

## ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ СИРОВАТКОВОЇ АЛАНІНАМІНОТРАНСФЕРАЗИ

*В.М. Козько, О.Є. Бондар, А.О. Соломеннік*  
Харківський державний медичний університет

### РЕЗЮМЕ

Вивчено загальне число лімфоцитів і експресія поверхневих антигенів CD3, CD4, CD8, CD20, CD56 на лімфоцитах периферичної крові у 40 хворих на ХГС. Першу групу склали 16 пацієнтів з нормальним рівнем АлАТ, другу – 24 хворих з підвищеним рівнем АлАТ. Встановлено достовірне ( $p<0,05$ ) зниження ЗЧЛ, відсотка кліток, експресуючих антигени CD3+, CD56+ і індексу CD4/CD8 у хворих 1-ї групи; достовірне ( $p<0,05$ ) зниження ЗЧЛ, відсотка кліток CD3+, CD4+, CD8+ і CD56+, підвищення CD20+ у хворих 2-ї групи щодо контролю. Порівняння імунологічних показників у хворих 1-ї і 2-ї груп виявило достовірні ( $p<0,05$ ) відмінності у виді зниження ЗЧЛ, експресії антигену CD3+ і підвищення відсотка кліток, експресуючих антигени CD4+ і CD8+ у пацієнтів з нормальним рівнем АлАТ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вірусний гепатит С, АлАТ, клітинний імунітет, загальне число лімфоцитів, експресія поверхневих антигенів

## THE INDEXES OF CELL IMMUNITY AMONG PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DUE TO THE LEVEL OF ALANINE-AMINE-TRANSFERRASE PLASMA

*V.N. Kozko, A.E. Bondar, A.O. Solomennic*  
Kharkiv State Medical University

### SUMMARY

The total number of lymphocytes and expression of superficial antigens CD3, CD4, CD8, CD20, CD56 were studied in the lymphocytes of peripheral blood among 40 patients with chronic HCH. The first group consists of 16 patients with normal level of AlAT, the second one-24 patients with high level of AlAT. Discovered the true ( $p<0,05$ ) decrease of OCHL, percent cell, expressing antigens CD3+, CD56+ and index CD4/CD8 among the patients of the first group and the true ( $p<0,05$ ) decreasing OCHL percent cells CD3+, CD4+, CD8+ and CD56+, increasing CD20+ among patients of the second group compare to control. The comparing of immune indexes in patients in group 1 and 2 turned out the true ( $p<0,05$ ) difference in the type of decreasing OCHL, expression of antigen CD3+ and increasing of the percent of cells, expressing antigens CD4+ and CD8+ among patients with normal level of AlAT.

**KEY WORDS:** chronic hepatitis C, AlAT, cell immunity, total number of lymphocytes, expression of superficial antigens

УДК 578.827.2:616.831

## ПОЛИОМАВИРУСЫ В ПАТОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*В.В. Кононенко,<sup>1</sup> И.Г. Васильева,<sup>2</sup> Д.Ю. Кобыща<sup>1</sup>*

Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН, Киев,<sup>1</sup> Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН, Киев<sup>2</sup>

### РЕЗЮМЕ

В работе представлен обзор зарубежных публикаций об эпидемиологических и клинических аспектах полиомавирусной инфекции ЦНС человека, современные подходы в её диагностике и терапии. Впервые в Украине приведено описание клинического случая рецидивирующего лейкоэнцефалита, вызванного полиомавирусами, с позитивным результатом лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** полиомавирусы, патология ЦНС, эпидемиология, клиника, диагностика, терапия

Среди полиомавирусов (ПВ) клинический интерес представляют JC-, BK- вирусы и обезьяний вирус SV-40. Это ДНК-содержащие вирусы, способные к интеграции в генетический материал клетки, с последующей пожизненной персистенцией в них [1]. Эпидемиологическая обстановка по этим вирусам в нашей стране не изучена. По зару-

бежным данным они повсеместно распространены, т.е. убиквитарны, ими инфицировано от 70 до 90% взрослого населения [2]. В здоровом организме ПВ могут периодически продуцироваться в минимальном количестве, не вызывая патологического процесса, в этом случае человек выделяет их в окружающую среду. JC- и BK-вирусы были найдены в образцах сточных вод географических областей Европы, Африки, США в концентрации 10-100 копий/мл, и сохранялись в них от 1 до 2 месяцев [3]. Поэтому загрязненная вода и продукты могут быть фактором передачи ПВ среди населения. Относительно SV-40 предполагается, что он может содержаться в вакцинах, приготовленных с использованием животного материала [4].

Первичное инфицирование происходит в молодом возрасте, протекает бессимптомно и переходит в латентную форму инфекции. Местами персистенции вирусов служат клетки почек, лимфоциты и глиальные клетки ЦНС. Активация ПВ наступает в условиях иммуносупрессии, в связи с чем формы ПВ-инфекций относят к оппортунистическим инфекциям. Рост их значения в патологии человека не говорит о какой-либо эпидемии, а обусловлен скорее различными экологическими и иммуносупрессивными факторами, также как и возросшим научным интересом.

Открытая в 70-80-х гг. онкогенность ПВ в настоящее время подтверждается рядом исследований. Фрагменты их ДНК находят в клетках опухолей ЦНС, остеосарком, мезотелиом, рака толстой кишки [5]. Однако, кроме онкогенного действия на клетку, JC- и BK-вирусы могут, вследствие процессов репликации своих ДНК и сборки вирионов, оказывать типичное для многих вирусов альтеративное действие. Так, с BK-вирусом связывают развитие геморрагического цистита, нефрита, катара верхних дыхательных путей, JC-вирусом – прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) [A81.2 по МКБ-10] [2]. ПМЛ - подострое демиелинизирующее заболевание ЦНС с летальным исходом, средняя продолжительность жизни при котором после установления диагноза составляет в среднем 3 мес., возможно до года. В зарубежных публикациях ПМЛ рассматривается как сопутствующее заболевание при ВИЧ-инфекции, саркоидозе, туберкулезе, лейкозах, при иммунодефицитах после трансплантации органов [1]. Патоморфологическим субстратом ПМЛ являются очаги демиелинизации, обусловленные разрушением клеток нейроглии JC-вирусом, в первую очередь олигодендроцитов и аст-

роцитов. Для ПМЛ характерно неуклонно прогрессирующее течение с ранним развитием деменции, экстрапирамидными нарушениями, дезориентацией в месте и времени. Решающее значение в диагностике ПМЛ имеет обнаружение ДНК вируса методом ПЦР в спинномозговой жидкости, биоптатах ткани мозга.

Резюмируя проведенные клинические испытания разных препаратов при ПМЛ у ВИЧ-инфицированных за рубежом, можно утверждать, что однозначно эффективного лечения ПМЛ не существует. Более перспективным представляется применение таких аналогов нуклеозидов как *cidofovir*, *cytosine*. В большем количестве исследований сочетанное применение этих препаратов с HAART (высокоактивная антиретровирусная терапия) давало положительный эффект в виде увеличения продолжительности жизни пациентов, регресса неврологической симптоматики. Причём чаще отмечалась чёткая корреляция увеличения количества Т-хелперов, уменьшения вирусной нагрузки по ВИЧ с улучшением состояния больных. Может сложиться впечатление об эффективности терапии за счёт компонентов HAART, но результаты наблюдения пациентов, получавших только HAART, в различных клинических центрах более неоднозначны. Проведенные исследования применения у больных ПМЛ таких противоопухолевых препаратов как *topotecan*, *camptothecin*, *cytarabine* в сочетании с HAART не показали достоверного преимущества в сравнении с отдельной HAART. Описания результатов использования других противовирусных медикаментов у больных ПМЛ в литературе мы не нашли.

В тоже время исследования, проведенные в клиниках ИЭИБ и ИНХ, показали, что у ряда больных с патологией ЦНС в виде рассеянного энцефаломиелита (4 больных), рецидивирующего лейкоэнцефалита (1 б-ная), прогрессирующего многоочагового энцефалита (1 б-ная) в образцах СМЖ и крови одновременно обнаруживаются ДНК ПВ.

Приводим в качестве примера собственное наблюдение. Больная З., 1984 г.р., жительница Киевской обл., учащаяся 11 класса, заболела в конце июня 2000 г., когда появились нарушения чувствительности (тактильная и температурная гипестезия) в правых конечностях, умеренное головокружение. Какие-либо явления ОРЗ отсутствовали, температура тела оставалась нормальной. В связи с прогрессированием правостороннего гемипареза, появлением афатических расстройств обратилась в поликлинику ИНХ 06.07.2000 г., обследована: глазное дно – начальные застойные диски зрительных не-

рвов обоих глаз ( $D > S$ ); МРТ

головного мозга: «В лобно-теменной области слева, в проекции белого вещества, определяется высокоинтенсивный на  $T_2WI$  очаг размерами 3 x 4 см, обусловленный с наибольшей вероятностью внутримозговой т-г. В височной области справа определяется высокоинтенсивный на  $T_2WI$  очаг  $d = 0,8$  см, характер которого не вполне ясен. Заключение: Для уточнения характера очагов желательно дообследование с контрастом». Госпитализирована в ИНХ.

МРТ 10.07.2000 г. (MAGNETOM Vision): «В левой теменно-заднелобной области, распространяясь в область бледного шара, определяется очаг гомогенного высокоинтенсивного МР-сигнала в  $T_2WI$ , гомогенного низкоинтенсивного МР-сигнала в  $T_1WI$ , имеющий неправильную форму. Наблюдается также распространение процесса на мозолистое тело. Размеры образования составляют 6,56 x 5,13 x 5,28 см. Компрессирована крыша тела левого желудочка. Образования средней линии смещены вправо на 0,3 см. Контралатеральный желудочек не расширен. Описанный выше очаг преимущественно локализуется в области белого вещества гемисферы. В правой височной области наблюдается очаг аналогичного МР-сигнала, имеет менее четкие контуры, размерами 0,76 x 0,36 см, без признаков масс-эффекта. Описываемый ранее (от 06.07) очаг в правой задне-лобной области визуализируется менее четко, размеры его составляют 0,32 x 0,57 см. При исследовании парамагнетином МР-картина данных очагов не изменилась. Изменения в головном мозге могут быть обусловлены как неопроцессом, так и воспалительным процессом».

СМЖ 13.07.00: бесцветная, прозрачная, давление не повышено, цитоз 1/3 (лимфоцит), белок 0,25 ‰, реакция Панди отрицательная, посев стерилен, методом ИФА антитела к герпесвирусам CMV, HSV 1 и 2, также как и ДНК CMV и HSV (методом ПЦР) в СМЖ не выявлены. В крови от 13.07.00 уровень антител классов IgG и IgM к HSV, CMV не диагностический, ДНК этих вирусов не обнаружена.

Несмотря на отрицательные результаты обследования на герпесвирусы, девочке проводилась интенсивная противовирусная, противоотечная, противовоспалительная терапия, на фоне которой неврологический дефицит достаточно быстро регрессировал.

СМЖ 27.07.00: бесцветная, прозрачная, цитоз 2 в мкл (6/3 поля зрения), лимфоциты 5, нейтрофилы 1, белок 0,25‰, р-ция Панди отрицательная, посев стерилен, антитела

классов IgG и IgM к CMV, HSV не выявлены. В крови прироста титра антител к герпесвирусам нет.

Диагноз: острый энцефалит неустановленной этиологии. Больная выписана из ИНХ в удовлетворительном состоянии, рекомендовано наблюдение в динамике.

МРТ 29.08.2000 г.: «При сравнении с исследованием от 25.07.00 отмечается уменьшение размеров гиперинтенсивного в  $T_2WI$  очага в левой теменной области на парасагитальном уровне до 1,7 x 2,7 x 1,9 см. Очаг содержит центрально расположенный участок энцефаломалиции. Описанные изменения, с наибольшей вероятностью, обусловлены перенесенным очаговым энцефалитом. Образования средней линии не смещены. Желудочки мозга в размерах не изменены».

МРТ 07.12.2000 г.: «При сравнении с исследованием от 29.08.2000 очаг в теменной области слева без динамики, размеры прежние, что свидетельствует в пользу стабилизации процесса. Описанные ранее изменения в головном мозге, с наибольшей вероятностью, обусловлены следствием энцефалита. Наблюдение в динамике».

До декабря 2001 г. чувствовала себя удовлетворительно. 24.12.01 г. заметила снижение температурной и тактильной чувствительности в противоположных – левых конечностях, возобновилось головокружение. МРТ 27.12.01: «Образования средней линии без отчетливого латерального смещения. В проекции правого зрительного бугра определяется неправильной формы, без четких контуров, гиперинтенсивный в  $T_2WI$  очаг, едва угадывающийся в  $T_1WI$ , размерами 3,1 x 2,5 x 3,1 см. В левой теменной области визуализируется аналогичный по интенсивности очаг, размерами 1 x 1,6 x 1 см. С учетом анамнеза, видимо, имеет место рецидив вирусного энцефалита правой височно-подкорковой области и остаточные явления перенесенного энцефалита в левой теменной области». 28.12.01 г. госпитализирована в ИЭИБ.

СМЖ 28.12.01 г.: бесцветная, прозрачная, давление слегка повышено, цитоз 2 в мкл, лимфоциты, белок 0,165 г/л, р-ция Панди +, Нонне-Апельта – отрицательная, посев стерилен. Методом ПЦР (полуколичественная) в СМЖ и крови ДНК следующих потенциально нейротропных вирусов и других агентов не выявлена: CMV, EBV, групповые праймеры вирусов герпеса (VZV, HHV-6, HHV-7; CMV, EBV, HSV-1/2, HHV-8), вирус лейкоза человека (HTLV-I/2), вирус кори, коронавирус (HuCV 229), токсоплазма. В тоже время в крови и СМЖ обнаружена в большом количестве (+++) ДНК полиомави-

русов (JCV, BKV).

При исследованиях крови 29.12.01 обращали на себя внимание умеренная гипербилирубинемия (26,91 мкмоль/л) при нормальных показателях АЛТ, тимоловой пробы; умеренная анемизация: эритроциты -  $3,0 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин 91 г/л; сегментоядерный (83%) сдвиг формулы крови при нормальном содержании лейкоцитов ( $5,9 \cdot 10^9/л$ ) и СОЭ (3 мм/ч). HBV и HIV-инфекции – исключены вирусологически и серологически.

Учитывая положительный эффект во время первого эпизода болезни, был проведен аналогичный курс лечения с использованием противовирусных нуклеозидов, дексазона, препаратов интерферона, патогенетических препаратов. Вновь отмечен регресс неврологической симптоматики и улучшение нейровизуализации процесса: МРТ 24.01.02 «При сравнении с МР-исследованием от 27.12.01 очаг энцефалита, расположенный в проекции белого вещества правой верхневисочно-теменной области

значительно уменьшился. Настоящие размеры очага составляют 1,8 x 1,2 x 2,3 см. В остальном МР-картина прежняя». При исследовании венозной крови 25.01.02 ДНК полиомавирусов (JCV, BKV) не выявлено. Диагноз: рецидивирующий лейкоэнцефалит, вызванный полиомавирусами. Больная выписана в удовлетворительном состоянии без значимого неврологического дефицита.

Таким образом, приведенные данные указывают на наличие патологии ЦНС, обусловленной полиомавирусами, в Украине. Такие заболевания требуют дифференциальной диагностики между опухолевыми, воспалительными, демиелинизирующими процессами. Целесообразно обследование больных с медленными, прогрессирующими, демиелинизирующими заболеваниями ЦНС на полиомавирусы. Приведенное наблюдение оправдывает применение комплекса противовирусных (специфические нуклеозиды, интерфероны) и противовоспалительных препаратов при полиомавирусных заболеваниях ЦНС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Weber T., Major E.O. // Intervirology 1997. № 40 (2-3). P. 98-111.
2. Thorner A.R., Katz J.T. // Curr Infect Dis Rep 2001 Aug; № 3(4). P. 352-359.
3. Bofill-Mas S., Formiga-Cruz M., Clemente-Casares P. et al. // J Virol 2001 Nov. №75(21). P. 10290-9.
4. Strickler H.D., Rosenberg P.S., Devesa S.S. et al. // JAMA 1998 Jan 28. №279(4). P. 292-5.
5. Barbanti-Brodano G., Martini F., De Mattei M. et al. // Adv Virus Res 1998. №50. P. 69-99.

## ПОЛІОМАВІРУСИ В ПАТОЛОГІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

*В.В. Кононенко,<sup>1</sup> І.Г. Васильєва,<sup>2</sup> Д.Ю. Кобыща<sup>1</sup>*

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН, Київ,<sup>1</sup> Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова АМН, Київ<sup>2</sup>

### РЕЗЮМЕ

У роботі представлено огляд закордонних публікацій про епідеміологічні і клінічні аспекти поліомавірусної інфекції ЦНС людини, сучасні підходи в її діагностиці і терапії. Вперше в Україні приведений опис клінічного випадку рецидивуючого лейкоенцефаліту, викликаного поліомавирусами, з позитивним результатом лікування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** поліомавіруси, патологія ЦНС, епідеміологія, клініка, діагностика, терапія

## POLIOMA-VIRUSES IN THE PATHOLOGY OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

*V.V. Kononenko,<sup>1</sup> I.G. Vasylyeva,<sup>2</sup> D.Y. Kobytsha<sup>1</sup>*

L.V.Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of Medical Science Academy, Kiev,<sup>1</sup> A.P.Romodanov Institute of Neurosurgery Medical Science Academy, Kiev<sup>2</sup>

### SUMMARY

The observation of foreign publications about epidemiological and clinical aspects of polioma-viral infection of human central nervous system, modern methods in its diagnostics and treatment is presented in the research work. First in Ukraine the description of clinical case of recurrence leucocytic-encephalitis, caused by polioma-viruses, with positive result of therapy is made.

**KEY WORDS:** Polioma-viruses, pathology of CNS, epidemiology, clinical symptoms, diagnostics, treatment