

**РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ  
У МЕХАНІЗМАХ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ  
ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗИ**

Н.О. Жураковська

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

**Ключові слова:** інфекційний мононуклеоз, ураження печінки, перекисне окислення ліпідів.

**РОЛЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ  
В МЕХАНИЗМАХ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ  
ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ**

Н.А. Жураковская

Под наблюдением находилось 93 больных гаммагерпесвирусным инфекционным мононуклеозом (ИМ) в возрасте от 18 до 40 лет, которые лечились в Одесской городской клинической инфекционной больнице или амбулаторно. С учетом степени тяжести болезни все больные были разделены на 3 группы: I (31 человек) – с легким, II (32 человека) – со среднетяжёлым, III (30 человек) – с тяжёлым течением ИМ. Изучено содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови больных ИМ в динамике заболевания. В результате исследования выявлено повышение концентрации продуктов пероксидации – малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, которое зависело от тяжести течения и периода заболевания. Установлена прямая выраженная корреляционная взаимосвязь между содержанием продуктов ПОЛ и активностью АлАТ, что говорит о непосредственном участии процессов ПОЛ в механизмах деструкции гепатоцитов и позволяет усовершенствовать существующие методы патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, поражение печени, перекисное окисление липидов.

## THE ROLE OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN MECHANISMS OF LIVER AFFECTION IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

N.O. Zhurakovskaya

We have examined 93 patients with gammaherpetic viral infectious mononucleosis (IM) at the age of 18 to 40 years who were treated in Odessa Municipal Clinical Hospital of Infectious Diseases, or referred to outpatients. Taking into account severity of the disease, all patients were divided into 3 groups of observations: I (31 people) – with mild, II (32 people) – with moderately severe, III (30) – with severe IM. The content of lipid peroxidation (LPO) was investigated in the blood serum of patients with IM in the course of the disease. As a result of the study an increased concentration of peroxidation products – malondialdehyde and diene conjugates was revealed, which depended on the severity and the period of the disease. A direct marked correlation was established between the content of lipid peroxidation products and ALT levels, indicating the direct involvement of lipid peroxidation processes in the mechanisms of destruction of hepatocytes, and can help improve existing methods of pathogenetic therapy.

**Key words:** infectious mononucleosis, liver affection, peroxide lipid oxidation.

**Вступ.** Інфекційний мононуклеоз (ІМ) являє собою синдромокомплекс, який включає інтоксикаційний і гіпертермічний синдроми, гострий тонзиліт, поліімфаденопатію, атипичний лімфоцитоз, гепатит та ін. Вірус Епштейна-Барр (VEB), що відноситься до ДНК-вмісного герпесвірусу 4 типу, є одним з найбільш розповсюджених етіологічних чинників ІМ. Реплікація VEB в організмі людини може викликати первинне ураження печінки, внаслідок чого формується гепатит. Лабораторні дослідження виявляють, як правило, помірне підвищення активності амінотрансфераз, рівня білірубину та ферментів, які вказують на розвиток холестазу. Іноді гепатит, спричинений гострою VEB-інфекцією, може перебігати з формуванням гепато-

целюлярного некрозу та гранульом і призводити до фатальних наслідків [1, 2, 3].

Але, не зважаючи на численні дослідження, до сьогоднішнього дня механізми розвитку гепатиту при інфекційному мононуклеозі залишаються докінця нерозкритими, частіше цей процес пояснюють безпосереднім гепатотропним впливом VEB на клітини печінки [1-4].

З іншого боку, у світовій літературі є свідчення про роль процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у механізмі ураження печінки при різних захворюваннях гепатобіліарної системи. Так, зазначено, що надлишкове утворення продуктів пероксидації справляє значний негативний вплив на функціонування гепатоцитів у хворих із хронічними вірусними ге-

патитами В і С, при алкогольному та токсичному ураженні печінки, стеатогепатиті, тощо. Однак, у хворих на ІМ ці процеси не вивчені, що не дозволяє враховувати їх при призначенні патогенетичної терапії [5-9].

**Мета роботи:** дослідити основні порушення процесів ПОЛ у хворих на ІМ та прослідити їх можливий взаємозв'язок із активністю гепатиту.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходились 93 хворих на ІМ, які лікувались в Одеській міській клінічній інфекційній лікарні або амбулаторно. Хворі поступали на 5–6 день хвороби. З урахуванням тяжкості перебігу хвороби всіх хворих було поділено на 3 групи: I (31 особа) – із легким, II (32 особи) – із середньотяжким, III (30 осіб) – із тяжким перебігом ІМ. Діагноз інфекційного мононуклеозу був встановлений на підставі клінічної картини захворювання, з урахуванням епідеміологічного анамнезу і був підтверджений виявленням у хворих маркерів гострої Епштейна-Барр-вірусної інфекції (VCA-IgM, EA-IgM) та ДНК вірусу у слині методом ПЛР.

Поряд з традиційними методами обстеження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, бактеріологічне дослідження слизу із ротоглотки, УЗД органів черевної порожнини), проведено вивчення стану процесів ПОЛ. З цією метою у сироватці крові хворих вивчали концентрацію нових кон'югатів (ДК) і маломолекулярного діальдегіду (МДА) за методом І.Д. Стальної та Т.Г. Гаришвілі. Вище зазначені дослідження проводили у

динаміці перебігу хвороби – під час вступу хворих до стаціонару, на 10 та 30 добу спостереження. Для оцінки означених показників обстежено 30 здорових осіб.

Усі хворі отримували лікування згідно протоколів надання медичної допомоги МОЗ України. Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на персональному комп'ютері ASUS A7V8X-X/LAN за допомогою Microsoft Office 2010, StatPlus 2009.

**Отримані результати та їх обговорення.** При госпіталізації хворі скаржилися на загальну слабкість, зниження апетиту, підвищення температури тіла до 39,3°C, міальгію, біль у горлі при ковтанні, збільшення периферичних лімфовузлів, відчуття тяжкості у правому підбер'ї.

У хворих із легким перебігом ІМ збільшення печінки відмічалось у 8 (22,8 %) випадках і було помірним (+1-1,5 см по середньо-ключичній лінії). За умов середньотяжкого перебігу ІМ при госпіталізації або зверненні до поліклініки гепатомегалія відмічалась у 29 (82,8 %) хворих, нижній край печінки виступав з-під краю правої реберної дуги на 1,5-2 см по середньо-ключичній лінії. У хворих із тяжким перебігом хвороби ця ознака зустрічалась частіше. Так, наявність гепатомегалії підтверджена у 33 (94,2 %) хворих – нижній край печінки виступав з-під краю правої реберної дуги на 2–2,5 см по середньо-ключичній лінії.

При біохімічному дослідженні крові хворих із легким перебігом хвороби активність АлАТ і вміст білірубину залишались в межах нор-

ми. Прояви цитолітичного синдрому встановлені у 23 (65,7 %) хворих із середньотяжким, у 35 (100 %) – з тяжким перебігом ІМ. Активність АлАТ в II групі не перевищувала  $1,6 \pm 0,2$  ммоль/год·л у 19 (54,3 %) хворих, у 4 (11,4 %) – дорівнювала  $2,2 \pm 0,4$  ммоль/год·л, у 8 хворих спостерігалась помірна гіпербілірубінемія, рівень загального білірубіну в крові складав  $33,40 \pm 1,28$  мкмоль/л, переважала пряма фракція. Активність АлАТ у хворих III групи в середньому дорівнювала  $3,69 \pm 0,08$  ммоль/год·л, гіпербілірубінемія виявлена у 22 (62,8 %), рівень загального білірубіну в крові складав  $39,92 \pm 0,45$  мкмоль/л, переважала пряма фракція.

У результаті проведеного дослідження встановлено збільшення вмісту продуктів пероксидації – ДК і МДА у всіх групах спостереження (табл.1).

Як видно з таблиці 1, за умов легкого перебігу ІМ вміст продуктів ПОЛ зростав несуттєво та наближався до норми вже на 10 добу лікування. У хворих із середньотяжким перебігом ІМ рівень МДА у сироватці крові хворих при зверненні до поліклініки або під час госпіталізації збільшувався на 420 %, а ДК – на 467 %, а за умов тяжкого перебігу хвороби – на 550 % та 511 % відповідно, порівняно із здоровими особами ( $p < 0,001$ ). У цей же час в обох групах хворих визначали найбільше підвищення активності АлАТ.

Таблиця 1.

### Динаміка змін вмісту МДА і ДК та активності АлАТ у сироватці крові хворих на ІМ залежно від тяжкості перебігу хвороби

Період спостереження	МДА, ммоль/л	ДК, ммоль/л	АлАТ, ммоль/год·л
Хворі зі легким перебігом інфекційного мононуклеозу (n=31)			
Первинне дослідження	$0,31 \pm 0,01^*$	$1,55 \pm 0,01^*$	$0,57 \pm 0,01$
10-й день лікування	$0,29 \pm 0,01^*$	$1,34 \pm 0,01^*$	$0,53 \pm 0,03$
30-й день лікування	$0,26 \pm 0,01$	$0,97 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,02$
Хворі зі середньотяжким перебігом інфекційного мононуклеозу (n=32)			
Первинне дослідження	$1,25 \pm 0,01^*$	$5,39 \pm 0,05^*$	$1,30 \pm 0,07$
10-й день лікування	$0,62 \pm 0,01^*$	$4,19 \pm 0,05^*$	$1,15 \pm 0,04$
30-й день лікування	$0,36 \pm 0,01^*$	$1,95 \pm 0,06^*$	$0,90 \pm 0,03$
Хворі зі тяжким перебігом інфекційного мононуклеозу (n=30)			
Первинне дослідження	$1,56 \pm 0,02^*$	$5,81 \pm 0,05^*$	$3,69 \pm 0,08$
10-й день лікування	$1,04 \pm 0,02^*$	$4,82 \pm 0,01^*$	$2,15 \pm 0,05$
30-й день лікування	$0,79 \pm 0,03^*$	$2,25 \pm 0,04^*$	$1,39 \pm 0,07$
Здорові особи (n=30)			
-	$0,24 \pm 0,01$	$0,95 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,03$

Примітка: \* - вірогідна різниця порівняно із здоровими особами ( $p < 0,001$ )

На 10 добу лікування вміст продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих II і III групи помірно зменшувався, що супроводжувалось й зниженням активності амінотрансфераз, рівня білірубину та зменшенням клінічних проявів хвороби. Повної нормалізації вмісту продуктів ПОЛ, як і активності АЛАТ, під час спостереження за хворими обох груп не відбувалось.

Також слід зазначити, що при проведенні статистичної обробки отриманих результатів встановлена кореляційна залежність між кількістю ДК і концентрацією загального білірубину. Коефіцієнт кореляції ( $r=0,821$ ) в даному випадку свідчив про прямий виражений характер зв'язку. Також встановлений прямий виражений кореляційний зв'язок між вмістом МДА та вмістом загального білірубину ( $r=0,826$ ), вмістом ДК та активністю АЛАТ ( $r=0,843$ ), вмістом МДА й активністю АЛАТ ( $r=0,988$ ). Це свідчить, на нашу думку, про безпосередню участь процесів ПОЛ у механізмах деструкції гепатоцитів.

Отже, цілком можливим вважається припущення, що проникнення та подальша реплікація EBV в організмі людини сприяє активації процесів вільно-радикального окислення. Під-

вищений вміст продуктів ПОЛ призводить до окислення жирнокислотних компонентів фосфоліпідів, що входять до складу мембран гепатоцитів, порушуючи таким чином просторову орієнтацію фосфоліпідів клітинних мембран. Це, в свою чергу, може призводити до змін іонної проникності мембран, блокування внутрішньомембранних ферментів гепатоцитів з подальшим порушенням процесів фосфорилування у них і, як наслідок, лізисом клітин. Розуміння цього механізму ураження печінки у хворих на ІМ дозволяє удосконалити існуючі методи терапії шляхом включення до стандартів лікування препаратів з антиоксидантними властивостями.

#### **Висновки:**

1. У хворих на ІМ відбувається підвищення вмісту продуктів пероксидації – ДК і МДА, рівень яких залежить від періоду та тяжкості перебігу хвороби.
2. Встановлено взаємозв'язок між інтенсивністю процесів ПОЛ і тяжкістю ураження печінки у хворих на ІМ.
3. Розуміння механізму розвитку гепатиту, викликаного EBV, дозволить удосконалити існуючі методи терапії.

### **Література**

1. Анненкова І.Ю. Значення цитокинового статусу хворих на інфекційний мононуклеоз у формуванні структурно-функціонального стану печінки/ І.Ю. Анненкова, С.В. Кузнецов // Експериментальна і клінічна медицина. – 2010. – № 2. – С. 116–119.
2. Дубинська Г.М. Епштейна–Барр вірус як етіологічний чинник хронічного гепатиту / Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, В.А. Боднар // Профілактична медицина. – 2009. – № 2. – С. 42–44.

3. Кульмінська І.Ю. Структурно-функціональні зміни печінки та імунна відповідь дітей при інфекційному мононуклеозі / І.Ю. Кульмінська // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2009. – Т. 9, Вип. 4. – С. 287–288.
4. Markin R.S. Manifestation of Epstein-Barr virus associated disorders in liver. // *Liver*. – 1994. – Vol. 14. – P. 1–13.
5. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т.12, № 4. – С. 21–25.
6. Гриднєв О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О. Є. Гриднєв // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5. – С. 80–83.
7. Лісничук Н.Є. Дослідження параметрів вільнорадикального окислення та стан антиоксидантної системи білих щурів з експериментальним токсичним ураженням печінки / Н.Є. Лісничук // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – № 2. – С. 83–85.
8. Никитин Е.В. Активность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы у больных хроническим гепатитом С / Е.В. Никитин // Бюлетень IV читання В.В. Підвисоцького : наук. конф., 26–27 трав. 2005 р., – Одеса : Одеський державний медичний університет, 2005. – С. 91.
9. Нікітін Е.В. Стан процесів перекисного окислення ліпідів при хронічному гепатиті С у вагітних / Є.В. Нікітін, О.Є. Іванникова // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 2. – С. 35–37.