

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

СЕВИНДЖ АГАСАФ КЫЗЫ МАРДАНОВА

**ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ И
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У
БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ
ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

2406.02 – «Биохимия»

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертационной работы на соискание ученой степени
доктора философии по биологии**

БАКУ – 2016

Диссертационная работа выполнена в Национальном НИИ
Медицинской Профилактики имени В. Ахундова

Научный руководитель:

доктор наук по биологии, профессор

А.М.Эфендиев

Официальные оппоненты:

доктор наук по биологии

доктор философии по биологии

Н.О.Гудратов

М.Т.Аббасова

Ведущая организация: Азербайджанский государственный институт
усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра лабораторного
дела и Центральная Научно-Исследовательская Лаборатория

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 г. в «__»
часов на заседании разового Диссертационного совета BFD 03.013 при
Азербайджанском Медицинском Университете.

Адрес: AZ 1078, г. Баку, ул. Марданов Гардашлары, 100 (кафедра
патологической физиологии АМУ, 2-ой этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского
Медицинского Университета.

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь

разового диссертационного
совета BFD 03.013

доктор медицинских наук, профессор

М.К.Аллахвердиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время особая роль отводится вирусным инфекциям, оказывающие большое влияние на течение и исход беременности, внутриутробное развитие плода [Горайнова Л.К., 2013]. К наиболее часто встречающимся вирусам, имеющим тенденцию к быстрому росту, размножению и длительной персистенции в организме человека относятся возбудители оппортунистических инфекций, такие как вирус простого герпеса (ВПГ) [Fink C., 1993; Khuroo M., 2003], цитомегаловирус (ЦМВ) [Долгих, Т.И., 2004; Ven L., 2002], а также вирус гепатита С (ВГС) [Кузьмин В.Н., 2012; Garcia F., 2007]. Последние годы среди беременных часто встречается сочетание этих вирусов, так называемые микст – инфекции, которые оказывают более выраженное цитопатогенное действие [Файзуллаева Н.Я., 2004].

Более 65 – 90% взрослого и детского населения мира инфицированы ВПГ [Марданлы С.Г., 2005; Шарова И.Н., 2007]. ВПГ способен поражать все органы хозяина, вызывая при этом острую, хроническую и латентную формы инфекции [Гориков И.Н., Сорокина Т.С., 2007; Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014; Исаков В.А., Исаков Д.В., 2015].

Вирус простого герпеса после первоначального заражения задерживается в нервных ганглиях, вызывая инфекцию, которая сохраняется на всю жизнь. Известно, что пациенты с ослабленным иммунитетом подвержены частым рецидивам, что говорит о неспособности иммунной системы элиминировать вирус из организма [Куртасова Л.М., 2002; Меледина И.В., 2008].

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) относится к оппортунистическим инфекциям, клинические проявления которых становятся возможным лишь в условиях первичного или вторичного иммунодефицита. Общеизвестно, что среди всех факторов так называемой физиологической иммунодепрессии, способствующих распространению и реактивации ЦМВИ, первое место принадлежит беременности [Исрафилбеи С.Г., 2003; Чешик С.Г., Кистинева Л.Б., 2016; Whitley K., 2004]. Вирус начинает размножаться в организме, проникает через плацентарный барьер и поражает различные органы матери и плода. Наиболее частые последствия – это привычное невынашивание, неразвивающаяся беременность, мертворождение [Vancikova Z., 2004].

По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) генерализованная форма цитомегалии представляет наибольшее количество смертей в мире после гриппа и острого респираторного заболевания (ОРЗ), по силе воздействия уступает только вирусу СПИД [Рахманова А.Г., Яковлев А.А., 2011; Robain M., Boufassa F., 2001].

ВГС – наиболее тяжелая форма вирусного гепатита, которую называют еще и посттрансфузионным гепатитом. В среднем распространенность антител к ВГС среди беременных женщин составляет 1% и варьирует от 0,5% до 2,4% в разных географических зонах. Приблизительно у 90% беременных с позитивным тестом на антитела к ВГС имеются признаки размножения вируса – т. е. у них определяется рибонуклеиновая кислота (РНК) ВГС [Мамедов М.М., 2012; Сарыева Э.Г., 2016; Togashira M., 2000; Taya N., 2009].

В литературе имеется достаточно много информации относительно метаболических и иммунологических изменений, происходящих в организме при наличии вышеназванных инфекций в отдельности. Однако не много исследований посвящены изучению значения биохимических и иммунологических показателей при данных инфекциях у беременных и практически отсутствуют работы по изучению микст – инфекций.

Цель работы. Целью исследования явилось изучение основных биохимических и иммунологических параметров и их взаимосвязей при поражениях печени у беременных с вирусной моно- и микст инфекцией в сравнительном аспекте.

Для достижения намеченной цели нами поставлены и решены следующие задачи:

1. Определить основные биохимические показатели крови и клеточные факторы иммунитета у беременных с моно инфекцией (ЦМВ, ВПГ-2, ВГС).

2. Исследовать биохимические и иммунологические параметры у беременных с микст инфекциями (ВПГ-2+ВГС, ЦМВ+ВПГ-2+ВГС).

3. В динамике патогенетической терапии исследовать биохимические параметры у беременных с тройной микст инфекцией (ЦМВ+ ВПГ-2 +ВГС).

4. Провести корреляционный анализ между параметрами цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности с клеточным иммунитетом.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное изучение биохимических и иммунологических показателей крови беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ), вызванным HCV в сочетании с вирусами семейства Herpesviridae (ЦМВ, ВПГ-2).

По данным корреляционного анализа установлено, что при микст инфекциях у беременных степень выраженности процессов цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности взаимосвязано с клеточными факторами иммунитета.

Проведен сравнительный анализ биохимических параметров, характеризующих функциональное состояние печени и клеточных факторов иммунитета у беременных с моно- и микст инфекциями.

Проведенное комплексное исследование биохимических параметров крови выявило различную степень выраженности процессов цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности у беременных с моно- и микст инфекциями.

Практическая ценность работы. Сравнительный анализ полученных данных выявил взаимосвязь между метаболическими и иммунологическими изменениями при вирусных поражениях печени у беременных.

Полученные данные имеют практическое значение для оптимизации лечения печеночной недостаточности у беременных.

Наличие гепатита С в сочетании с ЦМВ и ВПГ-2 у беременных является фактором риска развития процессов цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Поражение печени у беременных с вирусной моно- и микст инфекцией сопровождается различной степенью выраженности печеночных синдромов. У беременных с ВГС наиболее выражен синдром цитолиза, а наименее у беременных с ЦМВ. У беременных с ВПГ-2 процессы холестаза более выражены, чем у беременных с ЦМВ и ВГС.

2. Процессы цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности у беременных с моно- и микст инфекцией взаимосвязаны с клеточными факторами иммунитета при фенотипировании лимфоцитов.

3. При сочетании трех инфекций ЦМВ, ВПГ-2 и ВГС наблюдается активный процесс цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности, что отражает повреждение гепатоцитов в этой группе беременных.

4. При микст инфекции у беременных (ЦМВ, ВПГ-2, ВГС) синдром цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности сочетался со сниженным уровнем цитотаксических супрессоров CD8+. Во всех обследованных группах сильная положительная корреляционная связь наблюдается между АлАТ и СД19, а также АсАТ и СД19.

5. У беременных с моно- и микст инфекцией степень поражения печени взаимосвязан с уровнем В лимфоцитов с фенотипом CD19+.

Апробация и практическое внедрение. Содержание и результаты отдельных фрагментов диссертации доложены и обсуждены на конференции посвященной 90-летию кафедры анатомии человека АМУ (Баку, 2009); на конференции, посвященной 80-летию АМУ (Баку, 2010); на XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012); на научной конференции Совета Молодых Ученых Национального НИИ Медицинской Профилактики им. В.Ахундова (Баку, 2012); на научно-практической конференции Национального НИИ Медицинской профилактики им. В.Ахундова (Баку, 2013); диссертация апробирована на заседании отдела вирусологии Национального НИИ Медицинской Профилактики им. В.Ахундова (Баку, 24 июля 2014) и на семинаре апробационной комиссии разового диссертационного совета BFD 03.013 при АМУ (Баку, 2016). Практические рекомендации диссертационной работы учитываются при лабораторной диагностике и лечении различных гепатитов вирусной этиологии у беременных женщин в практике клиники инфекционных болезней НИИ Медицинской Профилактики им. В.Ахундова.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 10 статей и 3 тезиса.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 3 глав собственных исследований и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 26 рисунками и 20 таблицами, список литературы включает 293 источника из них 8 азербайджанских, 136 русских и 149 – иностранных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась в 2007-2009 гг. в рамках плана научно-исследовательских работ Национального НИИ Медицинской Профилактики им. В.Ахундова.

Нами были проанализированы данные за период 2007-2009 гг. по результатам биохимического и иммунологического обследований 136 женщин репродуктивного возраста, которые поступили в клинику инфекционных болезней Национального НИИ Медицинской Профилактики им. В.Ахундова с подозрением на вирусные инфекции.

Все женщины были распределены на группы в зависимости от той или иной вирусной инфекции.

Методы исследования больных:

Диагноз устанавливали на основании комплекса клинико-лабораторных данных, включающих типичную симптоматику заболеваний, ИФА диагностику и соответствующие иммунологические и биохимические анализы.

1. Биохимические: - в сыворотке крови больных определяли содержание общего билирубина и его фракций, холестерина, общего белка, тимоловой пробы, активность ферментов – АсАТ, АлАТ, γ -ГТ.

С целью выявления интенсивности цитолитического синдрома определение активности гепатоспецифических ферментов (АлАТ, АсАТ) в сыворотке крови проводили колориметрическим методом Райтмана-Френкеля. Концентрацию общего белка, билирубина (прямого и общего) определяли по конечной точке. Тимоловая проба определялась по методу Хуэрго и Поппера.

2. Серологические: Наличие HBsAg, анти – HCV, IgG и IgM к ВПГ-2, ВПГ-1, ЦМВ определяли методом ИФА.

3. Иммунологические исследования проводили изучением количественного определения лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56 в периферической крови с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», Россия) по методу Гариба Ф.Ю. и др. (1995).

Вычисления проводились с помощью статистической программы STATISTICA 6 и электронной таблицы MICROSOFT EXCELL, результаты обобщались в таблицах и диаграммах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

С учетом цели и задачи работы, все больные были разделены на 5 следующих групп:

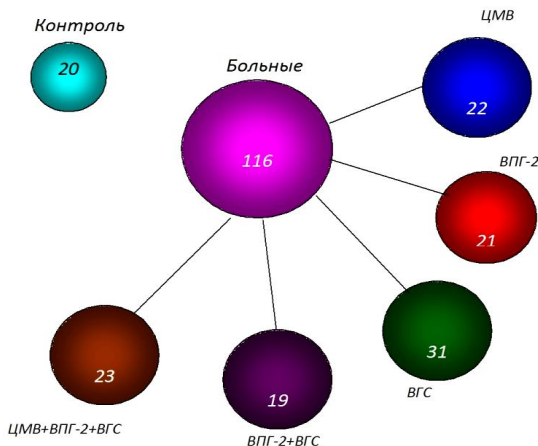


Рисунок 1. Контингент исследования

Таблица 1

Динамика биохимических изменений в группах по сравнению с контролем (Контроль – 100%)

Группы	ЦМВ	ВПГ-2	ВГС	ВПГ-2 + ВГС	ЦМВ+ ВПГ2+ ВГС
Показатели					
Об.бил. мкмоль/л	+2%	+31%	+16%	+23%	+56%
Пр.бил., мкмоль/л	+15%	+110%	+24%	+41%	+170%
Неп.бил. мкмоль/л	-10%	+3%	+10%	+15%	+16%
АлАТ, мкмоль/чл	+47%	+61%	+128%	+255%	+282%
АсАТ, мкмоль/чл	+45%	+143%	+81%	+269%	+329%
Коеф. деРитиса	-6%	+50%	-22%	+1%	+8%
Тимол, Ед.	+79%	+202%	+168%	+211%	+285%
Общий белок, г/л	-5%	-7%	+3%	-5%	-10%
γ-ГТ, U/L	+48%	+92%	+150%	+102%	+176%

Как видно из таблицы 1 в группе беременных с ЦМВ количество общего белка по сравнению с контрольной группой практически не изменилось, что составило $75,36 \pm 1,48$ г/л. Такая же тенденция наблюдается для общего билирубина и его фракций. Количество ферментов в крови в данной группе претерпевает значительные изменения. Так, для АлАТ полученное среднее значение $0,75 \pm 0,03$ ммоль/чл, что на 47% выше соответствующего параметра контрольной группы ($p < 0,001$). В количестве АсАТ также наблюдается повышение. Среднее полученное значение АсАТ соответствовало $0,61 \pm 0,02$ ммоль/чл – повышение на 45% ($p < 0,001$). Среднее значение коэффициента де Ритиса снизился по сравнению с контрольной группой на 6%, что составило $0,81 \pm 0,03$. В активности другого фермента γ -ГТ также наблюдается повышение на 48 %, что составило $22,53 \pm 1,34$ U/L ($p < 0,001$). Среднее значение тимоловой пробы составило $5,05 \pm 0,47$, что по сравнению с контрольной группой на 79% выше.

Во вторую группу входили больные с ВПГ-2 ($n=21$). По сравнению с контрольной группой в количестве общего билирубина наблюдается заметное повышение. Так среднее значение общего билирубина составило $21,35 \pm 2,05$ мкмоль/л, что на 31% выше значения контрольной группы. Среднее значение прямого билирубина составило $8,26 \pm 2,09$. Наблюдаемое среднее значение для непрямого билирубина составило $13,10 \pm 0,54$ мкмоль/л. Для АлАТ полученное среднее значение количества составило $0,82 \pm 0,07$ ммоль/чл, что на 61% выше соответствующего параметра контрольной группы. Для АсАТ полученное среднее значение составило $1,02 \pm 0,08$ ммоль/чл, что на 143% выше соответствующего показателя контрольной группы.

Третью группу составили 31 беременных женщин с вирусной инфекцией ВГС.

В данной группе наблюдается заметное повышение активности ферментов АлАТ и АсАТ. Полученное среднее значение для АлАТ составило $1,16 \pm 0,07$, что на 128% выше контрольной величины ($p < 0,01$). Для АсАТ повышение активности менее значительное – 81%, что составило $0,76 \pm 0,04$ ммоль/чл. Для следующего печеночного фермента γ -ГТ наблюдается также значительное повышение активности. Так, среднее получаемое значение составило $38,06 \pm 0,83$ U/L. По сравнению с контрольной группой повышение активности данного фермента составляет 102% ($p < 0,001$). Заметное увеличение также наблюдается для тимоловой пробы – на 168%.

В группе беременных с ВПГ-2+ВГС (N=19) среднее значение для общего билирубина составило $20,05 \pm 1,06$, а среднее значение прямого билирубина на 41% выше контроля. Для непрямого билирубина повышение составляет 15%. Повышение среднего уровня АЛАТ по сравнению с контрольной группой составило 255%. Среднее значение для АсАТ составило $1,55 \pm 0,14$ ммоль/чл ($p < 0,001$), что на 269% выше. Для тимоловой пробы наблюдается повышение значения на 211% при $p < 0,001$. В концентрации белка сыворотки наблюдается снижение на 5%. Для фермента γ -ГТ среднее значение составило $30,81 \pm 1,52$ U/L, что на 102% выше контрольной величины.

В группу больных с микст-инфекциями ЦМВ+ВПГ-2+ВГС входило 23 женщины. Для всех фракций билирубина наблюдается заметное повышение: для прямого билирубина на 170% ($p < 0,01$) и непрямого билирубина на 16%. Активность печеночных ферментов АЛАТ, АсАТ и γ -ГТ также сильно возросло. Среднее значение АЛАТ составило $1,95 \pm 0,19$ ммоль/чл, что на 282% выше контрольного значения. Динамика изменения активности АсАТ такая же. Среднее значение обсуждаемого показателя составило $1,80 \pm 0,18$ ммоль/чл. Статистический анализ показал повышение активности на 329%. Для коэффициента Де Ритиса повышение сравнительно незначительное – 8%. В отличие от всех биохимических показателей количество общего белка снизилось. Полученное среднее значение составило $69,26 \pm 1,95$ г/л. Наблюдается заметное повышение значения тимоловой пробы и активности γ -ГТ. Так, значение тимоловой пробы колебался в интервале 4,00 - 27,00 единиц, со средним значением $10,90 \pm 1,20$ единиц. Активность γ -ГТ также сильно возросло. Полученное среднее значение составило $41,90 \pm 1,22$ U/L, что на 176% выше среднего значения этого параметра контрольной группы ($p < 0,001$). Среди всех 5-ти исследуемых групп наивысшая активность γ -ГТ наблюдается именно в этой группе.

Для прослеживания динамики изменения метаболического статуса организма, а также для выявления эффекта лечения биохимический анализ крови проводили до – и после лечения. В группу входили больные с *mixed* – инфекциями, а именно, беременные женщины, у которых в крови обнаружены ВПГ-2 типа, ЦМВ и гепатита С. Проведем сравнительный анализ полученных данных. После лечения в количестве общего билирубина наблюдается заметное снижение. Полученное среднее значение

общего билирубина составило $20,04 \pm 0,81$ мкмоль/л. По сравнению с контрольной группой повышение составляет 23% ($p < 0,05$). Таким образом, после лечения количество общего билирубина снизилось на 53%. В количестве прямого билирубина после лечения также наблюдается заметное снижение. Если до лечения повышение составляло 207%, то после лечения произошло заметное снижение, что составило 135%. Для непрямого билирубина такой эффект лечения не наблюдается. Полученное среднее значение для непрямого билирубина составило $13,13 \pm 0,54$ мкмоль/л. По сравнению с контрольной группой повышение составляет 4%. Положительный эффект лечения наблюдается также для ферментов. Среднее значение для АЛАТ в данной группе после лечения составило $1,14 \pm 0,09$ ммоль/чл, что на 123% выше среднего значения контрольной группы и 82% ниже среднего значения, полученного в группе до лечения. Для другого фермента АсАТ наблюдается аналогичная тенденция снижения активности. Полученное в этой группе среднее значение активности составило $0,97 \pm 0,04$ ммоль/чл. По сравнению с контрольной группой повышение активности АсАТ после лечения составляет 130% ($p < 0,001$), тогда как до лечения повышение активности данного фермента составляло 320%. Заметного изменения коэффициента Де Ритиса после лечения не наблюдается. По сравнению с контрольной группой наблюдается снижение на 5%. Значительный положительный сдвиг наблюдается для тимоловой пробы. Среднее наблюдаемое значение составило $7,98 \pm 0,84$. По сравнению с контрольной группой повышение составляет 170% ($p < 0,001$). Следует указать, что среднее значение тимоловой пробы в группе больных до лечения составляло $11,45 \pm 1,1$ ед., что было на 305% выше контрольной величины. В количестве общего белка значительные изменения не наблюдаются. Так, среднее значение в данной группе было $73,63 \pm 1,64$ г/л (в контрольной группе $77,20 \pm 1,59$ г/л, а в группе до лечения $72,55 \pm 1,48$ г/л). Полученное среднее значение общего белка на 5% ниже контрольной величины. При анализе активности γ -ГТ после лечения также наблюдается положительная динамика. Так, полученное в данной группе среднее значение составило $27,91 \pm 1,13$ U/L, что на 89% выше среднего значения в контрольной группе. До лечения эта цифра составляла 176%. Коэффициент достоверности $p < 0,01$.

Практически во всех группах отмечается заметное повышение активности цитолитической пары ферментов, т.е. АсАТ и АлАТ, но с более значительным уровнем АлАТ. Данный факт можно рассмотреть с двух сторон: в первую очередь, это формальный признак повреждения гепатоцитов без функциональных изменений, с другой стороны с биохимической точки зрения это признак активации глюкозо-аланинового шунта. В группе больных с двойной микст инфекцией ВПГ-2+ВГС динамика повышения АлАТ и АсАТ составила соответственно 255% и 269%, что указывает на сильно выраженный цитолитический синдром. В данной группе повышение тимоловой пробы составило 211%. Сравнение динамики изменений тимоловой пробы, который является показателем мезенхимально-восполительного синдрома показывает, что в группе ВПГ-2, а также в группах с микст инфекциями ВПГ-2+ВГС и ЦМВ+ВПГ-2+ВГС повышение составляет соответственно 168%, 211% и 285%. Повышение уровня γ -ГТ в наибольшей степени наблюдается в группе ВГС (150%), в группе ВПГ-2+ВГС (102%) и в группе ЦМВ+ВПГ-2+ВГС (176%). Таким образом, цитолитический синдром наиболее характерен для группы ВГС, ВПГ-2+ВГС и ЦМВ+ВПГ-2+ВГС.

Таблица 2

Динамика иммунологических изменений в группах
по сравнению с контролем
(Контроль – 100%)

Группы Показатели	ЦМВ	ВПГ-2	ВГС	ВПГ-2 + ВГС	ЦМВ+ ВПГ-2+ ВГС
CD3,%	-14%	-10%	-18%	-19%	-22%
CD4,%	-13%	-5,5%	-18%	-27%	-29%
CD8,%	+6%	-0,4%	+1,9%	-37%	-41%
CD19,%	-0,3%	+15%	+13%	-41%	-41%
CD56,%	-1,6%	+49%	+77%	+5%	+0,1%
CD4/CD8	-16%	-5,5%	-19%	+15%	+19%

Из иммунологических параметров для всех больных были определены CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 и CD4/CD8.

Во всех группах наблюдалось некоторое снижение количества СДЗ. Так в группе беременных с ЦМВ (N=22) полученное среднее значение СДЗ составило $54,00 \pm 0,71\%$, что на 14% ниже контрольных значений. Уровень достоверности $p < 0,001$; среднее значение СД4 составило $27,91 \pm 0,63\%$, что на 13% ниже контрольной группы ($p < 0,001$). Для СД8 наблюдается повышение количества на 6%. Полученное среднее значение составило $31,46\% \pm 0,52$ ($p < 0,001$). Для следующих показателей СД19 и СД56 количество данных субпопуляций лимфоцитов практически не изменилось. Так среднее значение $16,00 \pm 0,62\%$, что всего на 0,3% ниже контрольной. Такая же динамика изменений наблюдается для СД56. Полученное среднее значение составило $10,14 \pm 0,39\%$. Среднее значение СД56 на 1,6% ниже соответствующего показателя в контрольной группе. Для соотношения СД4/СД8 снижение более выраженное. Так в интервале изменений между 0,63% и 1,22% среднее значение получилось $0,92 \pm 0,003$, что на 16% ниже контрольного значения. ($p < 0,001$).

В группе беременных с ВПГ-2 (N=21) среднее значение СДЗ составило $56,24 \pm 0,57\%$, что на 10% ниже; СД4 составило $30,33 \pm 0,62$, что на 5,5% ниже; среднее значение СД8 составило $29,62 \pm 0,51\%$, что на 0,4% ниже контрольного значения; СД4/СД8 снизилось на 5,5%, что составило $1,03 \pm 0,03\%$. В отличие от прежних показателей в количестве СД19 наблюдается повышение на 15%, среднее значение составило $18,43 \pm 0,68\%$. Для этого показателя $p < 0,05$. Наиболее заметное повышение количества наблюдается для СД56 - 49%. Полученное среднее значение данного показателя составило $15,29 \pm 0,52\%$. Коэффициент достоверности $p < 0,001$.

В группе беременных женщин с ВГС (N=31) снижение СДЗ было на 18% и составило $51,07 \pm 0,56$; среднее значение СД4 составило $26,36 \pm 0,47$, что на 18% ниже контрольного значения ($p < 0,001$). Для СД8 полученное среднее значение только на 1,9% выше контрольного, что составило $30,32 \pm 0,59\%$. Для СД19 и СД56 наблюдается повышение содержания по сравнению с контрольными значениями. Среднее значение СД19 в данной группе составило $18,06 \pm 0,54$. По сравнению с контрольной группой наблюдается повышение на 13%. Коэффициент достоверности $p < 0,05$. Наибольшее отклонение от нормы наблюдается для СД56. Полученное среднее значение для СД56 составило $18,23 \pm 0,71$, что на 77% выше среднего значения в контрольной группе.

В группе беременных с ВГС+ВПГ-2 (N=19) полученное среднее значение для СД3 было $50,47 \pm 0,57\%$, что на 19% ниже контрольных значений; СД4- $23,53 \pm 0,47\%$. Наблюдаемое снижение было 27% ($p < 0,001$). Уменьшение количества СД8 и СД19 более заметное. Среднее значение для СД8 составляет $18,90 \pm 0,48\%$, что на 37% ниже соответствующего показателя контрольной группы. Снижение количества СД19 составили 41% по сравнению с контрольной группой, среднее значение составило $9,42 \pm 0,35\%$ ($p < 0,001$). Незначительное повышение наблюдается для СД56. Так, среднее значение этого параметра составило $10,79 \pm 0,39\%$. Сравнение этих показателей демонстрирует повышение на 5%. Среднее значение СД4/СД8 было $1,25 \pm 0,03\%$, что на 15% выше контрольного значения.

А в группе беременных с ЦМВ+ВПГ-2+ВГС (N=23) для СД3, СД4, СД8, СД19 наблюдается заметное снижение количества субпопуляций лимфоцитов: среднее значение СД3 составило $48,65 \pm 0,55\%$, что на 22% ниже контрольного значения; для СД4 полученное среднее значение составило $22,70 \pm 0,38\%$, что на 29% ниже среднего значения этого показателя контрольной группы ($p < 0,001$); СД8 снижено на 41%, среднее значение этого показателя составило $17,61 \pm 0,38\%$. Практически такая же динамика изменений наблюдается для следующего показателя СД19. Наблюдаемое среднее значение этого параметра в данной группе составило $9,52 \pm 0,29\%$, при минимальном значении 8,00% максимальном 13,00%. По сравнению с контрольной группой снижено и составило 41% ($p < 0,001$). Для 2 других показателей СД56 и СД4/СД8, наоборот, наблюдается повышение. Рассмотрим динамику изменения этих параметров. Для СД56, среднее значение составило $10,31 \pm 0,34\%$. В контрольной группе среднее значение этого показателя $10,30 \pm 0,34$, что говорит о незначительном (0,1%) повышении, p – недостоверно. Среднее значение СД4/СД8 составило $1,30 \pm 0,04\%$ в интервале изменения 1,15-1,92%. Наблюдаемое повышение – 19% ($p < 0,001$).

Соотношение СД4/СД8, являющийся иммунорегуляторным индексом имеет важную диагностическую и прогностическую значимость при вирусных инфекциях. Среди исследуемых групп этот показатель заметно снижен в группе ЦМВ – на 16% ($p < 0,001$); а в группе беременных женщин с ВПГ-2 наблюдается снижение на 5,5%. Количество субпопуляции лимфоцитов СД8, которые представляют собой цитотоксические клетки достоверно снижено в группах с несколькими – микст – инфекциями, в группе ВПГ-2+ВГС снижение

составило 41%, в группе ЦМВ+ВПГ-2+ВГС на 49%. Во всех наблюдаемых группах отмечалась повышение количества СД56, выполняющих в основном киллерную функцию. Суммируя полученные результаты по изучению иммунного статуса больных можно отметить, что у беременных с вирусными инфекциями снижена активность естественных киллерных клеток, а также Т-лимфоцитов.

Корреляционный анализ между биохимическими и иммунологическими показателями в группе беременных с цитомегаловирусной инфекцией показывает, что имеется как положительная, так и отрицательная корреляция между отдельными параметрами. Количество общего белка находится в положительной корреляции со всеми иммунными показателями, кроме СД8 и СД19. Напротив, коэффициент де Ритиса кроме этих показателей, со всеми остальными параметрами находится в отрицательной корреляционной связи. Активность фермента АлАТ в группе беременных с ЦМВ находится в положительной корреляции с СД3 ($r=+0,03$), СД4 ($r=+0,18$) и с СД4/СД8 ($r=+0,11$). Активность этого фермента находится в отрицательной корреляционной связи с количеством СД8 ($r=-0,214$) и с СД19 ($r=-0,210$). Показатель тимоловой пробы также находится в положительной корреляции с количеством СД3 ($r=+0,496$) и с СД4 ($r=+0,26$).

Положительная корреляционная связь в группе беременных с ВПГ-2 наблюдается между количествами прямого билирубина и СД3, СД4 (соответственно $r=+0,299$ и $r=+0,208$). Также наблюдается положительная корреляционная связь между общим билирубином плазмы и СД19, СД56 и СД4/СД8 (соответственно коэффициент корреляции 0,248, 0,35 и 0,16). АлАТ, АсАТ, коэффициент де Ритиса находится в отрицательной корреляционной связи с СД3, СД4, СД19 и СД4/СД8. В отличие от этих ферментов γ -ГТ положительно коррелирует с количествами СД3, СД4 и СД8.

В группе беременных женщин с ЦМВ+ВПГ-2+ВГС количество всех фракций билирубина – общий, прямой и непрямой находятся в положительной корреляции с СД4, СД8, СД19, СД56 и СД4/СД8. Напротив, динамика изменений этих же показателей отрицательно коррелирует с изменением количества СД3. Изменение активности ферментов АлАТ и АсАТ также находятся в положительной корреляции со всеми иммунными параметрами, кроме СД3. Заметная положительная корреляционная связь находится между активностью АсАТ и количеством СД19 ($r=+0,35$). Напротив, динамика изменения

активности γ -ГТ отрицательно коррелирует со всеми иммунологическими параметрами, кроме СДЗ. Заметная положительная корреляционная связь наблюдается между количеством общего белка и СДЗ ($r = +0,31$).

ВЫВОДЫ

1. При моно- и микст инфекциях у беременных процессы цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности проявляются в различной степени выраженности.

2. В группе беременных с моно инфекцией поражение печени характеризовано выраженным изменением процессов цитолиза при ВГС, холестаза при ВПГ-2. Сравнение изменений биохимических показателей в группах с моно инфекцией выявило, что в группе беременных с ВПГ-2 наиболее выражено увеличение общего билирубина (31%), прямого билирубина (110%) и АсАТ (143%), чем в группе с ЦМВ и ВГС. Тогда как, в группе с ВГС происходит увеличение γ -ГТ на 150%, что почти в 3 раза выше данного показателя в группе беременных с ЦМВ и в 1,5 раза выше чем в группе с ВПГ-2.

3. При сочетании инфекций ЦМВ, ВПГ-2, ВГС у беременных наблюдается увеличение уровня прямого билирубина на 170% и общего билирубина на 56%, по сравнению с контрольной группой, а также печеночных ферментов АлАТ (282%), АсАТ (329%), что отражает заметное повреждение гепатоцитов в этой группе.

Установлено, что из иммунных параметров наибольшее выраженное снижение претерпевает СД8+(-41%) в группе беременных с сочетанием трех инфекций: ЦМВ, ВПГ-2, ВГС.

4. Патогенетическая терапия у больных с микст инфекцией оказывало более выраженное влияние на процессы цитолиза, вызывая снижение значений параметров цитолиза (АлАТ, АсАТ) до 50%, относительно процессов холестаза (билирубин и его фракций) до 25%.

5. У беременных с моно инфекцией на фоне интенсификации процессов цитолиза определялось повышение В лимфоцитов с фенотипом СД19 и проявлялась положительная корреляционная зависимость между активностью АлАТ и количеством СД19 ($r=+0,3$), АсАТ и СД19 ($r=+0,35$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные данные о взаимосвязи между биохимическими и иммунологическими параметрами, а также сравнения отдельных групп с группами с микст инфекциями позволяют правильно организовать тактику лечения, а также дают основание для применения различных иммуномодуляторов для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний при гепатитах вирусной этиологии у беременных.

При обследовании беременных с микст инфекциями рекомендуется определять весь спектр печеночных проб, характеризующих процессы цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности. У беременных с моно герпетической инфекцией целесообразно исследовать биохимические показатели, характеризующих цитолиз и холестаза.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Bəzi Koksaki A virus infeksiyaları, B və C viruslu hepatitlər zamanı biokimyəvi göstəricilərin diaqnostik və proqnostik əhəmiyyəti // V.Axundov ad. METTRİ-nin elmi əsərləri. Bakı, 2007, I cild, s. 459-464 (həmmüəlliflər L.X.Axundova, L.İ.Rüstəмова və başq.)

2. B vəC viruslu hepatitə yoluxmuş şəxslərdə bəzi fermentlərin aktivliyinin dəyişilməsinin müqayisəli tədqiqi // V.Axundov ad. METTRİ-nin elmi əsərləri. Bakı, 2008, II cild, s. 129-130

3. Иммуно-биохимические показатели сыворотки крови беременных на фоне герпеса и В, С вирусных гепатитов // Azərbaycan əsçaqılıq və farmakoterapiya jurnalı. Bakı, 2009, №2, s.32-35

4. Сравнительная оценка иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции при детекции возбудителей // Журнал инфекционной патологии. Иркутск, 2009, Т.16, №4, с. 28-31 (соавт. Н.Н.Алиев, А.В. Кузнецова, К.Э.Алиев, Л.И.Рустамова, Н.Н.Алиева)

5. Изменение некоторых биохимических показателей сыворотки крови беременных, больных герпес- и цитомегаловирусным гепатитом / Сборник научных статей Международной конференции,

посвященной 90-летию кафедры анатомии человека АМУ, Баку, 2009, с.201-202

6. Маркеры синдрома цитолиза, холестаза и иммунный статус у беременных женщин с вирусом простого герпеса 2 типа // “Врач-аспирант”. Воронеж, 2010, №5(42), с. 55-59

7. К характеристике течения хронического вирусного гепатита С у беременных с маркерами герпесвирусных инфекций / ATU-nun 80 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfransın materialları. Bakı, 2010, s. 463-464

8. Sadə herpes və hepatit C virusu olan hamilə qadınlarda bəzi biokimyəvi və immunoloji göstəricilərin müqayisəli təhlili // Azərbaycan Tibb Jurnalı. Bakı, 2011, №2, s.67-71 (həmmüəlliflər A.M.Əfəndiyev, Ş.S. İbrahimova və b.)

9. Сравнительный анализ биохимических показателей крови у беременных вирусным гепатитом С при сочетании с герпесвирусами // V.Axundov adına METTP İnstitutunun elmi əsərləri. Bakı, 2011, IV cild, s.121-126

10. Роль вирусов семейства Herpesviridae в патологии печени (обзор последних лет) // V.Axundov adına METTP İnstitutunun elmi əsərləri, Bakı, 2012, s.174-179 (соавт. Л.Х.Ахундова)

11. Биохимические и иммунологические особенности беременных с вирусным гепатитом С, сочетанным с вирусом простого герпеса / XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2012, с.15 (соавт. Н.Н.Алиев, Н.Н.Алиева)

12. Некоторые биохимические и иммунологические показатели при герпетической и цитомегаловирусной инфекции у беременных //«Curierul medical», 2013, v.56, 6, pp.70-73 (соавт. А.М.Эфендиев, Л.Х.Ахундова, С.М.Багирова)

13. Изучение корреляционной связи между биохимическими и иммунологическими показателями у беременных женщин при поражении печени вирусной этиологии // «Sağlamlıq». Bakı, 2014, №2, с.84-87

SEVİNC AĞASƏF qızı MƏRDANOVA

**HAMİLƏLƏRDƏ QARACİYƏRİN VİRUS ETİOLOGİYALI
XƏSTƏLİKLƏRİNDƏ BƏZİ BİOKİMYƏVİ VƏ İMMUNOLOJİ
GÖSTƏRİCİLƏRİN ÖYRƏNİLMƏSİ**

XÜLASƏ

Hazırda hamiləliyin gedişi və nəticəsinə, dölün bətn daxili inkişafına ciddi təsir göstərən virus infeksiyalarının tədqiqi mühüm elmi və təcrübi maraq kəsb edir. Sürətli çoxalmaya, böyüməyə və uzun müddətli dövr etməyə meyilli olan sadə herpes, sitomeqalovirus və C hepatit virusları insan orqanizmində daha tez tez rast gələn viruslardır. Opportunist infeksiyalara aid olan sitomeqalovirus və sadə herpes virus infeksiyaları klinik təzahürləri yalnız ilkin və ikincili immunçatışmazlığı zamanı mümkün olur. Ümumi qəbul edilmiş bir faktdır ki, HSV-nin və SMV-nin yayılmasına və reaktivasiyasına səbəb olan fizioloji immundepressiv amillər arasında hamiləlik birinci yer tutur.

Tədqiqat işinin məqsədi mono və mikst virus infeksiyaları olan hamilə qadınlarda əsas biokimyəvi və immunoloji göstəricilərin və onların qarşılıqlı əlaqələrin müqayisəli öyrənilməsi olmuşdur.

İlk dəfə olaraq, Herpesviridae ailəsindən olan viruslarla birlikdə C hepatiti virusunun törətdiyi xronik virus hepatiti olan hamilə qadınlarda bəzi biokimyəvi və immunoloji göstəricilərin kompleks tədqiqi aparılmışdır. Herpetik, sitomeqalovirus infeksiyası və C virus hepatiti olan hamilə qadınlarda bəzi biokimyəvi və immunoloji göstəricilər arasında korrelyasiya əlaqəsi öyrənilmişdir.

Alınan nəticələr hamilə qadınlarda qaraciyər çatışmazlığı və ikincili immun çatışmazlığının inkişaf mexanizmini izah etməyə və virus mənşəli hepatitlərin daha səmərəli müalicə üsullarının işlənilməsinə imkan verəcəkdir. Belə ki, monoinfeksiyalar olan qruplar arasında sitoliz sindromu daha çox HCV olan qrup üçün, ən az dərəcədə isə SMV qrupu üçün səciyyəvi olmuşdur. Xolestaz və sitoliz sindromları SHV-2 qrupunda daha güclü təzahür etmişdir. Qarışıq infeksiyalar olan qruplar arasında SHV-2 ilə HCV-nin olduğu qrupda hüceyrə çatışmazlığı sindromu daha çox, 3 infeksiyanın birgə olduğu qrupda isə, sitoliz, xolestaz və hüceyrə çatışmazlığı sindromları müşahidə edilmişdir.

SEVİNJ AGASAF MARDANOVA

STUDYING OF SOME BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGIC RATES OF LIVER'S DISEASES OF VIRAL ETIOLOGY IN PREGNANT WOMEN

SUMMARY

At present time the studying of viral infections acting to trend and issue of pregnancy, to the intrauterine development of fetus is the great scientific and practical interest. Herpes simplex virus, cytomegalovirus and C hepatitis viruses are meeting in organism oftenly. The clinical manifestations such opportunistic infections as cytomegaloviral and herpes simplex viral infections are beginning during primary and secondary immunodeficiency states. It's known that among immunodepressiv factors which are reason of spreading and reactivation of HSV and CMV infections the pregnancy occupy the first place.

The aim of this work was to comparatively study of some biochemical and immunologic rates in pregnant women with herpes simplex virus type II, cytomegalovirus and C hepatitis virus in mono- and mix form.

For the first time the complex investigation of some biochemical and immunologic rates in pregnant women with chronic viral hepatitis caused by viruses from Herpesviridae family in association with C hepatitis virus have been conducted. The correlation band between some biochemical and immunologic rates in pregnant women with herpetic, cytomegaloviral infections and C viral hepatitis.

The received results will allow to explain of development mechanism of hepatic insufficiency and secondary immunodeficiency and to work out of more effective treatment methods of viral hepatitis in pregnant women. As, among groups with monoinfections, the cytolysis syndrome was characteristic for HCV group, not much – for CMV group. The cholestasis and cytolysis syndromes have been showed very strongin HSV-II group. Among groups with mix infections, in the group with HSV- II and HCV infection the cell failure syndrome have been observed very much, whereas in the group with three infections, the cytolysis, cholestasis and cell failure syndromes have been observed.

Список сокращенных слов:

НИИ – научно-исследовательский институт

АМУ – Азербайджанский медицинский университет

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция

ВПГ-2 – вирус простого герпеса 2 типа

ВГС – вирус гепатита С

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

РНК – рибонуклеиновая кислота

ХВГ – хронический вирусный гепатит

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

γ-ГТ – гаммаглутамилтрансфераза

ИФА – иммуноферментный анализ

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 698. Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

SƏHIYƏ NƏZARƏTİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

SEVİNC AĞASƏF QIZI MƏRDANOVA

**HAMİLƏLƏRDƏ QARACİYƏRİN VİRUS ETİOLOGİYALI
XƏSTƏLİKLƏRİNDƏ BƏZİ BİOKİMYƏVİ VƏ
İMMUNOLOJİ GÖSTƏRİCİLƏRİN ÖYRƏNİLMƏSİ**

2406.02 – “Biokimya”

**Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiya işinin**

A V T O R E F E R A T I

BAKI – 2016