

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
імені Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ»**

БОДНАР ВАДИМ АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК: 616.36-002.2-092:616.98

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО
ГЕПАТИТУ С В ОСІБ З РЕПЛІКАТИВНОЮ ФОРМОЮ ЕПШТЕЙНА-
БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України
“Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Дубинська Галина Михайлівна**, Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Малий Василь Пантелійович**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб

кандидат медичних наук, доцент **Голубовська Ольга Анатоліївна**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, доцент кафедри інфекційних хвороб

Захист відбудеться 26 червня 2009 р. об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського АМН України» (01015, м. Київ, вул. І.Мазепи, 23).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського АМН України» (03038, м. Київ, вул. М.Амосова, 5).

Автореферат розісланий 23 травня 2009 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук



О.Л.Панасюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема хронічного гепатиту С (ХГС) – одна з найактуальніших у медичній науці й практичній охороні здоров'я все ще далека від свого остаточного вирішення. На її важливість вказує широке розповсюдження ХГС, прогресування з подальшим бурхливим розвитком цирозу печінки і/або гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) та значні економічні збитки, обумовлені превалюванням серед інфікованих людей працездатного віку (М.А.Андрейчин, 2001; Ж.І.Возіанова, М.Ч.Корчинський, 2002; В.П.Малий, 2005; А.Л.Гураль, В.Ф.Марієвський, Т.А.Сергеєва і спіавт., 2007).

Клінічні прояви та прогноз інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С (ВГС), визначається цілим рядом факторів, серед яких, перш за все, виділяють особливості віруса та фактори «хазяїна». Серед несприятливих факторів добре вивчені значне вірусне навантаження при інфікуванні, висока швидкість реплікації віруса, його стійкість до імунної відповіді та імунодефіцитний стан. Імуносупресія – важлива умова для прогресування ХГС. Відомо, що ендогенними факторами імуносупресії є дефіцит імуноглобулінів, уремія, похилий вік, надлишок заліза в печінці, коінфекція іншими вірусами, особливо вірусом гепатиту В, ТТ, імунодефіциту людини тощо (Ж.І.Возіанова, М.Ч.Корчинський, В.С.Сиротинський та співав., 2000; N.N.Zein, M.Arslan, H.J.Li et al., 1999; О.М.Романенко, 2005). Обговорюється можливість поєданого інфікування ВГС з вірусами родини Herpesviridae (Епштейна-Барр (ЕБВ), цитомегаловірусом), участь яких у розвитку імуносупресії і, відповідно, роль у патогенезі ВГС-інфекції, останніми роками активно вивчається (L.Cheng, V. Liu, Y.Zhang et al., 2001; M.Libra, D.Gasparotto, A.Gloghini et al., 2005).

Доведено, що герпесвіруси широко розповсюджені у людській популяції. За даними численних досліджень, більше 90 % населення земної кулі інфіковані одним або декількома вірусами цієї групи. Напруженою є ситуація з ЕБВ-інфекцією як найбільш поширеною з герпес-вірусних у світі та в Україні зокрема (J.I.Cohen, 2000; А.П.Волоха, Л.І.Чернишова, 2003; С.О.Крамарев, О.В.Виговська, 2007). Враховуючи вплив ЕБВ-інфекції на імунну систему організму, припускають, що на фоні цієї інфекції перебіг та наслідки багатьох хвороб можуть мати особливості (J.I.Cohen, 2000; K.Kawa, 2000). На сьогодні дослідження взаємодії ВГС та ЕБВ обмежуються з'ясуванням впливу мікст-інфекції на онкопроліферативні процеси. Епідеміологічні та експериментальні дані припускають взаємопідсилюючу етіопатогенетичну роль обох вірусів у розвитку В-клітинної неходжкінської лімфоми, Т-клітинної лімфоми, ендемічної лімфоми Беркіта (J.Jovanovic, S.Brkcic, V.Klasnja et al., 1997; M.Libra, D.Gasparotto, A.Gloghini et al., 2005).

Не менш активно останніми роками вивчається вплив коінфікування ЕБВ та ВГС на розвиток та прогресування ГЦК. За даними багатьох дослідників

ЕБВ виявляється у 30-40% хворих з ГЦК, відіграє значну роль у гепатоцелюлярному канцерогенезі та сприяє посиленню реплікації ВГС (Y.Sugawara, M.Makuuchi, K.Takada, 2000; L.Cheng, B.Liu, Y.Zhang et al., 2001; W.Li, B.Wu, Y.-M.Zeng et al, 2004).

Клініко-патогенетичні характеристики гепатиту С (ГС) на фоні ЕБВ-інфекції на сьогодні лише починають досліджуватися. У літературі з'являються поодинокі роботи, в яких наголошується на важчому перебігу гострого гепатиту С (ГГС), тривалому збереженні цитолітичного синдрому, затяжній реконвалесценції хворих з поєднаною інфекцією (Ю.Рябокоть, 2009). Однак вплив реплікативної форми ЕБВ-інфекції на клінічний перебіг та наслідки ХГС залишається нез'ясованим.

Таким чином, актуальність обраної теми визначається високим рівнем захворюваності на ХГС, поширеністю ЕБВ-інфекції, нез'ясованістю клініко-патогенетичних аспектів гепатиту на тлі реплікативної форми ЕБВ-інфекції, що обумовлює перспективність комплексного вивчення поєднаних хронічних форм ВГС- та ЕБВ-інфекції з метою подальшої оптимізації діагностичної та лікувальної тактики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана згідно плану науково-дослідної роботи вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» «Вірусні гепатити В і С сполучені з вірусом простого герпесу: клініко-патогенетичні особливості, підходи до діагностики та лікування». № державної реєстрації 0103U001313. Здобувач є співвиконавцем цієї роботи.

Мета дослідження – удосконалити діагностику і розробити критерії прогнозування перебігу ХГС, поєданого з реплікативною формою хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції (ХЕБВІ) на підставі вивчення особливостей клінічних проявів, біохімічних показників та морфологічних змін у печінці.

Завдання дослідження:

1. Встановити частоту інфікування донорів крові ВГС, ЕБВ та дослідити поширеність ЕБВ-інфекції серед хворих на ХГС.
2. Вивчити клініко-біохімічні характеристики гепатиту, асоційованого з реплікативною формою ХЕБВІ.
3. Вивчити та зіставити перебіг хвороби, характер біохімічних та морфологічних змін у печінці хворих на ХГС, поєданого з реплікативною ХЕБВІ та без неї.
4. На підставі вивченого удосконалити клініко-лабораторну діагностику та розробити критерії прогнозування перебігу ХГС у хворих з реплікативною формою ХЕБВІ.
5. Оцінити ефективність протівірусної терапії у хворих на ХГС поєданого з реплікативною формою ХЕБВІ.

Об'єкт дослідження: ХГС, ХЕБВІ, реплікативні мікст-форми ХГС та ХЕБВІ.

Предмет дослідження: частота інфікування ВГС та ЕБВ, клініко-біохімічні характеристики показників, морфологічні зміни печінки при ХГС поєднаному з реплікативною формою ХЕБВІ.

Методи дослідження: епідеміологічні, клінічні, біохімічні, серологічні, інструментальні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше встановлена реальна частота інфікування донорів ЕБВ, досліджена поширеність ЕБВ-інфекції серед хворих на ХГС, вивчені клінічні, біохімічні та морфологічні характеристики ХГС, поєданого з реплікативною формою ХЕБВІ та показано, що ці хворі потребують індивідуальної діагностичної та лікувальної тактики.

Зіставлений клінічний перебіг та комплексно оцінені патогенетично вагомі біохімічні показники у хворих на ХГС в поєднанні та без ХЕБВІ. Встановлено, що при поєднаних реплікативних формах ХГС та ХЕБВІ має місце клінічно-маніфестний перебіг, що характеризується проявами як ГС, так і ЕБВ-інфекції з астеновегетативним, диспептичним, абдомінально-больовим синдромами, гепатомегалією, спленомегалією, лихоманкою, тонзилофарингітом, генералізованою лімфаденопатією, однак з вищою частотою позапечінкових проявів, більш вираженими біохімічними ознаками цитолітичного, холестатичного, диспротеїнемічного синдромів, морфологічними змінами в печінці та низькою ефективністю противірусної терапії.

На основі комплексного обстеження осіб із хронічним гепатитом, асоційованим з ЕБВ, показано, що гепатит, як прояв реплікативної форми ХЕБВІ, характеризується вираженими клініко-лабораторними ознаками цитолітичного, холестатичного синдромів, диспротеїнемією та органічними ураженнями, характерними для реактивації ХЕБВІ.

Практичне значення одержаних результатів. Реплікативні мікст-форми ХГС та ХЕБВІ мають особливості, які треба враховувати в діагностиці, прогнозуванні перебігу та наслідків гепатиту, призначенні та оцінці ефективності лікування.

Хворі на ХГС з клінічно-маніфестним перебігом, який характеризується поліморфізмом проявів, високою частотою позапечінкових уражень, лихоманкою, тонзилофарингітом, генералізованою лімфаденопатією, вираженими біохімічними ознаками цитолітичного, холестатичного синдромів, повинні комплексно обстежуватися на предмет виявлення реплікативної форми ХЕБВІ, поєднання з якою може спричиняти глибші морфофункціональні зміни в печінці хворих на ХГС та знизити ефективність противірусної терапії.

Запропонована методика активного диспансерного спостереження хворих на поєднані реплікативні форми ХГС та ХЕБВІ, у зв'язку з можливістю швидкого формування у них цирозу печінки.

Впровадження в практику результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи впроваджені в роботу інфекційних стаціонарів м. Київ (міська клінічна лікарня №15), м. Харків (Харківська обласна клінічна інфекційна лікарня) та м. Полтава (Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня). Теоретичні положення і практичні рекомендації використовуються при проведенні практичних занять і лекцій при навчанні студентів та лікарів на кафедрах інфекційних хвороб з епідеміологією, загальної практики - сімейної медицини, внутрішніх хвороб, післядипломної освіти лікарів-терапевтів ВДНЗУ “Українська медична стоматологічна академія” (м. Полтава), Харківської медичної академії післядипломної освіти, Харківського національного медичного університету та Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця (м. Київ).

Результати роботи використані при розробці та публікації інформаційного листа: «Методика первинного клініко-епідеміологічного скринінгу донорів щодо можливого інфікування HBV і HCV» (Інформаційний лист № 136 – 2008 про нововведення в системі охорони здоров'я).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є науковою працею здобувача. Внесок автора полягає у проведенні інформаційно-патентного пошуку, аналізі та узагальненні даних наукової літератури, розробці основних завдань дослідження, самостійному веденні та обстеженні хворих, проведенні клінічних та організації лабораторних і морфологічних досліджень. Дисертантом особисто систематизовані отримані дані, узагальнені результати дослідження, написані всі розділи роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові праці, впровадженні результати наукових розробок у роботу медичних закладів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися та викладені на 60-й підсумковій студентській науковій конференції «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини» (Полтава, 2004), науково-практичній конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів «Актуальні питання клінічної медицини» (Полтава, 2005), VII з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби – загальномедична проблема» (Миргород, 2006), науково-практичних конференціях Полтавського обласного товариства інфекціоністів (2007, 2008), Російській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика» (Москва, 2007), науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Хвороби печінки в практиці інфекціоніста» (Донецьк, 2007), науково-

практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів «Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології» (Харків, 2007), науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Досягнення та проблеми клінічної інфектології» (Тернопіль, 2008), на Першому національному конгресі «Человек и лекарство – Украина» (Київ, 2008), Першій всеукраїнській науково-практичній конференції «Практична інфектологія» (Полтава, 2009), науково-практичній конференції «Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів» (Харків, 2009).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 робіт, із них 6 - статті у наукових спеціалізованих виданнях, рекомендованих ВАК України, 13 тез науково-практичних конференцій, інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 160 сторінках; її основний текст займає 138 сторінок тексту і включає вступ, огляд літератури, загальну характеристику обстежених осіб та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації. Список використаних літературних джерел нараховує 209 наукових праць. Робота ілюстрована 19 таблицями та 37 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Загальна характеристика обстежених осіб та методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань був використаний комплекс епідеміологічних, загальноклінічних, серологічних, молекулярно-біологічних, морфологічних та статистичних методів дослідження.

Поширеність ГС серед населення Полтавської області визначали шляхом аналізу результатів сероепідеміологічного обстеження 138438 донорів крові обласної станції переливання крові на маркери гепатиту С (анти-ВГС) за п'ять років, а також за даними власних досліджень, отриманих при поглибленому сероепідеміологічному, клінічному та молекулярно-біологічному обстеженні 143 донорів. Розповсюдження ЕБВ-інфекції досліджували аналізуючи розширений спектр серологічних та молекулярно-біологічних маркерів ЕБВ-інфекції (anti-VCA IgM, anti-EA IgG, anti-EBNA IgG, ДНК ЕБВ) у 93 донорів та 189 хворих на ХГС.

Для з'ясування характеристик перебігу ХГС, поєднаного з реплікативною формою ХЕБВІ, протягом 2005-2008 року на базі Полтавської обласної клінічної інфекційної лікарні обстежили 152 хворих, які склали три групи:

- ХГС поєднаний з реплікативною формою ХЕБВІ (основна група) – 40 (чоловіків – 26, жінок – 14) віком від 19 до 58 років;
- ХГС як моноінфекція (І група зіставлення) – 76 (чоловіків – 42, жінок – 34) віком від 18 до 56 років;

– хронічний гепатит, асоційований з ХЕБВІ (ІІ група зіставлення) – 36 (чоловіків – 16, жінок – 20) віком від 18 до 50 років.

З метою порівняння клінічних та біохімічних показників, які визначали у хворих на ХГС та ХЕБВІ, як контрольну групу обстежили 25 практично здорових донорів крові (чоловіків – 13, жінок – 12) віком від 18 до 59 років.

Матеріалами для проведення аналізу епідеміологічної характеристики гепатиту С у Полтавській області були дані офіційної статистичної звітної документації, затверджені МОЗ України, та звітні матеріали Полтавської обласної санітарно-епідеміологічної станції за 2003-2007 роки.

Діагноз ХГС встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) і міжнародної класифікації хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994) та верифікували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів ВГС (анти-ВГС (сумарні), анти-ВГС IgM і IgG, анти-ВГС core та анти-NS₃, анти-NS₄, анти-NS₅) методом ІФА і РНК ВГС методом ПЛР.

У ІІ групу зіставлення увійшли хворі, госпіталізовані в клініку з попереднім діагнозом хронічного гепатиту неуточненої етіології в зв'язку зі стійко підвищеними показниками АлАТ протягом не менше 6 місяців, в яких при поглибленому клініко-лабораторному обстеженні діагностовано реплікативну форму ХЕБВІ.

Діагноз реплікативної форми ХЕБВІ встановлювали на підставі комплексу клінічних, серологічних та молекулярно-біологічних досліджень з обов'язковим виявленням ДНК ЕБВ у сироватці крові методом ПЛР.

Для виключення інфікування іншими гепатотропними вірусами у сироватці крові всіх хворих досліджували HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBcor (сумарні), anti-HDV, anti-HIV методом ІФА. У жодного з обстежених не було ознак токсичного, алкогольного, метаболічного та інших уражень печінки. У хворих основної та ІІ групи зіставлення виключені реплікативні форми ВПГ^{1/2}- та ЦМВ-інфекцій, а у хворих І групи зіставлення й ЕБВ-інфекції.

Противірусна терапія була призначена 18 хворим основної та 43 І групи зіставлення. Всі отримували пегільований інтерферон α₂-в з розрахунку 1,5 мкг/кг на тиждень та рибавірин (800-1200 мг/добу) протягом 24-48 тижнів. Оцінку ефективності лікування з визначенням вірусологічної та біохімічної відповіді проводили на 4, 12, 24, 48 тижні. Стійку вірусологічну відповідь визначали як відсутність у сироватці хворого РНК ВГС через 24 тижні після його завершення.

Всім хворим було проведено загально-клінічне обстеження, проаналізовані дані амбулаторних карт. Лабораторні та додаткові дослідження виконувалися за інформованою письмовою згодою пацієнтів у відповідності до діагностованої патології із залученням консультантів. Аналіз клінічних даних і діагностику

здійснювали згідно стандартних протоколів з використанням класифікацій, наведених у міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду (ВООЗ, 1985). Біохімічні дослідження виконані на автоматичному біохімічному аналізаторі «SUPER Z-818» (Японія) (реактиви компанії «HUMAN», Німеччина). При постановці ІФА використовувалися тест-системи «DIA-HCV» АТЗТ НВК «Діапрофмед» (Україна), НВО «Диагностические системы» (Росія), ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія) та «DSL» (США). Для проведення ПЛР застосовували тест-системи «Ампли-Сенс HCV-240s/ВКО-440» та «Ампли-Сенс TV 9-100» (Росія).

З метою оцінки морфологічного стану печінки 12 хворим основної та 22 хворим І групи зіставлення проводилась черезшкірна пункційна біопсія печінки. Для морфологічного дослідження біоптати обробляли за загальноприйнятими методиками із забарвленням гематоксилін-еозином та пікрофуксином за методом Ван-Гізона (А.С.Логинов, Л.И.Аруин, 1985) та вивчали за допомогою мікроскопа «Olympus BH-2». У тканині печінки обов'язково визначали РНК ВГС та ДНК ЕБВ, ЦМВ, ВПГ $\frac{1}{2}$ методом ПЛР. Патоморфологічне дослідження біоптатів печінки виконувалося в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України» під керівництвом завідувача лабораторії патоморфології д.мед.н., проф. Т.Д.Задорожної. 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). Стан гепатоцитів (некрози, характер дистрофії) та кількість тілець Каунсільмена оцінювали у балах: 0 – змін не виявлено, 1 бал – наявність 30 % змінених гепатоцитів у полі зору, 2 бали – до 50 %, 3 бали – більше 50 %. Стан зірчастих клітин, їхню активацію, проліферацію, а також проліферацію дуктул оцінювали за такою ж шкалою. ІГА оцінювали за системою METAVIR: A0 - відсутність некрозозапальної активності, A1 - мінімальна, A2 - помірна, A3 - виражена активність. Ступінь фіброзу також оцінювали за шкалою METAVIR: F0 – фіброз відсутній; F1 – розширення порталних трактів без септ; F2 – розширення порталних трактів з поодинокими септами; F3 – численні септи без цирозу; F4 – цироз.

Для статистичної обробки результатів дослідження використовували параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики. Для пояснення закономірностей змін параметрів та доведення їх зв'язаності застосовували кореляційний аналіз. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$. Обчислення проводили на ПЕОМ IBM PC Pentium з використанням програм «Excel» та «Statistica 6.0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні поширеності ВГС-інфекції у Полтавській області встановлено, що за даними офіційної статистики захворюваність на ГС з початку запровадження реєстрації характеризувалася невисоким рівнем з незначними коливаннями (0,99 - 1,57 на 100 тис. населення) та тенденцією до зниження в останні роки (1,42 на 100 тис. населення у 2007 р.). За даними офіційної статистики, невисоким реєструвався й рівень інфікованості донорів ВГС, який, як відомо, є критерієм поширеності інфекції серед населення (Е.Б.Жибурт, 2003; А.Л.Гураль, В.Ф.Марієвський, Т.А.Сергеева і спіавт., 2007). Так, протягом останніх 5 років частота виявлення скринінового маркеру анти-ВГС серед донорів складала 1,9-2,2 %. При цьому кількість інфікованих серед жителів міста в 1,2 рази перевищувала загальнообласні показники. Привертало увагу, що на фоні незначної кількості випадків гострого гепатиту, що реєструвалися, спостерігалось щорічне зростання захворюваності на неverified хронічні гепатити (з 480,4 у 2003 р. до 689,0 на 100 тис. населення у 2007 р.) та цирози печінки (з 63,0 у 2003 р. до 95,0 на 100 тис. населення у 2007 р.).

При визначенні частки ВГС-інфекції, зокрема її хронічної форми, у структурі вірусних захворювань печінки за даними Полтавської обласної клінічної інфекційної лікарні, за 3 роки (2005-2007 рр.). встановлено, що питома вага хворих на ГГС залишалася стабільно низькою (в межах 3-5 %), натомість неухильно збільшувалася кількість хворих на ХГС (з 25,9 % у 2005 р. до 49,6 % у 2007 р.), що може свідчити про переважання первинно хронічних або стертих та безсимптомних гострих форм ГС з висхідом у хронічні. На фоні превалювання хронічних форм вірусних гепатитів значно збільшилася й частка хворих із ЦП ВГС-етіології – з 13,3 % у 2005 р. до 22,1% у 2007 р.

Отримані нами результати підтверджують опубліковані у науковій літературі дані про низький рівень захворюваності на ГГС, що пояснюється переважанням його стертих або безсимптомних форм (В.П.Малий, 2005, О.А.Голубовська, 2009). Однак все частіше наголошується, що використання анти-ВГС, як визначального маркера ВГС-інфекції є вкрай недостатнім і не відображає реальної її поширеності (В.Л.Новак і співав., 2001, И.А.Храпунова, 2003, Т.В.Кузь, 2007).

Тому в подальшому для з'ясування реальної поширеності ВГС було обстежено 100 донорів на розширений спектр серологічних та молекулярно-біологічних маркерів. Серологічні маркери ВГС виявлялися у 6 (6,0 %) осіб. У динаміці у 4 з них ВГС-інфекцію підтвердили виявленням антитіл до корового антигену і неструктурних білків вірусу, 2 обстежених мали лише антитіла-імуноглобуліни класу G до корового антигену. У 8 (8,0 %) обстежених виявлено РНК ВГС за відсутності серологічних маркерів ВГС, що може

вказувати на ГГС, коли серологічні маркери ВГС не визначаються (період серонегативного “вікна”), а також на ХГС на фоні імуносупресії, коли титри анти-ВГС можуть бути настільки низькими, що не виявляються тест-системами, які використовуються (Т.А.Сергеєва, В.Р.Шагінян, В.Г.Манько, 2004; М.Ч.Корчинський, 2004).

Таким чином, при визначенні широкого спектру серологічних і молекулярно-біологічних маркерів ВГС-інфекцію діагностували у 12,0 % донорів. За даними обстеження 43 осіб з'ясувалося, що у них ГГС зареєстровано не було, у 72,1 % діагностували ХГС (у фазі латенції – 54,8 %, реактивації – 45,2 %); у 16,3 % – хронічний мікст-гепатит (В+С); у 11,6 % – паст-інфекцію.

У подальшому було проведено серологічне обстеження 93 донорів крові на розширений спектр серологічних маркерів ЕБВ-інфекції, враховуючи відсутність статистичної інформації щодо її розповсюдження. Загалом маркери були виявлені у 97,8 % осіб. За результатами комплексної оцінки соматичного статусу з урахуванням результатів серологічних досліджень, аналізу даних амбулаторних карт, додаткових обстежень згідно діагностованої патології, з'ясувалося, що латентна форма ЕБВ-інфекції мала місце у 43,9 %, серологічна реактивація – у 39,6 %, хронічна реплікативна – у 16,5 % осіб

Отримані дані свідчать про широке розповсюдження як ВГС-, так і ЕБВ-інфекції і обумовлюють доцільність вивчення поширеності їх поєднаних хронічних форм. Проведені дослідження показали, що з 189 обстежених хворих на ХГС 92,6 % виявилися серопозитивними щодо ЕБВ. У переважній більшості (62,2 %) визначалися серологічні маркери латентної інфекції, у 15,0 % – реактивованої, у 22,8 % діагностована реплікативна форма хронічної ЕБВ-інфекції.

Виходячи з мети та завдань дослідження, проаналізували клінічний перебіг, лабораторні показники, морфологічні зміни у печінці та результати противірусної терапії у хворих І групи зіставлення. Проведений аналіз показав, що ХГС клінічно характеризувався провідними астеновегетативним (81,5 %), абдомінально-больовим (80,2 %), диспептичним (50,0 %) синдромами, гепато- (86,8 %) та спленомегалією (36,8 %), субіктеричністю склер і слизових оболонок (50,0 %), рідше – лімфаденопатією (23,7 %), екзантемою (21,1 %) та позапечінковими ураженнями (23,6 %). При аналізі супутньої патології встановлено, що хронічні соматичні захворювання відмічалися у більшості хворих: патологія шлунково-кишкового тракту – у 84,2 %, сечостатевої системи – у 36,8 %, серцево-судинної – у 23,6 %, нервової – у 19,7 %, дихальної – у 18,4 %, алергічні реакції – у 5,26 % осіб. З гематологічних змін виявлялася тромбоцитопенія (50,0 %), рідше - лейкопенія (14,5 %), анемія (13,2 %), лімфоцитоз (14,5 %). Зміни біохімічних показників сироватки крові

характеризувалися типовими для ХГС цитолітичним синдромом (52,6 %), переважно з мінімальною активністю АлАТ (28,9 %); ознаками холестатичного синдрому (44,7 %) в поєднанні з незначними порушеннями пігментного обміну (26,3 %); диспротеїнемією (57,9 %) з підвищеним вмістом гамаглобулінів (60,5%). Морфологічні зміни були патогномонічними для ХГС: апонекротичні (1 бал – у 100,0 %) та структурні (двоядерність – 72,7 %, збільшення ядра – 81,8 %) пошкодження гепатоцитів, жирова та гідропічна дистрофія, некротично-запальна активність (ІГА А1 – 54,5 %, А2 – 27,2 %, А3 – 18,2 %), фібротичні зміни (F1 – 54,5 %, F2 – 45,5 %). Комбінована протівірусна терапія виявилася ефективною з досягненням стійкої вірусологічної та біохімічної відповіді у всіх хворих з 3 генотипом та у переважній більшості з 1 генотипом (58,8 %); добре переносилася, а побічні ефекти, які виникали, були помірно вираженими та регресували після закінчення лікування.

Враховуючи обмеженість даних літератури, наступним етапом нашого дослідження стало вивчення характеристик клінічного перебігу гепатиту у хворих II групи зіставлення. З'ясувалося, що гепатит мав полісимптомну клінічну картину з поєднанням ознак ураження печінки і типових проявів реактивації ХЕБВІ: вираженими астеновегетативним (100,0 %), диспептичним (88,8 %), абдомінально-больовим (77,7 %), артралгічним (33,3 %) синдромами, лихоманкою (100,0 %), генералізованою лімфаденопатією (88,8 %), тонзилофарингітом (66,6 %), гепато- (100,0 %) та спленомегалією (33,3 %); змінами у гемограмі, які характеризувалися збільшенням кількості одноядерних елементів в периферичній крові: лімфоцитів (100,0 %), моноцитів (44,4 %), наявністю плазматичних клітин (11,1 %), лейкопенією (66,6 %) та тромбоцитопенією (33,3 %). При біохімічному дослідженні крові окрім ознак цитолізу, які виявляли в усіх хворих (100,0 %), відмічалися також холестатичний синдром (66,6 %) та диспротеїнемія (88,8 %). При аналізі супутньої патології встановлено, що у всіх хворих II групи зіставлення мав місце несприятливий преморбідний фон: патологія травної (100,0 %), дихальної (77,7 %), сечостатевої (66,6 %) та нервової (55,5 %) систем.

Порівняльний аналіз клінічних проявів, біохімічних показників та морфологічних змін у печінці хворих основної групи показав, що мікст-форми мали особливості, які були обумовлені більш вираженими морфофункціональними змінами в печінці. Так, загалом ХГС зберігав типові риси, але його перебіг був обумовлений поєднанням клінічних ознак ХГС і ХЕБВІ з високою частотою позапечінкових уражень (рис. 1).

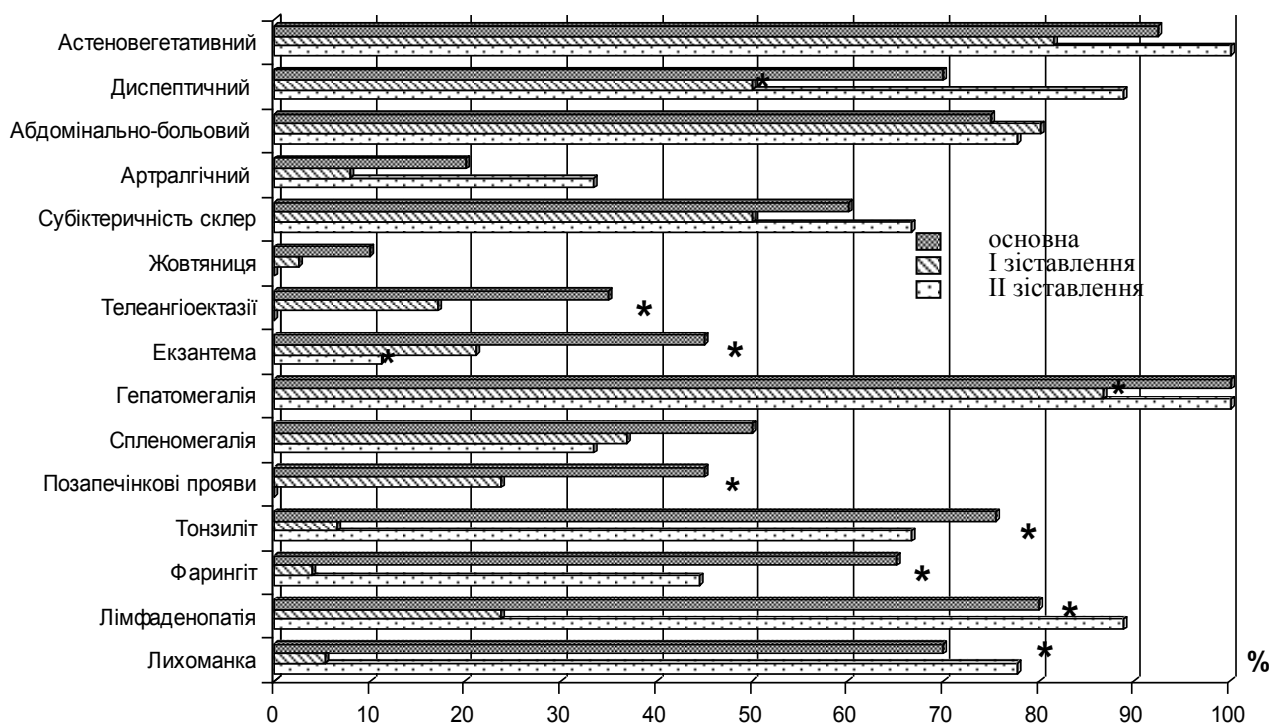


Рис. 1. Основні клінічні симптоми та синдроми у хворих порівнювальних груп

Примітка. * – вірогідна різниця порівняно з показниками хворих основної групи ($p < 0,05$).

Як видно з рис.1., у клінічній картині хворих як основної, так і груп зіставлення, такі синдроми та симптоми, як астеновегетативний, абдомінально-больовий, спленомегалія, субіктеричність склер та слизових оболонок виявлялися практично з однаковою частотою. Однак в обстежених основної групи значно частіше реєструвалися висипки на шкірі, телеангіоектазії, позапечінкові прояви: ураження шкіри, суглобів, щитоподібної, підшлункової залоз, та відмічалися ознаки, властиві ХЕБВІ: лихоманка, тонзилофарингіт, генералізована лімфаденопатія. Супутні хронічні соматичні захворювання відмічалися у більшості хворих основної групи, на рівні II зіставлення (рис.2).

За даними аналізу показників гемограми у хворих основної групи відмінності, порівняно з I групою зіставлення, відмічалися за вмістом лімфоцитів та моноцитів, що визначалися вищими; за індивідуальним аналізом – у 70,0 % та у 30,0 % обстежених (в I групі зіставлення у 14,5 % та 5,3 % відповідно) та у 15,0 % супроводжувалися появою в крові плазматичних клітин. Аналогічні основній групі зміни гемограми відмічалися й у хворих II групи зіставлення.

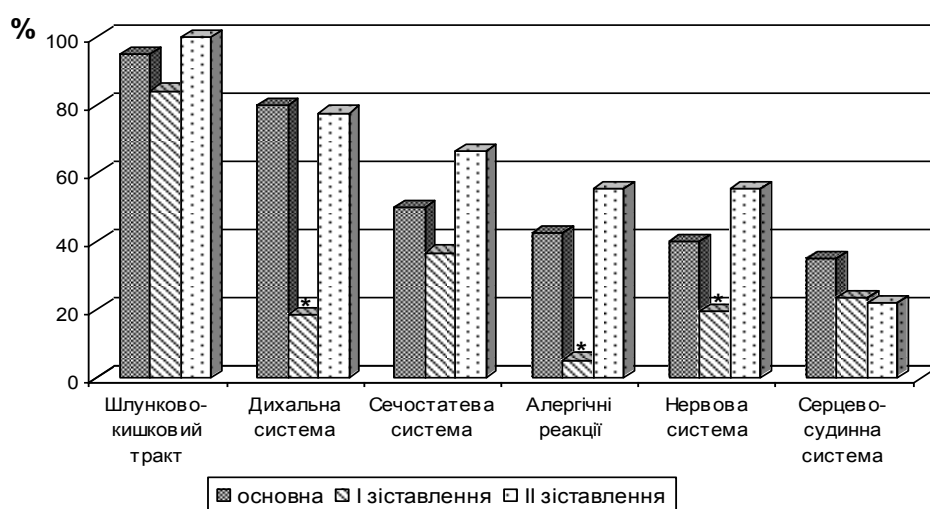


Рис.2. Частота реєстрації супутньої патології у хворих порівнювальних груп

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показниками хворих основної групи ($p < 0,05$)

У сироватці крові спостерігалися також деякі особливості біохімічних показників, які стосувалися активності АЛАТ, АсАТ, вмісту білірубіну, білкового спектру сироватки крові і були більш вираженими при поєднаній інфекції (табл.1).

Таблиця 1.

Основні біохімічні показники сироватки крові, $M \pm m$

Показники	Групи			
	Основна, n=40	I зіставлення, n=76	II зіставлення, n=36	Здорові, n=25
АЛАТ, од/л	91,10±9,15°	55,00±4,07°*	95,67±6,25°	15,98±1,08
АсАТ, од/л	64,35±6,35°	40,84±2,06°*	68,11±4,67°	9,68±0,62
ЛДГ, од/л	441,85±21,80°	375,78±14,03°*	474,33±7,99°	243,32±14,83
ГГТП, од/л	68,45±7,36°	66,73±9,00°	36,11±1,89°*	12,52±1,15
Білірубін загальний, мкмоль/л	22,10±1,17°	16,97±0,84°*	25,33±1,49°	11,40±0,89
Білірубін прямий, мкмоль/л	7,70±0,82°	5,26±0,35°*	9,11±0,77°	3,80±0,28
Білірубін непрямий, мкмоль/л	14,50±0,46°	11,78±0,56°*	16,22±0,78°	7,68±0,71
Тимолова проба, од	5,23±0,29°	4,12±0,19°*	5,45±0,53°	2,89±0,11
Гамаглобуліни, %	21,95±0,38°	20,39±0,26°*	22,11±0,36°	17,92±0,84

Примітки. ° – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових ($p < 0,05$); * – вірогідна різниця порівняно з показниками основної групи ($p < 0,05$)

Так, показники цитолізу виявилися достовірно вищими у хворих основної групи, порівняно з I групою зіставлення. Це підтверджено і результатами індивідуального аналізу, за яким активність АлАТ виявилася підвищеною у переважної більшості з них – у 70,0 % (в I зіставлення – у 52,6 %). Подібні зміни відмічалися також й у II групі зіставлення, в усіх хворих якої виявлене підвищення активності ферменту. Аналогічні зміни відмічалися й з активністю АсАТ: її підвищення спостерігалось майже у такої ж кількості обстежених – 65,0 % основної групи, 48,7 % I та 100,0 % II групи зіставлення. Підвищена активність ЛДГ виявилася у переважної більшості хворих основної (55,0 %) та II групи зіставлення (55,5 %) і менш ніж у третини I (28,9 %). За індивідуальним аналізом встановлено, що тимолова проба реєструвалася підвищеною майже вдвічі частіше у хворих основної групи – 75,0 % (в I та II зіставлення – 34,2 % та 44,4 % осіб відповідно). Окрім типового для хронічного гепатиту цитолітичного синдрому, у хворих усіх груп виявляли ознаки холестазу з порушенням пігментного обміну. Так, вміст загального білірубіну у хворих основної групи та II зіставлення визначався достовірно вищим, що підтверджено даними індивідуального аналізу, за яким показники білірубіну виявилися підвищеними у половини обстежених основної (45,0 %) та II групи зіставлення (66,6 %) (в I – у кожного четвертого (26,3 %)). В усіх хворих з гіпербілірубінемією підвищеними також реєструвалися й показники активності ГГТП. У більшості хворих відмічалася диспротеїнемія з низьким альбумін-глобуліновим коефіцієнтом: 65,0 % в основній, 57,9 % – в I та 88,8 % – в II групі зіставлення, гіпергамаглобулінемія – у 70,0 %, 60,5 % та 88,8 % хворих відповідно.

Морфологічні зміни в печінці хворих основної групи мали характерні ознаки ХГС, але окремі з них – апонекроз, структурні порушення ядер гепатоцитів, запальна інфільтрація, фібротичні зміни – були більш вираженими порівняно з I групою зіставлення. Так, у гепатобіоптатах усіх хворих I групи зіставлення маркери клітинного апоптозу – тільця Каунсильмена спостерігалися лише поодинокі, оцінені в 1 бал, тоді як у третини хворих основної групи (33,3 %) вони виявлялися у великій кількості (2-3 бали), що свідчило про глибші апонекротичні зміни. Навколо вогнищ некрозу часто виявлялися збережені гіпертрофовані гепатоцити, деякі з них – двоядерні або зі збільшеним ядром. Характерно, що поліморфізм ядер гепатоцитів виявлявся у гепатобіоптатах усіх хворих основної групи (100,0 %) і у переважної більшості оцінений у 2 бали. У гепатобіоптатах хворих I групи зіставлення поліморфізм ядер гепатоцитів спостерігався рідше: двоядерність – у 72,7 %, збільшення розмірів ядра та розширення ядерної мембрани – у 81,8 % та оцінений в 1 бал. Запальна інфільтрація навколо портальних трактів, в перипортальній зоні та внутрішньочасточково, виявилася характерною для хворих обох груп, однак за інтегральною оцінкою ступінь активності

некротично-запальних змін у хворих основної групи виявився вищим. Так, мінімальний та помірний (ІГА А1 і А2 відповідно) мали по 33,3 % хворих, ще у третини ступінь запальної інфільтрації розцінений як виражений з утворенням лімфоїдних скупчень за типом фолікулів (ІГА А3). У переважній більшості хворих І групи зіставлення (54,5 %) некротично-запальна активність мала слабкий ступінь вираженості (ІГА А1), у 27,2 % – помірний (ІГА А2) і лише у 18,2 % – виражений (ІГА А3). Фібротичні зміни виявлялися у гепатобіоптатах усіх хворих на ХГС. В обстежених основної групи фіброз портальних трактів (F1), з поодинокими (F2) та з множинними септами (F3) діагностувався з однаковою частотою – 33,3 %. Характерним було формування порто-портальних та порто-центральных септ, перихолангіальний склероз, виражена проліферація дуктул та капіляризація синусоїдів, які виявлялися у 66,7 % хворих цієї групи. В І групі зіставлення у переважній більшості (54,5 %) виявлялися лише портальний фіброз без утворення септ (F1), в інших – формувалися поодинокі порто-портальні септи (F2). Характерними для гепатобіоптатів хворих обох груп були зміни у перисинусоїдальному просторі, де виявлялися гіпертрофовані зірчасті клітини печінки (Іто, ліпоцити, перисинусоїдальні), які є основними фіброгенними. Практично у всіх хворих І групи зіставлення зміни зірчастих клітин характеризувалися мінімальною вираженістю, оціненою в 1 бал, і лише у 9,1 % – помірною або сильною (2-3 бали), в основній групі активація та проліферація синусоїдальних клітин у третини обстежених була оціненою в 2-3 бали, відповідно, відмічалися більш виражені зміни у перисинусоїдальному просторі Діссе з накопиченням аморфного пластинчастого матриксу, тонкими колагеновими фібрилами та появою фібрил без чіткої періодичності. Фібротичних змін, які відповідали б стадії F4 (цироз), у обстежених нами хворих виявлено не було. Тому, для визначення прогностичних термінів формування цирозу печінки (F4) застосували регресійно-кореляційний аналіз. За його результатами розвиток цирозу печінки у хворих основної групи прогнозувався вдвічі швидше – через 15,1 років проти 31,3 в І групі зіставлення.

Аналіз ефективності противірусної терапії у хворих основної групи показав, що у всіх пролікованих з 3 та лише у 28,3 % з 1 генотипом ВГС вдалося досягти стійку вірусологічну та біохімічну відповідь, у той час як в І групі зіставлення цей показник для 1 генотипу виявився вдвічі вищим – 58,8%. Побічні ефекти противірусної терапії такі, як грипоподібний, астеновегетативний синдроми, місцева реакція на ін'єкційне введення препарату, випадіння волосся, сухість шкіри, зміни гемограми (лейкопенія, нейтропенія) у хворих основної групи загалом не відрізнялися від таких при моноінфекції ХГС, були помірно виражені та регресували після закінчення лікування. Привертало увагу, що в основній групі підвищена температура після

введення інтерферону знижувалася повільно (не раніше 5-6 ін'єкції), а частота таких проявів, як порушення сну, роздратованість, емоційна лабільність, стійке погіршення настрою реєструвалася достовірно частіше. Після закінчення лікування у всіх пролікованих побічні ефекти регресували протягом 1-2 місяців.

Результати проведених досліджень, а також узагальнення даних наукової літератури дозволили розробити та обґрунтувати критерії прогнозування перебігу та удосконалити діагностику ХГС, поєднаного з реплікативною формою ХЕБВІ, які викладені у висновках та практичних рекомендаціях.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної задачі, що полягає в удосконаленні клініко-лабораторної діагностики, прогнозуванні перебігу та ефективності противірусної терапії поєднаних реплікативних форм ХГС та ХЕБВІ. Доведено, що мікст-форми характеризуються клінічно-маніфестним перебігом з проявами як гепатиту С, так і ЕБВ-інфекції з високою частотою позапечінкових уражень, вираженими біохімічними синдромами, морфологічними змінами у печінці та низькою ефективністю противірусної терапії.

1. При визначенні широкого спектру серологічних і молекулярно-біологічних маркерів ВГС-інфекцію виявили у 12,0 % донорів крові. У переважній більшості з них (72,1 %) при поглибленому клініко-лабораторному обстеженні діагностували ХГС.

2. Маркери ЕБВ-інфекції у донорів крові та хворих на ХГС виявлялися практично з однаковою частотою – 97,8 % та 92,6 % відповідно. Частота поєднаних реплікативних форм ХГС та ХЕБВІ становила 22,8 %.

3. Клінічно поєднані реплікативні форми ХГС та ХЕБВІ характеризувалися проявами гепатиту і ЕБВ-інфекції з астеновегетативним (92,5 %), диспептичним (70,0 %), абдомінально-больовим (75,0 %) синдромами, гепатомегалією (100,0 %), спленомегалією (50,0 %), лихоманкою (70,0 %), тонзилофарингітом (75,0 %), генералізованою лімфаденопатією (80,0 %), високою частотою позапечінкових проявів (45,0 %), вираженими біохімічними ознаками цитолітичного, холестатичного синдромів та диспротеїнемією.

4. При морфологічному дослідженні гепатобіоптатів хворих з поєднаними реплікативними формами ХГС та ХЕБВІ виявлялися більш виражені, порівняно з моноінфекцією ХГС, апонекротичні зміни гепатоцитів, поліморфізм ядер, некрозо-запальна реакція та фібротичні зміни, за даними регресійно-кореляційного аналізу вдвічі швидше прогнозувався розвиток цирозу печінки.

5. Хронічний гепатит може бути маніфестацією реплікативної форми ХЕБВІ. Клінічна картина ХЕБВІ при цьому характеризувалася поліморфізмом

симптоматики з ознаками ураження печінки з характерними для гепатиту цитолізом (100,0 %), холестазом (66,6 %), диспротеїнемією (88,8 %) на фоні інших типових проявів реактивації ЕБВ.

6. Ефективність протівірусної терапії у хворих на ХГС з 1 генотипом при поєднанні з реплікативною формою ХЕБВІ вдвічі нижча, ніж при моноінфекції ХГС, спричиненої тим же генотипом вірусу. Стійка вірусологічна та біохімічна відповідь досягнута у 28,3 % (при моноінфекції ХГС – у 58,8 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворі на ХГС з клінічно-маніфестним перебігом, який характеризується поліморфізмом проявів з позапечінковими ураженнями, лихоманкою, тонзилофарингітом, генералізованою лімфаденопатією, вираженими біохімічними ознаками активності процесу, повинні обстежуватися на предмет виключення реплікативної форми ХЕБВІ з визначенням ДНК ЕБВ у крові методом ПЛР.

2. Хворі на поєднані реплікативні форми ХГС та ХЕБВІ складають групу підвищеного ризику швидкого формування цирозу печінки, що обумовлює необхідність активного диспансерного спостереження з комплексним клініко-лабораторним та ультразвуковим обстеженням (2 рази на рік). При вперше встановленому діагнозі доцільно виконувати пункційну біопсію печінки.

3. У протокол обстеження хворих з ознаками хронічного дифузного ураження печінки необхідно ввести обстеження на серологічні та молекулярно-біологічні маркери ЕБВ-інфекції (anti-VCA IgM, anti-EA IgG, anti-EBNA IgG, ДНК ЕБВ).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Боднар В.А. 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 / В.А. Боднар // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т.7, Випуск 3(19). – С.77-80.

2. Морфологічні зміни в печінці при мікст-інфекції – хронічній ВГС і хронічній активній Епштейн-Барр вірусній / Г.М. Дубинська, Т.Д. Задорожна, В.А. Боднар, О.М. Ізюмська, О.М. Минак // Міжвідомчий збірник «Гастроентерологія». – 2007. – Випуск 39. – С.50-57 (дисертантом проведений аналіз літератури за темою, узагальнення та статистична обробка результатів дослідження, підготовлений матеріал до друку).

3. Боднар В.А. Клінічний перебіг поєднаних форм хронічного гепатиту С і хронічної інфекції Епштейна-Барр / В.А. Боднар // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т.7, Випуск 4(20). – С. 66-69.

4. Методика первинного клініко-епідеміологічного скринінгу донорів щодо можливого інфікування НВV і НСV / Г.М. Дубинська, Л.Л. Пінський, Т.В. Кузь, Т.М. Котелевська, В.А. Боднар // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т.7, Випуск 4(20). – С. 74-78 (дисертантом проведені клінічні обстеження хворих, узагальнення результатів дослідження, підготовлений матеріал до друку).

5. Боднар В.А. Клініко-лабораторна характеристика хронічної активної Епштейна-Барр вірусної інфекції / В.А. Боднар, Ю.В. Литвиненко // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2008. – Т.8, Випуск 3(23). – С. 74-76 (дисертантом проведений аналіз літератури за темою, клініко-лабораторне обстеження хворих, сформульовані висновки, підготовлений матеріал до друку).

6. Боднар В.А. Хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція як причина дифузного ураження печінки / В.А. Боднар // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2008. – Т.8, Випуск 4(24). – С. 86-87.

7. Дубинська Г.М. Клініко-біохімічна характеристика поєднаних хронічних форм гепатиту С та інфекції Епштейна-Барр / Г.М. Дубинська, В.А. Боднар, О.М. Ізюмська, О.М. Минак, Ю.В. Литвиненко // Лабораторна діагностика. – 2008. – №4 (46). – С. 27-31 (дисертантом проведений аналіз літератури за темою, клініко-лабораторне обстеження хворих, узагальнення та статистична обробка результатів дослідження, підготовлений матеріал до друку).

8. Боднар В.А. Деякі аспекти клініко-лабораторного обстеження хворих на герпес-вірусні інфекції / В.А. Боднар // Тези доповідей 60-ї підсумкової студентської наукової конференції «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини». – Полтава. – 2004. – С. 59-60.

9. Боднар В.А. Частота інфікування вірусами гепатитів В та С донорів Полтавської області та хворих із дифузними хворобами печінки / В.А. Боднар, Т.М. Ониськів // Тези доповідей науково-практичної конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів «Актуальні питання клінічної медицини». – Полтава. – 2005. – С. 13-14 (дисертантом проведений аналіз літератури за темою, клініко-лабораторне обстеження хворих, сформульовані висновки, підготовлений матеріал до друку).

10. Боднар В.А. Аналіз здоров'я людей інфікованих вірусом Епштейна-Барр / В.А. Боднар // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т.6, Випуск 4(16).- С. 128

11. Деякі особливості клінічних проявів хронічних гепатитів, асоційованих з вірусом Епштейна-Барр у імунокомпетентних осіб / Г.М. Дубинська, О.М.Ізюмська, В.А.Боднар, Ю.В.Литвиненко, О.М.Минак// Матеріали наук.-практ. конф. і плен. асоц. інфекціоністів України «Хвороби печінки в практиці інфекціоніста». – Донецьк. – 2007.– С.38-40 (дисертантом проаналізовано літературу за темою, проведені клініко-лабораторні обстеження хворих).

12. Прогностическое значение маркеров хронической активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции у больных хроническим гепатитом С / Г.М. Дубинская, Е.М. Изюмская, В.А. Боднар, Ю.В. Литвиненко, Е.Н. Минак // Материалы VII Рос. научн.-практ. конф. с междун. участ. «Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика». – Москва, 2007. – С.198-199 (автором проведені клінічні обстеження хворих, узагальнення результатів дослідження, підготовлений матеріал до друку).

13. Хронический гепатит как вариант манифестации хронической активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции у иммунокомпетентных людей / Г.М.Дубинская, Е.М.Изюмская, Ю.В.Литвиненко, В.А.Боднар // Материалы VII Рос. научн.-практ. конф. с междун. участ. «Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика».– Москва, 2007. – С.200-201 (дисертантом проведені клініко-лабораторні обстеження хворих, підготовлений матеріал до друку).

14. Результаты клініко-лабораторного обстеження дорослих імунокомпетентних осіб у віддалені терміни після перенесеного інфекційного мононуклеозу / Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, Ю.В. Литвиненко, О.М. Минак, Н.О. Прийменко, В.А. Боднар // Матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнар. спеціалістів «Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології». – Харків. – 2007. – С.40-42 (дисертантом проведений аналіз літератури за темою, узагальнення та статистична обробка результатів дослідження, підготовлений матеріал до друку).

15. Клініко-лабораторна і морфологічна характеристика поєднаних хронічних форм гепатиту С та Епштейна-Барр-вірусної інфекції / Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, В.А. Боднар, Ю.В. Литвиненко, О.М. Минак, Л.Л. Войтенко, Л.Г. Волошина // Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Досягнення і проблеми клінічної

інфектології». – Тернопіль. – 2008. – С.32-33 (дисертантом проведений аналіз літератури за темою, клініко-лабораторне обстеження хворих, узагальнення та статистична обробка результатів дослідження, підготовлений матеріал до друку).

16. Перебіг та наслідки інфекційного мононуклеозу у дорослих Полтавської області / Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, Ю.В. Литвиненко, В.А. Боднар, О.М. Минак, Л.Л. Войтенко, Л.Г. Волошина // Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Тернопіль. – 2008. – С.201-202 (автором проведений аналіз літератури за темою, узагальнення та статистична обробка результатів дослідження).

17. Віддалені наслідки перенесеного інфекційного мононуклеозу в імунокомпетентних дорослих / Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, Ю.В. Литвиненко, В.А. Боднар, О.М. Минак // Матеріали I національного конгресу «Человек и лекарство – Украина». – Київ. – 2008. – С.131 (автором проведений аналіз літератури за темою, узагальнення та статистична обробка результатів дослідження).

18. Клініко-лабораторна характеристика поєднаних хронічних форм гепатиту С та інфекції Епштейна-Барр / Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, В.А. Боднар, Ю.В. Литвиненко, О.М. Минак. // Матеріали I національного конгресу «Человек и лекарство – Украина». – Київ. – 2008. – С.131-132 (дисертантом проведений аналіз літератури за темою, клініко-лабораторне обстеження хворих, узагальнення та статистична обробка результатів дослідження, підготовлений матеріал до друку).

19. Дубинська Г.М. Епідеміологічна характеристика гепатиту С, Епштейна-Барр вірусної інфекції та їх поєднаних форм у Полтавському регіоні // Г.М. Дубинська, В.А. Боднар, Ю.В. Литвиненко // Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів». – Харків. – 2009. – С. 28-29 (дисертантом проаналізовані дані офіційної статистики, узагальнено та статистично оброблено результати дослідження).

20. Дубинська Г.М. Оцінка імунологічних показників у дорослих імунокомпетентних осіб у віддалені терміни після перенесеного інфекційного мононуклеозу // Г.М. Дубинська, Ю.В. Литвиненко, В.А. Боднар // Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів». – Харків. – 2009. – С. 30-32 (дисертантом проведене узагальнення та статистична обробка результатів дослідження, підготовлений матеріал до друку).

АНОТАЦІЯ

Боднар В.А. Клініко-патогенетичні особливості хронічного гепатиту С в осіб з реплікативною формою Епштейна-Барр вірусної інфекції. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України», Київ, 2009.

На підставі результатів клініко-епідеміологічного обстеження, визначення біохімічних показників, морфологічних змін у печінці та оцінки ефективності протівірусної терапії з'ясовані клініко-патогенетичні особливості ХГС у осіб з реплікативною формою Епштейна-Барр вірусної інфекції, розроблені критерії прогнозування перебігу, обґрунтована необхідність індивідуального підходу до діагностики та лікування.

Встановлена реальна частота інфікування донорів ВГС, ЕБВ, досліджена поширеність ЕБВ-інфекції серед хворих на ХГС. Зіставлений клінічний перебіг та комплексно оцінені патогенетично вагомі біохімічні показники та морфологічні зміни печінки у хворих на ХГС в поєднанні та без ХЕБВІ. Встановлено, що при поєднаних реплікативних формах ХГС та ХЕБВІ має місце клінічно-маніфестний перебіг, який характеризується проявами як гепатиту С, так і ЕБВ-інфекції з більш вираженими біохімічними ознаками цитолітичного, холестатичного, диспротеїнемічного синдромів, морфофункціональними змінами в печінці, низькою ефективністю протівірусної терапії та прогностично – швидким розвитком цирозу.

Ключові слова: хронічний гепатит С, хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція, реплікативні хронічні форми гепатиту С та Епштейна-Барр вірусної інфекції, клінічний перебіг, біохімічні показники, морфологічні зміни в печінці, ефективність лікування.

АННОТАЦИЯ

Боднар В.А. Клинико-патогенетические особенности хронического гепатита С у лиц с репликативной формой Эпштейна-Барр вирусной инфекции. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.Громашевского АМН Украины», Киев, 2009.

На основании результатов клинико-эпидемиологического обследования, определения биохимических показателей, морфологических изменений в печени и оценки эффективности противовирусной терапии выяснены клинико-патогенетические особенности хронического гепатита С (ХГС) у лиц с репликативной формой Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВ-инфекции),

разработаны критерии прогнозирования течения, обоснована необходимость индивидуального подхода к диагностике и лечению.

Показан высокий уровень истинной инфицированности доноров вирусом гепатита С, который превышает данные официальной статистики в 6 раз. Проведены исследования распространенности ЭБВ-инфекции среди доноров и больных ХГС. Установлено, что инфицированность ЭБВ взрослого населения составляет 97,8 %. Распространенность ЭБВ-инфекции среди больных ХГС практически такая же, как и среди населения в целом - 92,6 % с частотой репликативных хронических форм - 22,8 %.

Сопоставлены данные клинического обследования и комплексно оценены патогенетически значимые биохимические показатели у больных ХГС в сочетании и без хронической репликативной ЭБВ-инфекции. Установлено, что при сочетанных репликативных формах ХГС и ЭБВ-инфекции имеет место клинически-манифестное течение, которое характеризуется проявлениями как гепатита С, так и ЭБВ-инфекции с астеновегетативным (92,5 %), диспептическим (70,0 %), абдоминально-болевым (75,0 %) синдромами, гепатомегалией (100,0 %), спленомегалией (50,0 %), высокой частотой внепеченочных проявлений (45,0 %), лихорадкой (70,0 %), тонзиллофарингитом (75,0 %), генерализованной лимфаденопатией (80,0 %) и более выраженными биохимическими признаками цитолитического, холестатического, диспротеинемического синдромов, морфофункциональными изменениями в печени, низкой эффективностью противовирусной терапии и прогностически - быстрым развитием цирроза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция, репликативные хронические формы гепатита С и Эпштейна-Барр вирусной инфекции, клиническое течение, биохимические показатели, морфологические изменения в печени, эффективность лечения.

SUMMARY

V.A. Bodnar. Clinico-pathogenetic peculiarities of chronic hepatitis C in persons with replication form of Epstein-Barr virus infection. - Manuscript.

The thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.13 - Infection disease. - SE «Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L. Gromashevsky AMS of Ukraine», Kyiv, 2009.

On the basis of clinical and epidemiological examinations, determining of biochemical indicators, morphological changes in liver and assessment of the effectiveness of antiviral therapy there were established clinico-pathogenetic peculiarities of chronic hepatitis C in persons with replication form of Epstein-Barr virus infection, developed criteria for predicting course, proved the necessity of individual approach to diagnosis and treatment.

The real frequency of hepatitis C virus infected donors and the prevalence of Epstein-Barr virus infection among patients with chronic hepatitis C were established. The comparative analysis of clinical course and pathogenetically important biochemical indicators in patients with chronic hepatitis C in combination and without chronic Epstein-Barr virus infection has been fulfilled. The mixed replication chronic forms of hepatitis C and Epstein-Barr virus infection have clinically-manifestation course with signs of hepatitis C and Epstein-Barr virus infection, high biochemical characteristics of cytolysis, cholestasis, dysproteinemia, profound morphofunctional changes in the liver, low efficiency of antiviral therapy and predictive rapid development of cirrhosis.

Key words: chronic hepatitis C, chronic Epstein-Barr virus infection, replication chronic form of hepatitis C and Epstein-Barr virus infection, clinical course, biochemical parameters, morphological changes in the liver, effectiveness of treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАт – аланінамінотрансфераза

АсАт – аспартатамінотрансфераза

ВГС – вірус гепатиту С

ВПГ – вірус простого герпесу

ГГС – гострий гепатит С

ГС – гепатит С

ГГТП – гамаглутамілтранспептидаза

ГІС – гістологічний індекс склерозу

ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕБВ – вірус Епштейна-Барр

ІГА – індекс гістологічної активності

ІФА – імуноферментний аналіз

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

ЛФ – лужна фосфатаза

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РНК – рибонуклеїнова кислота

ХГС - хронічний гепатит С

ХЕБВІ – хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція

ЦМВ – цитомегаловірус

anti-VCA – антитіла до капсидного антигену

anti-EA – антитіла до раннього антигену

anti-EBNA – антитіла до нуклеарного антигену вірусу Епштейна-Барр