

УДК 616.98:578.825.13]-08

Жураковська Н.О.

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Одеський національний медичний університет

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) реєструється у пацієнтів різних вікових груп, найчастіше серед підлітків і осіб молодого віку. До теперішнього часу вважалося, що цитолітичний синдром у хворих на ІМ перш за все обумовлений безпосередньою гепатотропною дією вірусу та розвитком аутоімунного процесу. Однак відомо, що в механізмах клітинної деструкції гепатоцитів суттєву роль відіграють процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Мета роботи - визначити вплив комплексного лікування хворих на ІМ із застосуванням валацикловіру і аміксину ІС на підставі вивчення змін в системі ПОЛ/АОС. Дослідження проведені у 70 хворих на ІМ середнього ступеню тяжкості. На підставі проведених досліджень виявлені зміни в системі ПОЛ/АОС, які виражаються в збільшенні вмісту первинних і вторинних продуктів пероксидації і зниженні показників АОС, встановлений взаємозв'язок між змінами процесів ПОЛ і активністю АЛАТ в крові хворих, що свідчить про безпосередню участь процесів ПОЛ у механізмах деструкції гепатоцитів і потребує відповідної корекції антиоксидантами. Доведено, що додавання до базисної терапії валацикловіру і аміксину ІС є патогенетично обґрунтованим, призводить до відновлення функціональної спроможності АОС нейтралізувати надлишкові залишки токсичних продуктів ПОЛ і сприяє більш швидкому одужанню хворих.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система

НДР «Взаємозв'язок патологічних і імунологічних змін при гепатитах різної етіології, TORCH-інфекціях та їх корекція», 2011 – 2014 рр. № державної реєстрації 0108U01104

Вступ

Інфекція, спричинена вірусом Епштейна-Барр (EBV-інфекція), на сучасному етапі являється серйозною епідеміологічною і клінічною проблемою. Інфекційний мононуклеоз (ІМ) реєструється у пацієнтів різних вікових груп, найчастіше серед підлітків і осіб молодого віку [1, 2].

Актуальність EBV-інфекції визначається широкою циркуляцією вірусу серед населення (в деяких країнах до 100%), різноманітними шляхами передачі, розвитком тяжких і хронічних форм, здатністю збудника пожиттєво персистувати в організмі людини, а також зв'язком із виникненням зл�оякісних лімфопроліферативних захворювань [3-5].

На теперішній час достатньо детально вивчені основні механізми змін у імунологічній системі, викликані EBV, однак залишається не з'ясованим механізм цитолізу гепатоцитів при ІМ [3-6].

До теперішнього часу вважалося, що цитолітичний синдром у хворих на ІМ перш за все обумовлений безпосередньою гепатотропною дією вірусу та розвитком аутоімунного процесу. Однак відомо, що в механізмах клітинної деструкції гепатоцитів суттєву роль відіграють процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). В результаті окислювального стресу в першу чергу зазнають змін поліненасичені залишки жирних кислот мембранних ліпідів, що негативно впливає на структуру мембран гепатоцитів і призводить до їх лізису [4, 6-8].

Стан системи ПОЛ/АОС детально вивчено при гострих і хронічних вірусних гепатитах. Так, за даними Є.В. Нікітіна і спів., у хворих з тяжким перебігом гострого гепатиту В (ГГВ) має місце виражена активація ПОЛ. У пік захворювання

спостерігається виснаження антиоксидантної системи (АОС), що сприяє розвитку цитолізу гепатоцитів. Численні наукові роботи показують, що включення в терапію хворих на ГГВ препаратів з антиоксидантною дією сприяє відновленню активності антиоксидантної системи і зниженню процесів пероксидації [8, 9].

Стан вільнорадикального окислення вивчають і при інших нозологіях: малярії, серозних менінгітах, вісцеральному лейшманіозі, сепсисі, бешисі. При всіх цих захворюваннях встановлена активація ПОЛ, яка грає суттєву роль у патогенезі захворювання [10].

У хворих на ІМ зміни в системі ПОЛ/АОС не вивчалися, що не дозволяє врахувати їх при призначенні терапії.

Мета роботи

Визначити вплив комплексного лікування хворих на ІМ із застосуванням валацикловіру і аміксину ІС на підставі вивчення змін в системі ПОЛ/АОС.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведені у 70 хворих на ІМ середнього ступеню тяжкості, що лікувалися в Одеській міській клінічній інфекційній лікарні або зверталися амбулаторно. Вік хворих коливався від 18 до 28 років. Серед них були 41 чоловік і 29 жінок. Хворі поступали на (5,3±0,2) день хвороби. Діагноз ІМ був встановлений на підставі клінічної картини захворювання, з урахуванням епіданамнезу, підтверджений виявленням в сироватці крові хворих маркерів вірусу Епштейна-Барр (VCA-IgM, EA-IgG, EBNA-IgG) та ДНК вірусу в слині та крові методом ПЛР. Поряд з традиційними методами обстеження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, УЗД

органів черевної порожнини) було проведено вивчення показників системи ПОЛ/АОС у динаміці хвороби - під час вступу хворих до стаціонару або звернення до поліклініки, на 10 і 30 добу лікування. З цією метою вивчали концентрацію дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) за методом І.Д. Стальної та Т.Г. Гарішвілі, активність глутатіонредуктази (ГР) і глутатіонпероксидази (ГП) за методом В.А. Похомової та М.І. Прохорової [11]. Групу контролю склали 30 здорових осіб.

Усі хворі були поділені на 2 групи. Хворі I групи (35 осіб) отримували стандартну терапію ІМ, що включала дезінтоксикаційну (розчин реосорбілакту, 5% розчин глюкози, 5% аскорбінова кислота), жарознижуючу (парацетамол), антибактеріальну терапію (цефтріаксон) та гепатопротектори (4% глутаргин). Хворі II групи (35 осіб) крім стандартної терапії отримували валцик по 500 мг 2 рази на добу – 10 днів і аміксин ІС по 125 мг 2 дні підряд на тиждень – 2 курси по 5 тижнів з місячною перервою.

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали на персональному комп'ютері ASUS A7V8X-X/LAN за допомогою програм Microsoft Office 2010, Stat Plus 2009.

Результати дослідження та їх обговорення

При госпіталізації всі хворі скаржилися на загальну слабкість, зниження апетиту, підвищення температури тіла до $(38,2 \pm 0,07)^\circ\text{C}$, біль у горлі при ковтанні, збільшення периферичних лімфо-

вузлів (частіше передньо- та задньошийних), 26 (37%) хворих відмічали ускладнення носового дихання, 21 (30%) скаржились на відчуття дискомфорту в правому підребер'ї. Міалгія спостерігалась у 32 (43%), артралгія – у 12 (17%) хворих.

При проведенні об'єктивного дослідження до початку лікування прояви гострого тонзиліту відмічалися у 49 (70%) хворих. У 21 (30%) хворих ангіна маніфестувала тільки наприкінці першого тижня спостереження. У 15 (21,4%) хворих ангіна мала катаральний характер, у 11 (15,7%) – фолікулярний, у 44 (62,8%) – лакунарний.

У 65 (92%) хворих спостерігалось збільшення периферичних лімфовузлів. Так, збільшення передньо-, задньошийних, підщелепних лімфовузлів встановлено у 52 (74%) хворих, у 12 (17%) хворих також збільшувались пахвові лімфовузли, а у 6 (8%) хворих – ще й пахвинні. Тривалість лімфопроліферативного синдрому була різною і складала в середньому $(11,5 \pm 0,8)$ діб.

Цитолітичний синдром спостерігався у 49 (70%) хворих. У 38 (54%) активність АлАТ не перевищувала $(1,60 \pm 0,05)$ ммоль/г.л, у 8 (11%) складала в середньому $(2,6 \pm 0,1)$ ммоль/г.л.

Гіпербілірубінемія встановлена у 10 (14%) хворих і була помірною, (рівень загального білірубіну досягав $(33,4 \pm 1,2)$ мкмоль/л). У всіх хворих переважала пряма фракція білірубіну.

Динаміка змін вмісту продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих на інфекційний мононуклеоз представлена в таблиці 1.

Таблиця 1
Динаміка змін вмісту МДА та ДК у сироватці крові хворих на інфекційний мононуклеоз залежно від способу лікування, (M±m)

Термін спостереження	МДА, ммоль/л		ДК, ммоль/л	
	I група (n=35)	II група (n=35)	I група (n=35)	II група (n=35)
До початку лікування	1,25±0,01*	1,26±0,01*	5,39±0,05*	5,34±0,06*
10 доба лікування	0,62±0,01***	0,26±0,01	4,19±0,05**	0,98±0,01
30 доба лікування	0,26±0,01	0,24±0,01	0,98±0,02	0,96±0,01
Здорові особи (n=30)	0,24±0,01		0,95±0,01	

*вірогідна різниця порівняно зі здоровими особами ($p < 0,001$)

** вірогідна різниця порівняно з II групою хворих ($p < 0,001$)

Як видно з таблиці 1, до початку лікування у хворих обох груп відбувалось значне підвищення вмісту продуктів ПОЛ у сироватці крові. Так рівень МДА у хворих I групи збільшувався на 420%, а ДК – на 467% порівняно з контрольною групою, у хворих другої групи - на 425 і 462% відповідно ($p < 0,001$).

На 10 добу від початку лікування рівень продуктів ПОЛ в сироватці крові хворих, що отримували стандартне лікування знижався, однак залишався вище показників здорових осіб: рівень МДА перевищував фізіологічні показники на 158%, а ДК – на 341%. Нормалізація цих показників відбувалась тільки на 30 добу спостереження.

У цей час в групі хворих, що отримували комплексне лікування з включенням валацикловіру і аміксину ІС, вміст ДК і МДА досягав показників

здорових осіб вже на 10 добу від початку лікування.

Також у хворих II групи значно скорочувалась тривалість інтоксикаційного та гіпертермічного синдромів, зменшувались прояви цитолітичного синдрому. Так, тривалість гарячки в I групі складала $(7,1 \pm 0,1)$, а в II – лише $(3,8 \pm 0,1)$ діб.

Через 10 днів від початку лікування підвищена активність амінотрансфераз зберігалась у 68% хворих I і тільки у 34% - хворих II групи.

Через місяць від початку лікування ДНК EBV визначалась в сироватці крові та слині у 33 хворих з I групи і у 21 хворого – II. Слід також зазначити, що у хворих I групи після перенесеного захворювання астеновегетативний синдром і зниження працездатності зберігались впродовж 20-30 днів, хворі II групи пред'являли подібні скарги на протязі 7-10 днів.

Встановлений прямий кореляційний зв'язок між вмістом в сироватці крові ДК і активністю АлАТ ($r=0,843$), вмістом МДА і активністю АлАТ ($r=0,988$). Це свідчить, на нашу думку, про

участь процесів ПОЛ у механізмах деструкції гепатоцитів.

Зміни показників АОС у хворих на ІМ представлені в таблиці 2.

Таблиця 2
Динаміка змін активності ГР та ГП у сироватці крові хворих на інфекційний мононуклеоз, залежно від способу лікування, ($M \pm m$)

Термін спостереження	ГП, мк-кат/л		ГР, мк-кат/л	
	I група (n=35)	II група (n=35)	I група (n=35)	II група (n=35)
До початку лікування	1,20±0,02*	1,21±0,02*	1,28±0,02*	1,29±0,02*
10 доба лікування	1,36±0,02**	3,56±0,09	1,40±0,02**	3,46±0,07*
30 доба лікування	2,90±0,03**	3,26±0,03	2,54±0,04**	2,72±0,02
Здорові особи (n=35)	3,21±0,03		2,71±0,03	

*вірогідна різниця порівняно зі здоровими особами ($p < 0,001$)

** вірогідна різниця порівняно з II групою хворих ($p < 0,001$)

Як видно з таблиці 2, в I групі при вступі хворих до стаціонару або зверненні до поліклініки, активність ГП в сироватці крові знижувалась порівняно з показниками здорових осіб на 62%, а ГР – на 53%, в другій - на 62 і 52% відповідно ($p < 0,001$).

На 10 добу від початку лікування відмічалось підвищення активності ферментів глутатионової протиперекисної системи в обох групах хворих. Однак в групі хворих, які отримували стандартне лікування, активність ГП і ГР залишалась вище показників здорових осіб на 57 і 48% відповідно ($p < 0,001$). На відміну від цього, активність ГП і ГР в сироватці крові хворих, які отримували комплексне лікування із застосуванням валацикловіру і аміксіну ІС, перевищувала фізіологічні показники на 42 і 27% відповідно (див. табл. 2) ($p < 0,001$).

На 30 добу від початку лікування активність антиоксидантних ферментів в обох групах хворих наближалась до показників, встановлених у здорових осіб (див. табл. 2).

Отже, запропонована терапія справляла суттєвий вплив на функціональну активність глутатионової протиперекисної системи - призводила до активації ГР і ГП

Висновки

Таким чином, у хворих на інфекційний мононуклеоз виявлені зміни в системі ПОЛ/АОС, які виражаються в збільшенні вмісту первинних і вторинних продуктів пероксидації і зниженні показників АОС.

Встановлений взаємозв'язок між змінами процесів ПОЛ і активністю АлАТ в крові хворих, що свідчить, на нашу думку, про безпосередню участь процесів ПОЛ у механізмах деструкції гепатоцитів і потребує відповідної корекції антиок-

сидантами.

Таким чином, додавання до базисної терапії валацикловіру і аміксіну ІС є патогенетично обґрунтованим, призводить до відновлення функціональної спроможності АОС нейтралізувати надлишкові залишки токсичних продуктів ПОЛ, сприяє більш швидкому одужанню хворих.

Література

1. Покровська Т.В. Гостра і хронічна Епштейн-Барр вірусна інфекція у підлітків / Т.В. Покровська, О.Б. Надрага // Современная педиатрия. – 2007. – № 5 (22). – С. 132-134.
2. Глей А.І. Ускладнення EBV- інфекційного мононуклеозу у дорослих / А.І. Глей // Сучасні інфекції. – 2009. – № 2. – С. 21-25.
3. Баранова І.П. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания / И.П. Баранова, Д.Ю. Курмаева, О.Н. Лесина // Детские инфекции. – 2010. – № 4. – С. 25-28.
4. Шевченко Л.Ю. Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дорослих / Л.Ю. Шевченко, Т.В. Покровська, В.І. Бельдій [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 3. – С. 26-29.
5. Перадзе Х.Д. Клинико-лабораторные особенности острых и хронических форм Эпштейна-Барр вирусной инфекции (инфекционного мононуклеоза) у подростков и лиц молодого возраста : автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : спец. 14.00.10 «Инфекционные болезни» / Х.Д. Перадзе. – СПб., 2003. – 24 с.
6. Шестакова И.В. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики / И.В. Шестакова, Н.Д. Ющук // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 40-44.
7. Турсунова Ю.Д. Клінічне значення дослідження перекисного окислення ліпідів / Ю.Д. Турсунова, Б.Г. Борзенко, О.М. Бакурова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2009. – Т. 18, №1. – С. 107-110.
8. Нікітін Є.В. Активність процесів перекисного окислення ліпідів та стан ферментної антиоксидантної системи у хворих з важким перебігом гострого вірусного гепатиту В / Є.В. Нікітін, К.Л. Сервещкий, Т.В. Чабан // Лабораторна діагностика. – 1998. – №3. – С. 14-19.
9. Єлісєєва О.П. Стратегія і тактика антиоксидантного захисту в клініці внутрішніх хвороб / О.П. Єлісєєва, М.Ф. Тимочко, О.О. Абрагамович [та ін.] // Український медичний часопис. – 2003. – №3. – С. 92-99.
10. Ахмедов Н. Р. Клинико-патогенетическое значение антиоксидантной системы при инфекционных заболеваниях / Н. Р. Ахмедов // Клиническая медицина. – 1994. – № 1. – С. 24-26.
11. Методи біохімічних досліджень / Под ред. М. И. Прохоровой. – Л. : ЛГУ, 1982. – 278 с.

Реферат

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

Жураковская Н.О.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) регистрируется у пациентов разных возрастных групп, чаще всего среди подростков и лиц молодого возраста. До настоящего времени считалось, что цитолитический синдром у больных ИМ прежде всего обусловлен непосредственным гепатотропным действием вируса и развитием аутоиммунного процесса. Однако известно, что в механизмах клеточной деструкции

гепатоцитов существенную роль играют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Цель работы – определить влияние комплексного лечения больных ИМ с использованием валацикловира и амиксина IC на основании изучения изменений в системе ПОЛ/АОС. Исследование проведено у 70 больных ИМ средней степени тяжести. В результате проведенных исследований выявлены изменения в системе ПОЛ/АОС, которые выражаются в увеличении содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ и снижении показателей АОС. Установлена взаимосвязь между изменениями процессов ПОЛ и активностью АлАТ в крови больных, что свидетельствует о непосредственном участии процессов ПОЛ в механизмах деструкции гепатоцитов и требует соответствующей коррекции антиоксидантами. Доказано, что добавление к базисной терапии валацикловира и амиксина IC является патогенетически обоснованным, приводит к восстановлению функциональной способности АОС нейтрализовать остатки токсических продуктов ПОЛ и способствует более быстрому выздоровлению больных.

Summary

INTEGRATED THERAPY OF PATIENTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Zhurakovskaya N.A.

Key words: infectious mononucleosis, lipid peroxidation, antioxidant system

Introduction. Infectious mononucleosis (IM) is registered in patients of different age groups, more frequently in teenagers and young people. Up to now the cytolytic syndrome in patients with IM was considered, first of all, by direct hepatotropic effect of the virus and development by the autoimmune process. The processes of lipid peroxidation (LP) is known to play a significant role in the mechanism of the cellular destruction of hepatocytes, however these processes are not investigated in patients with IM.

Objective. The aim of the study was to determine the influence produced by the integrated therapy on IM patients by using valacyclovir and amixin IC on the basis of investigations of changes in the system POL/AOS.

Material and Methods. The study was carried out in 70 patients with IM of moderate severity, who was treated in Odessa municipal clinical infectious hospital or referred to the outpatient department. The patient's age ranged 18-28. The diagnosis of IM was made on the basis of the clinic picture of the disease taking into account epidemic anamnesis, confirmed by detection of Epstein-Barr virus markers (VCA-IgM, EA-IgG, EBNA-IgG) in the patients' blood sera and virus DNA in the saliva and blood found by the method of PCR. The study indices of the POL/AOS system was carried out in the disease dynamics – during admission of the patients to hospital or referred to the outpatient department, on the 10th and 30th day of treatment. There were studied dien conjugates (DC), and malon dialdehyde (VDA) using the method of I.D. Stalnaya and T.E. Garishvili, activity of glutathione reductase (GR) and glutathione peroxidase (GP) using the method of V.A. Pakhomova and M.I. Prokhorova. The control group consisted of 30 healthy persons. All patients were divided into two groups. The patients of I group (35 persons) were given standard therapy of IM, that included desintoxication, antipyretic, antibacterial therapy and hepatoprotectors. The patients of II group (35 persons) were given valacyclovir 500 mg twice a day for 10 days and amixin IC by 125 mg for two days per week – 2 courses for 5 weeks with a month interval besides standard therapy.

Results. Before the treatment the MDA level in the patients of II group increased by 420% and DC – by 467% compared with the controls, these levels were increased by 425% and 462% accordingly in the patients of II group. On the 10th day of treatment the POL products level decreased in the patients' blood sera receiving standard treatment, however, it remained higher than the indices of healthy persons: the MDA level exceeded physiological indices by 158% and DC – by 341%. Normalization of these indices occurred only on the 30th day of the follow-up. Meanwhile DC and MDA in II group of patients reached indices of healthy persons already on the 10th day of treatment. On admission of the patients to the in-patient department or referral to the clinic, GP activity in the blood sera decreased in comparison with indices of the healthy by 62% and GR – by 53% in I group and by 62 and 52% according in II group. There was noted an increased activity of enzymes of glutathione antiperoxide system in both groups of patients on the 10th day of treatment. However, GP and GR activity remained lower in the patients who received standard treatment than indices of the healthy persons by 57 and 48% correspondingly. On the contrary, GP and GR activity in the blood sera of the patients who received complex treatment with application valacyclovir and amixin IC exceeded physiological indices by 42 and 27% correspondingly. The activity of antioxidant enzymes in both groups of patients approached the indices of the healthy persons on 30th of treatment.

Conclusion. Thus, addition of valacyclovir and amixin IC to the basic therapy is pathogenically substantiated. It results in restoration of the functional ability of AOS to neutralize excessive remnants of the LP toxic products and promotes quicker recovery of the patients.