

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

на правах рукопису

БІЛЕЦЬКА Ганна Андріївна

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ІМУНОЛОГІЧНОЇ
РЕАКТИВНОСТІ І АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕЇНУ ПРИ
ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ У ДІТЕЙ

14.01.10 - Педіатрія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків - 1996

Білецька Ганна Андріївна



Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Харківському державному
медичному університеті.

Науковий керівник - доктор медичних наук, професор
Вашев Єгор Андрійович.

Офіційні опоненти - доктор медичних наук, професор
Олійникова Олена Опанасівна,
- доктор медичних наук, професор
Кожем'яка Анатолій Іванович.

Провідна організація - Київський науково-дослідний
інститут педіатрії, акушерства та гінекології.

Захист відбудеться "24" лютого 1996 року
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.02.38.02
при

Харківському державному медичному університеті
(310022, м.Харків, пр.Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці
Харківського державного медичного університету
(310022, м.Харків, пр.Леніна, 4).

Автореферат розісланий "21" вересня 1996
року.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук

Л.І.Овчаренко.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ. Вірусні гепатити (ВГ) являють не тільки медичну, але й соціальну проблему, оскільки за частотою захворювання і поширення вони займають одне з провідних місць серед інфекційних захворювань як серед дитячого, так і дорослого населення. І внаслідок хронізації патологічного процесу, тимчасової чи постійної втрати працездатності хворих приводять до великих економічних втрат. При ВГ зберігається висока летальність.

Тільки від ВГ в країнах СНД в 80-х роках смертність зростає більше, ніж у 2 рази, причому 61% летальних випадків припало на дитячий контингент (М.І. Наркевич і співавт., 1990; М.М.Ваганов, 1988; Н.І. Нісевич, 1989).

Відомо, що сприйнятливість до будь-яких інфекцій, реалізація, перебіг та наслідок хвороби в значній мірі залежать від стану імунної системи організму.

Відомості про стан імунологічної реактивності організму хворих на ВГ досить обширні. Окремі роботи торкаються природного імунорегулятора - альфа-фетопротеїну (АФП) при ряді патологічних процесів, але кількість і роль АФП в динаміці захворювання на ВГ дітей не вивчені.

Охарактеризовано здебільше гуморальну ланку імунного захисту, в меншій мірі - клітинну (В.М. Агафонов, 1983; О.Ф. Блюгер, 1985).

Приведені зразки свідчать про те, що подальше вивчення клініко-імунологічних показників динаміки АФП при ВГ, пошук інформативних критеріїв для прогнозування перебігу і наслідків захворювання являють собою актуальну проблему.

МЕТА і ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Удосконалення діагностики і прогнозування перебігу вірусних гепатитів на підставі вивчення стану імунологічної реактивності і показників альфа-фетопротеїну дітей, хворих на вірусний гепатит.

При виконанні роботи вирішувалися такі завдання:

1. Виявлення відмінності клінічного перебігу ВГ у дітей з різним вмістом АФП крові.
2. Аналіз показників системного гуморального і клітинного імунітету, а також стану природної резистентності при ВГ у залежності від первісного рівня АФП крові.
3. Скринінг специфічних маркерів ВГ у динаміці патологічного процесу.
4. Визначення взаємозв'язку між клінічними виявленнями хвороби, показниками імунологічної реактивності і місткістю АФП крові.
5. Оцінка клініко-прогностичного значення показників АФП та імунологічних тестів.

НАУКОВА НОВИЗНА. Виявлені характерні клінічні, імунологічні та біохімічні ознаки, які визначають активність і тяжкість патологічного процесу, перебіг та

наслідок ВГ дітей, у яких під час гострого періоду захворювання відновлюється синтез АФП.

Проведені порівняння клінічних проявів і перебігу гепатитів з показниками імунологічної реактивності та кількістю АФП крові хворих дітей.

Встановлено, що високі концентрації та тривалість ресинтезу АФП чинять імуносупресивний вплив і відображують тяжкість, активність і тривалість патологічного процесу при ВГ дитячого віку.

ПРАКТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ РОБОТИ складається з успішного застосування в клінічній практиці виявлення динаміки ресинтезу АФП та імунологічних тестів, водночас з використанням загальноприйнятих клініко-лабораторних та іструментальних досліджень, в разі об'єктивних критеріїв діагностики тяжкості і активності ВГ, прогнозування перебігу та наслідків хвороби, обґрунтування медичної реабілітації дітей.

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ДИСЕРТАЦІЇ, ЩО ВІНОСИТЬСЯ НА ЗАХИСТ:

1. Перебіг ВГ безумовно залежить від первісної концентрації АФП, при вмісті його до 4 МО у 1мл крові - хвороба протікає в легкій та середньо-важкій формах з швидкою зворотною динамікою головного симптомокомплексу; при рівнях вище 4МО у 1мл крові - захворювання проявляється переважно у середньо-важких та важких формах, минає найбільш тривало з загостреннями та схилістю до хронізації патологічного процесу у печінці.

2. Довгочасна циркуляція в крові високих концентрацій АФП відображає тяжкість, активність та тривалість патологічного процесу, чинить імуносупресивний вплив на імунологічну реактивність дитячого організму.

3. АФП обумовлює дефіцит Т-хелперів і активізує Т-супресори, тому що різні його концентрації опосередковують різнонаправлений вплив на реакції клітинного і гуморального імунітету, який відіграє важливу роль в розвитку, перебігу та наслідків ВГ.

4. За клініко-прогностичною інформаційністю пріоритетна роль належить АФП. Близьким до нього за інформативністю є титр комплементу (Ко) рівні відносної кількості Т-лімфоцитів (Е - РУК), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), Т-хелперів та Т-супресорів, що підкреслює провідну роль АФП у формуванні направленості патофізіологічного процесу при ВГ у дітей.

5. Показники АФП крові, імунологічні тести першого рівня, одночасно з традиційними клінічними прийомами, становлять високоінформативні критерії активності і тяжкості патологічного процесу, що дозволяють прогнозувати тяжкість та наслідки ВГ, обґрунтовано визначити заходи для медикаментозної реабілітації дітей.

ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ. Результати досліджень впроваджені в практичну роботу гепатитних відділень Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні.

АПРОБАЦІЯ РОБОТИ. Основні положення дисертації викладені та обговорені на II Всесоюзній конференції “Применение ИФА-диагностики в практическом здравоохранении” (Севастополь, 1991); науково-практичній конференції “Теоретичні і клінічні питання дитячої гастроентерології” (Харків-Суми, 1993), засіданні Харківського обласного товариства дитячих лікарів (Харків, 1993), науково-практичній конференції, присвяченій 50-річчю кафедри дитячих інфекційних захворювань ХДМУ (Харків, 1995).

ПУБЛІКАЦІЇ. За темою дисертації опубліковано 7 наукових статей, затверджено 3 раціоналізаторські пропозиції.

ОСОБИСТА УЧАСТЬ ДИСЕРТАНТА У РОЗРОБЦІ НАУКОВИХ РЕЗУЛЬТАТІВ. Автором вперше розглянута проблема патогенезу ВГ з обліку впливу природного імунорегулятора АФП, ресинтез якого відбувається у гепатоцитах, і на практиці доведено, що тривала циркуляція АФП знижує напруженість клітинного і гуморального імунітету, виконуючи важливу роль у персистенуванні вірусу гепатиту В і переходу гострого гепатиту в хронічний.

Самостіно проведено клінічне спостереження та обстеження 128 хворих на ВГ, також 38 здорових дітей. Вивчено клініко-імунологічні особливості різних клінічних варіантів ВГ, дано оцінку клініко-прогностичного значення АФП і результатів

імунологічних тестів. Автором запропоновано метод прогнозування перебігу, наслідків ВГ за підставою обліку динаміки ресинтезу АФП крові у сукупності з показниками імунологічних тестів та клінічних даних.

ОБСЯГ ТА СТРУКТУРА ДИСЕРТАЦІЇ.

Дисертація викладена російською мовою на 124 сторінках машинопису. Вона складається з вступу, огляду літератури, результатів власних досліджень (5 розділів), заключної частини, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури.

Дисертація ілюстрована 15 таблицями, 6 малюнками і двома витягами з історій хвороби.

ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

1. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Для дослідження взято 128 хворих, які лікувалися в гепатитних відділеннях Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні.

Для вирішення поставлених завдань поряд з постійним клінічним спостереженням та виконанням загальноприйнятих клініко-лабораторних досліджень, ми проводили визначення вмісту АФП сироватки (імуно-ферментний аналіз з використанням тест-систем фірми "ДІА плюс"). Аналогічним, але якісним імуно-ферментним методом виявлялись специфічні маркери ВГ: анти-HAV-JgM, HBsAg, HBeAg, анти-HBs, анти-HBc, анти-HBe, анти-дельта- JgM.

Вміст імуноглобулінів основних трьох класів А, М, G(Jg) сироватки проводили методом радіальної імунодифузії у гелі за G. Mancini et al. (1965).

Загальну кількість Т-лімфоцитів підраховували за допомогою реакції спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана (Е-РУК) за M. Jondal et al. (1972) субпопуляції (Т-хелпери і Т-супресори) визначали в реакції теофілінзалежного розеткоутворення за S. Limatibul (1978).

Про клітинний імунітет гадали також по стану проліферативної активності Т-лімфоцитів в реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ), стимульованої специфічним печінковим антигеном (ПА) і поліклональним мітогеном - фіто-гемаглютиніном (ФГА) фірми "Reanal" з включенням радіоактивної мітки H^3 - тимідіна з активністю 10KJ/mM (Ізотоп СРСР) - метод радіометричного обліку (Adlerw, 1970).

Вміст комплементу (Ко) сироватки вивчали за 50% гемолізом (А.Г. Резнікова, 1967). Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) досліджували методом преціпітації 3.5% поліетилен-глюколем з молекулярною масою 6000 Дальтон (M. Digeon et al., 1977).

Збирання крові для досліджень проводили в перші три доби хвороби і стежили за динамікою на 7, 14 добу та й в більш пізніші терміни. Показнику першого аналізу крові на АФП ми дали назву "первісна концентрація АФП".

Результати клініко-лабораторних досліджень обробляли методами варіаційної статистики за

рекомендаціями А.А. Ойвіна (1960) на ЕОМ фірми "Sanyo".

Кореляційний аналіз проводили за допомогою методу кореляційних структур (А.М. Зосімов, 1982).

Виявлення прогностичного коефіцієнта (ПК) і інформативності дослідницьких тестів проводили за методом неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна. Конкретну величину ознаки вивчали за допомогою інформаційної міри Кульбака (Є.В. Гублер, 1978) у модифікації А.М. Зосімова (1982).

2. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

У динаміці розвитку патологічного процесу обстежено 128 дітей у віці від 1 року 7 місяців до 14 років, серед яких були 96 хворих на ВГА, 32 - на ВГВ і 38 - здорових дітей (порівняльна група) того ж віку.

Серед хворих на ВГА були діти переважно шкільного віку, а при ВГВ - дошкільники.

ВГА частіше реєструвався у хлопців (59.4%), ВГВ - у дівчат (56.2%).

У анамнезі більшості дітей були відомості про контакт з хворими на гепатит А.

У 5.2% випадків джерело інфекції встановити не вдалось. У 3.15% хворих ВГВ мало місце оперативне втручання; 21.85% хворих потрапили до лікарні з сімейних осередків HBV-інфекції. Майже у 50% дітей до початку хвороби проводились профілактичні щеплення

і санації ротової порожнини. 25% хворих дітей потрапили з установ закритого типу (дитячого будинку).

Діагноз ВГ ми встановлювали за сукупністю клініко-епідеміологічних, імунологічних та інших досліджень на підставі врахування виділених специфічних маркерів ВГА і ВГВ.

Частіше інших (88.5%) при ВГА реєструвались легкі форми. В 11.5% випадків встановлені середньо-тяжкі форми ВГА. Тяжких - не було.

При ВГВ середньо-тяжкі форми (71.8%) превалювали, тяжка форма реєструвалась у 18.8%, легка - у 9.4%.

При ВГА відзначено підвищення захворюваності в осінньо-зимовий період, а при ВГВ такої залежності не виявлено. Як при ВГА, також і при ВГВ ми реєстрували переважно циклічний перебіг хвороби (85.42% і 94.75% відповідно). Переджовтяничний період при ВГА у середньому складав 4.3 ± 0.45 днів. У його клінічній картині ми досліджували блювання (43.75%), гарячку (33.3%) до субфібрилітету, катаральні явища зіву (19.79%), абдомінальний синдром (40.63%), астеничний синдром (18.75%) та сполучення різних синдромів (6.25%).

Переджовтяничний період при ВГВ тривав 5.5 ± 1.2 дня. Він проявився астеничним синдромом у 90.6% хворих, гіпертермією - у 84.4%, нудотою та блюванням - у 8.8%, артралгіями - у 6.3%.

З появленням жовтяниці при ВГА вказані симптоми мали швидку зворотну динаміку, а при ВГВ - вони зберігались і посилювались.

Тривалість жовтяничного періоду при ВГА склала 13.6 ± 0.74 дня. В усіх хворих спостерігалось підвищення активності трансаміназів, наявність жовчного пігменту у сечі. Помічалась гіпербілірубінемія за рахунок зв'язаної фракції у 85.42%. Гепатомегалія зареєстрована у 95.8% дітей.

Жовтяничний період при ВГВ у середньому склав 23.8 ± 3.2 дня. Гепатомегалія, гіперферментемія зареєстровані у всіх спостереженнях. Спленомегалія відмічена у 82.2% хворих, темне зафарбування сечі - у 90.6%, гіпопротеїнемія і зниження синтезу альбумінів на фоні гіпергамаглобулінемії ми спостерігали у 71.8% хворих. При типових формах хвороби у 93.75% спостережень зареєстровані гіпербілірубінемія за рахунок зв'язаної фракції, але на відміну від ВГА водночас з цим при ВГВ ми спостерігали більш високі рівні вільного, некон'югованого білірубіна.

За нашими дослідженнями ВГА перебігав без ускладень і закінчувався видужанням, у 5.2% хворих відмічена постгепатитна гепатомегалія.

При ВГВ у 15.6% хворих - відмічені рецидиви, у 6.3% випадках захворювання - спостерігалася хронізація патологічного процесу.

В залежності від первісної концентрації АФП крові хворих, які досліджувались, ми розподілили їх на чотири групи (табл.).

Таблиця

Розподіл дітей у залежності від первісної концентрації АФП крові

Рівні АФП	n			Показники АФП, МО/мл	
	ВГА	ВГВ	ВГА (НВВ)	Розмах варіацій	M ± m
1. Не виявлен	25	0	0	0	0
2. Низький	33	5	4	0,153-1,779	0,858±0,059
3. Середній	17	5	0	2,211- 3,582	2,978±0,086
4. Високий	9	22	8	4,015- 6,802	5,777± 0,168
Усього	84	32	12		

Примітка : "0" - АФП не виявлено,

ВГА (НВВ) - хворі на ВГА, інфіковані вірусом гепатиту В.

До першої групи належать діти, у крові яких АФП не був виявлений. Її склали тільки хворі на ВГА. До другої групи ми включили хворих на ВГА і ВГВ з низьким вмістом АФП (0.153- 1.774 МО/мл), до третьої групи - з середньою концентрацією фетального протеїну (2.211 - 3.582 МО/мл) і до четвертої групи - хворих з високим рівнем АФП (4.015 - 6.802 МО/мл).

Індивідуальний аналіз клінічних проявів хвороби у дітей з різним вмістом АФП у сироватці крові показав пряму залежність між тяжкістю патологічного процесу і високою концентрацією АФП.

Вивчаючи перебіг хвороби, нам вдалось виявити швидку і стійку позитивну динаміку у групах дітей з нулевими, низькими і середніми рівнями АФП.

Тривалу жовтяницю, гепатомегалію, персистуючий синтез АФП ми встановили у хворих на ВГВ з

високою первісною концентрацією АФП. Термін перебування у стаціонарі хворих на ВГВ з високою концентрацією АФП у крові був певно більше ($51,6 \pm 4,25$ койкоднів ($P < 0.01$)) у порівнянні з дітьми інших груп. Загострення та рецидиви досліджувались, певно, частіше у хворих на ВГ з високим рівнем АФП.

Пролонгована циркуляція АФП спостерігалась у хворих на ВГВ з відсутністю сероконверсії до HBsAg або у дітей, в крові яких виявили поверхневий антиген.

При стійкому ресинтезі АФП відмічались рецидиви захворювання, а у двох випадках - перехід в хронічний перебіг хвороби, в той час, як при короткочасній АФПемія таких проявів не спостерігали. Зворотна динаміка показників АФП при ВГА являла пряму похилу лінію, а при ВГВ - пологу, яка відображала повільний та нерівномірний процес зниження АФП, активність і тяжкість патологічного процесу в печінці. Довгочасна циркуляція АФП крові особливо у сполученні з HBsAgемією свідчила про тривале захворювання і було провісником загострень та рецидивів.

У процесі захворювання у дітей починалась імунологічна перебудова, яка в активній стадії ВГА характеризувалась зниженням комплементарної активності сироватки крові, максимально вираженої у хворих з високим вмістом АФП крові.

Стійке зниження титру K_o спостерігалось при ВГВ у дітей з високим синтезом АФП. Виснаження комплементарної активності у хворих, особливо при ВГВ, ми схильні трактувати споживанням K_o в

імунологічних реакціях, але не виключаємо можливості прямого впливу АФП як природного регулятора неспецифічної резистентності дитячого організму.

Вивчення показників клітинної ланки імунітету виявило зниження кількості загальних лімфоцитів. У період ранньої реконвалесценції спостерігалась тенденція до відбудови кількості розеткоутворюючих Т-клітин, однак у хворих з групи з високим вмістом АФП, як і досі, зберігалось значне зниження Е-РУК ($P < 0.01$) і навіть було подальше зниження кількості Е-РУК при ВГВ. У період розгорнутих клінічних проявів ВГ у дітей усіх груп спостерігався низький вміст Т-хелперів та Т-супресорів, що були максимально виражені у хворих на ВГВ при високому синтезі АФП.

У період реконвалесценції як при ВГА, так і при ВГВ помічалась більш пізніша нормалізація рівня Т-хелперів та підвищення Т-супресорів. Особливо це було помітно у дітей з групи з високою первісною концентрацією АФП.

З метою більш повного уявлення про стан імунологічної реактивності дитячого організму при гепатитах ми вивчали показники тесту БТЛ, який дозволив глибше міркувати про клітинну ланку імунітету. В результаті культивування лімфоцитів зі специфічним печінковим антигеном виявлена виражена проліферація лімфоцитів дітей, хворих на ВГВ з високим ресинтезом АФП. У динаміці захворювання бласттрансформаційна активність лімфоцитів у культурах з ПА зберігалась у дітей, хворих на ВГВ з тривалою циркуляцією АФП крові.

Паралельно з посиленням проліфераційної активності лімфоцитів, індукованої специфічним антигеном, в активній фазі ВГ ми виявили зниження БТЛ у відповідь на стимуляцію ФГА. Слабка проліферативна здібність лімфоцитів у культурах з ФГА відмічалась у хворих на ВГВ з четвертої групи навіть в періоді запізнілої реконвалесценції, що у сполученні з позитивними РБТЛ на специфічний ПА та тривалої циркуляції АФП свідчило про напруженість імунологічних реакцій, про можливу участь аутоімунного компонента у пролонгированні патологічного процесу.

При клініко-імунологічному зіставленні показників В-ланки імунітету у дітей з різним первісним рівнем АФП встановлено, що формування патологічного процесу при ВГ тісно корелює з вмістом у крові імуноглобулінів і АФП.

У порівнянні зі здоровими дітьми в активній фазі ВГ у хворих було підвищення рівня JgA і JgM (за винятком осіб з високим вмістом АФП).

Концентрація JgG в усіх хворих у період розгорнутих клінічних проявів була, певно, підвищена, крім хворих з групи з високим вмістом АФП (четверта група), у яких помічено незначне його зниження ($P > 0.05$). У період спаду клінічних проявів у хворих четвертої групи при ВГА вміст JgG збільшувався ($P < 0.01$), а при ВГВ серед хворих тієї ж групи ми реєстрували зниження рівня JgG.

Підчас вивчення показників ЦІК виявлено їх збільшення у хворих усіх груп дослідження як в гострий період хвороби, також і в період реконвалесценції.

Отже, АФП, приєднуючись до специфічних рецепторів на поверхні Т-лімфоцитів, обумовлює дефіцит Т-хелперів і активізує Т-супресори, тому різні його концентрації опосередкують різнонаправлений вплив на реакції клітинного і гуморального імунітету, який відіграє важливу роль у розвитку, перебігу та наслідків ВГ у дітей.

Оцінюючи теоретичне та прикладне значення одержаних результатів, ми провели структурно-функціональний аналіз показників АФП і імунологічних тестів, використовуючи процедуру Вальда-Генкіна та критерій Кульбака.

Кореляційний аналіз показав (мал.) зворотний зв'язок великої сили зв'язок між вмістом АФП і показниками РБТЛ, стимульованих ФГА, прямий, але меншої сили - з ПА, зворотний за направленістю і змінний по силі у динаміці розвитку і угасання хвороби між АФП, Е-РУК і Т-хелперами, прямий за направленістю зв'язок між АФП, Т-супресорами і HBsAg.

Необхідно відзначити наявність зворотного кореляційного зв'язку між рівнями АФП і комплементарною активністю сироватки крові у різні періоди патологічного процесу.

Взаємовідносини різних концентрацій АФП і показників гуморального імунітету відзначались

сталістю слабких і середніх по силі прямих кореляційних зв'язків.

Проведений нами аналіз показав, що АФП в інфекційному процесі належить особлива роль, - роль імуносупресанта Т-клітинного імунітету і Ко крові.

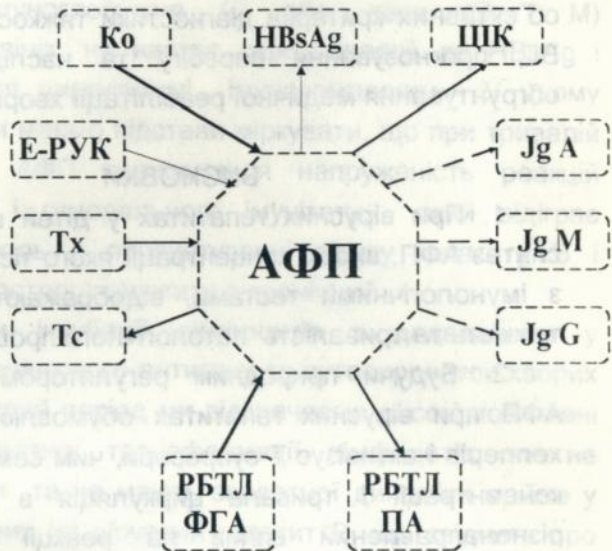
Визначаючи прогностичну інформативність досліджуваних показників, ми виявили пріоритетну роль АФП. Близькими до нього за інформативністю є титр Ко, вміст Е-РУК, рівні Т-хелперів та Т-супресорів, що підкреслює їх провідну роль у формуванні патологічного процесу при ВГ.

Виявлення тісного кореляційного зв'язку між вмістом АФП і показниками імунологічної реактивності дозволяє висловити погляд на те, що по рівню АФП на початку захворювання слід думати про напруженість імунітету та прогнозувати перебіг і наслідок хвороби.

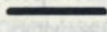
Таким чином, проведене дослідження дозволило одержати нові дані про механізми утворення патофізіологічних процесів при ВГ, і виникає питання про доцільність індикації АФП, рівні якого тісно корелюють з показниками клітинного і гуморального імунітету, станом природної резистентності з активністю та тривалістю захворювання.

Малюнок

Схема кореляційних взаємовідносин між АФП та імунологічними тестами



Примітка :



сильний зв'язок

середній зв'язок

слабкий зв'язок

спрямованість зв'язку

З клінічної точки зору показники АФП і імунологічні тести поряд з загальноприйнятими клініко-лабораторними і інструментальними дослідженнями можуть бути з успіхом вжиті в клінічній практиці в якості об'єктивних критеріїв діагностики тяжкості і активності ВГ, прогнозування перебігу та наслідків хвороби, обґрунтування медичної реабілітації хворих дітей.

ВИСНОВКИ

1. При вірусних гепатитах у дітей відновлюється синтез АФП, високі концентрації якого тісно корелюють з імунологічними тестами, відображають активність, тяжкість та тривалість патологічного процесу.

2. Будучи природним регулятором імуногенезу, АФП при вірусних гепатитах обумовлює дефіцит Т-хелперів і активізує Т-супресори, чим самим різні його концентрації і тривала циркуляція в крові чинять різнонаправлений вплив на реакції клітинного і гуморального імунітету, відіграючи важливу роль у реалізації інфекції, маніфестації і наслідків захворювання.

3. Вірусні гепатити характеризуються циклічністю і швидкою зворотною динамікою основного симптомокомплексу при вмісті АФП до 4 МО у 1 мл крові. Вони перебігають тривало, з загостреннями і прихильністю до хронізації патологічного процесу у печінці при рівнях АФП більше ніж 4 МО у 1 мл крові.

4. В активній фазі гепатитів знижується проліферативна здібність лімфоцитів, індукованих фітогемаглютініном, у крові дітей зростає вміст

імуноглобуліна А та/або імуноглобуліна М. Поряд з цим у хворих на вірусний гепатит В з високим рівнем АФП незалежно від фази хвороби зберігаються низькі рівні лімфоцитів і бластної їх трансформації, зниження одного (імуноглобуліна G) або двох (G і M) імуноглобулінів, не настає сероконверсії до HBsAg і помічаються циркулюючі імунокомплекси. У цьому зв'язку ми маємо підстави міркувати, що при тривалій циркуляції АФП порушується напруженість реакцій клітинного і гуморального імунітету, який відіграє важливу роль в персистуванні вірусу гепатиту В і переходу гострого гепатиту в хронічний.

5. При інкубації лімфоцитів з додаванням у культуру печінкового антигену та аутосеруматок хворих вже в гострий період ми відзначаємо високі позитивні реакції бластної трансформації лімфоцитів, які не знижуються та не мають зворотної динаміки майже у чверті хворих на вірусний гепатит В, що свідчить про можливу участь аутоімунного компонента в формуванні захворювання.

6. Вивчення рівнів синтезу АФП, динаміки специфічних маркерів вірусних гепатитів, показників системного гуморального та клітинного імунітету розширило наші уявлення про патогенез вірусних гепатитів і дозволило з нових позицій вирішувати питання діагностики, прогнозування наслідків захворювання та реабілітації дітей.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати виконаного дослідження дозволяють рекомендувати впровадження в клінічну практику:

1. Визначення рівней синтезу альфа-фетопротеїну, скринінг специфічних маркерів вірусних гепатитів, динаміки показників імунологічних тестів для діагностики активності інфекційного процесу, прогнозування перебігу хвороби, обґрунтування лікування та корекції проведеної терапії.

2. При вмісті АФП до 4 МО у 1 мл крові вірусні гепатити перебігають циклічно з швидкою позитивною динамікою; при рівнях АФП понад 4 МО/мл має місце повільна слабкої сили сероконверсія до поверхневого антигену вірусу гепатиту В, спостерігається схильність до хронізації патологічного процесу у печінці.

3. У осіб з високим синтезом АФП знижується проліферативна здібність лімфоцитів на стимуляцію ФГА і підвищується на індукцію печінковим антигеном, що водночас з тривалою циркуляцією імунних комплексів у крові свідчить про активність і напруженість імунопатологічних реакцій, про можливу участь аутоімунного компонента в пролонгуванні патологічного процесу у печінці і доводить необхідність корекції запровадженого лікування.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1.1. Роль альфа-фетопротеина и показателей иммунологической реактивности при вирусных гепатитах у детей // Вестник проблем современной медицины. - Харьков, 1995. - В.4. - С.15-18.

2. Патогенетическое обоснование терапии детей, больных вирусным гепатитом В // Микробиология, эпидемиология и клиника инфекционных болезней / Сборник научных трудов. - Харьков, 1993. - С.81-83 (Соавт. Е.А.Вашев С.В.Кузнецов)

3. Прогнозирование течения вирусного гепатита В путем скрининга его специфических маркеров // Микробиология, эпидемиология и клиника инфекционных болезней / Сборник научных трудов. - Харьков, 1993. - С.83-85 (Соавт. С.В.Кузнецов)

4. Роль иммунологических механизмов в формировании течения и исходов вирусного гепатита В у детей // Новые аспекты диагностики заболеваний в детском возрасте / Сборник научных трудов. - Харьков, 1992. - С.138-141 (Соавт. Е.А. Вашев С.В.Кузнецов Н.Н.Закревский)

5. Определение маркеров гепатита В при хронических гепатитах у детей // Фундаментальные и прикладные аспекты нетрадиционной медицины / Сборник научных трудов. - Харьков, 1991. - С.14 (Соавт. Е.Н.Бабаджанян)

6. Результаты скрининга альфа-фетопротеина крови при вирусных гепатитах у детей // Теоретические и практические вопросы детской гастроэнтерологии /

Материалы научно-практической конференции. - Харьков, 1993. - С.12.

7. Результаты скрининга маркеров вирусных гепатитов с использованием тест-системы ИФА "ДИАплюс" в условиях 8 детской инфекционной больницы г.Харькова // Тезисы докладов II Всесоюзной конференции "Применение ИФА - диагностики в практическом здравоохранении". - Севастополь, 1991. - С.52. (Соавт. Е.А.Вашев Л.Я.Манжела С.В. Кузнецов)

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АФП - альфа-фетопротеїн
 ВГ - вірусний гепатит
 Е-РУК - реакція спонтанного розеткоутворення лімфоцитів
 Ко - комплемент
 ПА - печінковий антиген
 ПК - прогностичний коефіцієнт
 РБТЛ - реакція бластної трансформації лімфоцитів
 Тх - хелпери
 Тс - супресори
 ФГА - фітогемаглютинін
 ЦІК - циркулюючі імунні комплекси
 Jg - імуноглобулін
 HBsAg - поверхневий антиген як маркер гепатиту В

АННОТАЦІЯ

Белецкая Анна Андреевна. Клиническая оценка показателей иммунологической реактивности и альфа-фетопротеина при вирусных гепатитах у детей. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - педиатрия, Харьковский государственный медицинский университет, Харьков, 1996.

Защищается диссертация, в которой исследованы и обсуждены данные о механизме формирования патологических процессов при вирусных гепатитах с использованием иммуно-ферментного анализа для индикации альфа-фетопротеина, уровни которого тесно коррелируют с показателями клеточного и гуморального иммунитета, состоянием естественной резистентности, с активностью и продолжительностью заболевания.

В клинической практике показатели альфа-фетопротеина и иммунологических тестов, наряду с общепринятыми клиничко-лабораторными и инструментальными исследованиями, могут быть применены в качестве объективных критериев диагностики тяжести и активности вирусных гепатитов, прогнозирования течения и исходов болезни, обоснования медицинской реабилитации детей.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вірусні гепатити, патогенез, діагностика, діти.

ANNOTATION

A.A. Beletskaya. Clinical assessment of immune reactivity and α - fetoproteine indexes in children virus hepatitis. Dissertarion thesis for the Degree of candidation of Medicine in pediatrics. - 14.01.10. Kharkov State Medical University, Kharkov, 1996.

Mechanism of forming of virus hepatitis pathologic processes is studied in this paper.

Immune ferment analysis for α - fetoproteine with its levels closely correlating with indexes of cellular and humoral immunity, condition of natural resistivity and activity and length of the disease was elaborated.

The indexes of α - fetoproteine and immunity tests as well as commonly used clinic-laboratory and instrumental studies can be recommended as criteria of severity and activity of virus hepatitis and forecast course and outcome of disease and provide grounds for medical rehabilitation of children.

Підписано до друку 08.02.96. Формат 60x84/16.

Обсяг 1,4 ум. - друк. арк. , 1,0 обл.- вид.арк.

Тираж 100. Замовлення 114.

Дільниця оперативного друку Харківського державного аграрного університету. 312131, м.Харків, п/в "Комуніст-1", учб. містечко.



AB 35.627 7

AB 35.627