно), а у хворих з моноінфекцією сильний кореляційний зв'язок зареєстрований лише між активністю АсАТ та ступенем активності клітин-попередників фіброгенезу ($r=0,76$, $p<0,05$). Між активністю АсАТ та вираженістю апонекротичних змін гепатоцитів зафіксований середньої сили достовірний кореляційний зв'язок ($r=0,68$, $p<0,05$).

Біохімічні показники холестазу також мали більше сильних кореляційних зв'язків з морфологічними ознаками ураження печінки у хворих з мікст-інфекцією. Так, сильна та достовірна кореляційна залежність виявлена між активністю ГГТП та індексом гістологічної активності ($r=0,84$, $p<0,05$), вираженістю гетерогенності гепатоцитів ($r=0,84$, $p<0,05$), активністю клітин-попередників фіброгенезу ($r=0,81$, $p<0,05$) та ГІС ($r=0,84$, $p<0,05$), чого не спостерігалось у хворих з моноінфекцією.

Таким чином, проведений кореляційний аналіз виявив наявність більшої кількості прямих сильних кореляційних зв'язків між біохімічними та морфологічними ознаками ураження печінки у хворих з мікст-інфекцією, що свідчить про глибші морфо-функціональні зміни у печінці цих хворих.

Отримані дані обумовлюють необхідність подальшого дослідження клініко-патогенетичних особливостей ХГС поєднаного з ХАЕБВ-інфекцією.

Література

1. *Возіанова Ж.І.* Інфекційні та паразитарні хвороби: В 3 т. – К.: Здоров'я, 2001.
2. *Громашевська Л.Л.* Діагностика хронічного гепатиту С: біохімічні дослідження// Лабораторна діагностика. – 2003. – №4. – С. 9-13.
3. *Логвинов А.С., Аруин Л.И.* Клиническая морфология печени. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
4. *Филимонов П.Н., Гаврилова Н.И., Ольховикова Е.А. и др.* Сравнительная морфология хронического сочетанного вирусного гепатита В+С и моногепатитов В и С у детей // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2001. – №2. – С. 54-61.
5. *Лук'янова О.М., Задорожна Т.Д., Денисова М.Ф.* Клініко-морфологічні особливості склерогенезу печінки у дітей, хворих на хронічні гепатити // Журн. АМН України. – 2003. –Т.9, №2. – С. 72-81.
6. *Лук'янова О.М., Березенко В.С., Задорожна Т.Д.* Морфологічні, ультраструктурні та імуногістохімічні особливості апонекрозу і апоптозу в гепатоцитах при хронічних вірусних гепатитах у дітей // Перинатология и педиатрия. – 2006. – №2(26). – С. 59-63.
7. *Лукьянова Е.Н., Задорожная Т.Д.* Сравнительная морфологическая характеристика биоптатов печени у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С // Журн. Доктор. – 2002. – №3. – С. 75-78.
8. *Sugawara Y, Makiuchi M, Kato N, Shimotohno K, Takada K.* Enhancement of hepatitis C virus replication by Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen 1// EMBO J. – 1999. – Vol.18, No.20. – P.5755-5760.
9. *Wei Li, Bao-An Wu, Yong-Ming Zen et al.* Epstein-Barr virus in hepatocellular carcinogenesis // World J Gastroenterol. – 2004. – 10(23). – P.3409-3413.

Реферат

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З МОРФОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ У ПЕЧІНЦІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С ПОЄДНАНИМ З ХРОНІЧНОЮ АКТИВНОЮ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Боднар В. А.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

Проведені дослідження показали, що у хворих на хронічний гепатит С поєднаному з хронічною активною Епштейна-Барр вірусною інфекцією біохімічні порушення характеризуються більш вираженими цитолітичним, холестатичним синдромами, диспротеїнемією, мають більшу кількість прямих сильних кореляційних зв'язків з морфологічними ознаками ураження печінки, що свідчить про глибші морфо-функціональні зміни у печінці хворих з мікст-інфекцією.

Ключові слова: хронічний гепатит С, хронічна активна Епштейна-Барр вірусна інфекція, біохімічні показники, морфологічні зміни в печінці.

Реферат

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ИХ СВЯЗЬ С МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С СОЧЕТАННЫМ С ХРОНИЧЕСКОЙ АКТИВНОЙ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Боднар В. А.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»,

г. Полтава

Проведенные исследования показали, что у больных хроническим гепатитом С сочетанным с хронической активной Эпштейн-Барр вирусной инфекцией биохимические нарушения характеризуются более выраженными цитолитическим, холестатическим синдромами, диспротеинемией, имеют большее количество сильных корреляционных связей с морфологическими

признаками поражения печени, что свидетельствует о более глубоких морфо-функциональных изменениях в печени больных с микст-инфекцией.

Ключевые слова: хронический гепатит С, хроническая активная Эпштейн-Барр вирусная инфекция, биохимические показатели, морфологические изменения в печени.

Abstract

BIOCHEMICAL INDICES OF BLOOD SERUM AND THEIR RELATION TO MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS ASSOCIATED WITH ACTIVE EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION

Bodnar V.A.

HSEEU «Ukrainian medical stomatological academy», Poltava

The studies carried out have revealed that in patients with chronic C hepatitis associated with chronic active Epstein-Barr viral infection biochemical disorders were characterised by more marked number of strong correlations with morphological signs of the affection of the liver that was evidence of more pronounced morphological changes in the liver in patients with mixed infection.

Key words: chronic C hepatitis, chronic active Epstein-Barr viral infection, biochemical findings, morphological changes in the liver.