

УДК [616.831-002:616.98]-071-08

В.М. Гладка, П.В. Литвиненко, С.В. Власова
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ДИНАМІКА КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ АЦИКЛІЧНИМИ НУКЛЕОЗИДАМИ ХВОРИХ НА ЕНЦЕФАЛІТИ, ПОВ'ЯЗАНІ З АКТИВАЦІЄЮ ВІРУСІВ ГЕРПЕТИЧНОЇ ГРУПИ

Вивчено стан клінічних, гемостазіологічних показників у 80 пацієнтів з енцефалітами, пов'язаними з активацією герпетичної інфекції. Проведений аналіз етіотропного лікування ациклічними нуклеозидами на перебіг та показники системи гемостазу в кожній групі пацієнтів в залежності від типу вірусу: вірус простого герпесу 1 чи 2 типу, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр. Доведено позитивний вплив ациклічних нуклеозидів на стан системи гемостазу та клінічний перебіг енцефалітів, пов'язаних з активацією герпетичної інфекції.

Ключові слова: енцефаліт, вірус герпеса, ацикловір.

Стаття є самостійним фрагментом планової науково-дослідної роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» «Вірусні гепатити В і С, асоційовані з вірусом простого герпесу; клініко-патогенетичні особливості, підходи до діагностики та лікування» (номер державної реєстрації 0103V001313).

В структурі інфекційних захворювань нервової системи важливе місце займає герпетична інфекція (ГІ) [2, 5, 8]. ГІ є найбільш частою причиною вірусних енцефалітів у дорослих та дітей з ослабленою імунною системою [2, 7, 9]. В середині 70-х років для лікування ГІ був створений специфічний протигерпетичний препарат ацикловір, який знизив відсоток летальності з 70-80 до 30 і менше [3]. Ацикловір призначають при найменшій підозрі на герпетичну природу енцефаліту [6].

Енцефаліти, пов'язані з активацією ГІ, можуть ускладнюватися геморагічним синдромом [4]. Геморагічний синдром значно обтяжує клінічний перебіг даного захворювання, обумовлює вираженість неврологічної симптоматики, впливає на терміни видужання пацієнтів та наявність неврологічного дефіциту у відновному періоді [1, 10]. Відомо, що вірусна інфекція впливає на ендотелій судин мікроциркуляторного русла, викликаючи споживання факторів згортання крові, що зменшує коагуляційний потенціал організму, призводить до порушень мікроциркуляції в поєднанні з синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) [1, 4]. З огляду на вищевказане, є актуальним вивчення клініко-параклінічних показників, зокрема системи гемостазу, при енцефалітах, пов'язаних з активацією ГІ, та можливості впливу етіотропного лікування на перебіг та показники системи гемостазу в напрямку компенсації розвитку синдрому ДВЗ.

Метою роботи була оцінка впливу етіотропного лікування ациклічними нуклеозидами на стан системи гемостазу у хворих на енцефаліти, пов'язані з активацією герпетичної інфекції.

Матеріал та методи дослідження. Проведено обстеження 80 хворих на енцефаліти, розвиток яких пов'язаний з активацією герпетичної інфекції у віці 18-60 років. Було виділено 4 групи хворих: 1 група - пацієнти з енцефалітами, розвиток яких пов'язаний з активацією вірусу простого герпесу 1 чи 2 типу - ВПГ1/2 (33 хворих), 2 група - пацієнти з енцефалітами, розвиток яких пов'язаний з активацією цитомегаловірусу - ЦМВ (14 хворих), 3 група - пацієнти з енцефалітами, розвиток яких пов'язаний з активацією вірусу Епштейна-Барр - ВЕБ (18 хворих), 4 група - пацієнти з енцефалітами, розвиток яких пов'язаний з активацією міхт-герпесвірусної інфекції (15 хворих, із них ВПГ+ЦМВ - 6 хворих, ВПГ+ВЕБ - 4 хворих, ЦМВ+ВЕБ - 5 хворих). Всі пацієнти знаходились на лікуванні в неврологічному та реанімаційному відділеннях Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В.Скляфосовського. Хворі поступали до стаціонару на 2-4 добу після виникнення перших симптомів захворювання.

Етіологічний діагноз підтверджувався знаходженням в крові та спинно-мозковій рідині (СМР) ДНК вірусів (ВПГ1/2, ЦМВ, ВЕБ або поєднання даних вірусів) методом полімеразної ланцюгової реакції та за допомогою методу імуоферментного аналізу з визначенням специфічних IgM та IgG в крові в динаміці. Для виявлення ДНК герпес-вірусів використовували тест-систему «Амплиценс» («Літех», Москва, Росія). Серологічні дослідження для виявлення антитіл (IgM та IgG) до ВПГ, ЦМВ та ВЕБ проводили з використанням тест-систем виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» (Кольцово, Росія). Молекулярно-генетичні та імуоферментні методи дослідження проводилися на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».

Ацикловір призначали з перших годин поступлення хворого до стаціонару в дозі 10-20 мг/кг ваги внутрішньовенно краплинно на 0,9% розчині натрію хлориду тричі на день протягом 10-14 діб в залежності від тяжкості захворювання. Для лікування хворих на енцефаліти, пов'язані з активацією ЦМВ, застосовували ганцикловір (цимевен) по 500 мг внутрішньовенно краплинно на 0,9% розчині натрію хлориду двічі на день протягом 10-14 діб. Після закінчення внутрішньовенного введення ациклічних нуклеозидів, рег ос призначали вальтрекс в дозі 500мг двічі на добу. Скарги хворих, дані неврологічного статусу, показники системи гемостазу оцінювали на перший та чотирнадцятий день перебування в стаціонарі.

Методи дослідження – загальноклінічні (загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів та часу кровотечі за Дуке, загальний аналіз сечі); коагулологічні (методи вивчення показників коагуляційного гемостазу - тромбіновий час, протромбіновий час, час рекальцифікації, активований частковий тромбoplastиновий час - АЧТЧ, концентрація фібриногену, активність протеїну С та антитромбіну ІІІ, час фібринолізу, етаноловий та β-нафтололий тести, концентрація розчинних фібрин-мономерних комплексів - РФМК; судинно-тромбоцитарного гемостазу - висота агрегації тромбоцитів, кут агрегації, час агрегації, сумарний індекс агрегації тромбоцитів - СІАТ, латентний час агрегації); молекулярно-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція крові та ліквору для визначення ДНК вірусів ВПГ1/2, ЦМВ чи ВЕБ), імуноферментні (визначення специфічних імуноглобулінів М та G до наведених вірусів), статистичні.

Результати досліджень та їх обговорення. При обстеженні в 1 групі хворих на фоні лікування ацикловіром спостерігалось вірогідне зменшення частоти скарг на головний біль (70% проти 100% до лікування, $p < 0,05$), нудоту (33% проти 66% до лікування, $p < 0,05$), блювання (0% проти 28% до лікування, $p < 0,05$), головокружіння (37% проти 78% до лікування, $p < 0,05$), хиткість при ході (37% проти 81% до лікування, $p < 0,05$), шум у голові (27% проти 66% до лікування, $p < 0,05$), загальну слабкість (79% проти 97% до лікування, $p < 0,05$), зниження працездатності (82% проти 97% до лікування, $p < 0,05$), тривожність (43% проти 61% до лікування, $p < 0,05$), підвищену дратівливість (58% проти 84% до лікування, $p < 0,05$), біль в серці (18% проти 44% до лікування, $p < 0,05$), пітливість (58% проти 84% до лікування, $p < 0,05$), оніміння кінцівок (40% проти 61% до лікування, $p < 0,05$), напади втрати свідомості (12% проти 36% до лікування, $p < 0,05$), болі в спині (21% проти 49% до лікування, $p < 0,05$). Досить стійкими були скарги на зниження пам'яті, порушення сну, слабкість в кінцівках, погіршення зору, двоїння в очах, утруднене ковтання та порушення функції тазових органів. В неврологічному статусі лікування ацикловіром позитивно вплинуло на частоту проявів емоційної нестійкості (55% проти 82% до лікування, $p < 0,05$), відсоток виявлення менінгеального синдрому (0% проти 33% до лікування, $p < 0,05$), розладів чутливості (24% проти 55% до лікування, $p < 0,05$). Поряд з позитивними змінами утримувалась органічна неврологічна симптоматика у вигляді парезів кінцівок, бульбарних та псевдобульбарних розладів, генералізованих епіпадів, статичної та динамічної атаксії.

В 2 групі хворих на фоні етіотропного лікування спостерігали вірогідне зменшення частоти скарг на головний біль (86% проти 100% до лікування, $p < 0,05$), нудоту (22% проти 54% до лікування, $p < 0,05$), блювання (0% проти 23% до лікування, $p < 0,05$), головокружіння (57% проти 85% до лікування, $p < 0,05$), хиткість при ході (50% проти 100% до лікування, $p < 0,05$), шум у голові (43% проти 69% до лікування, $p < 0,05$), порушення сну (57% проти 85% до лікування, $p < 0,05$), біль в серці (14% проти 62% до лікування, $p < 0,05$), коливання АТ (29% проти 62% до лікування, $p < 0,05$), оніміння кінцівок (22% проти 58% до лікування, $p < 0,05$). Досить стійкими були скарги на зниження пам'яті, працездатності, підвищену дратівливість та втомлюваність, тривожність, пітливість, метеочутливість, загальну слабкість та слабкість в кінцівках, погіршення зору, двоїння в очах. В неврологічному статусі у пацієнтів із ЦМВ-енцефалітом вірогідно регресувала загальноомозкова та вогнищева неврологічна симптоматика: симптом Мана (35% проти 64% до лікування, $p < 0,05$), ністагм (22% проти 50% до лікування, $p < 0,05$), парези кінцівок (14% проти 43% до лікування, $p < 0,05$), статична атаксія (43% проти 85% до лікування, $p < 0,05$), стали менш вираженими вегетативні розлади (64% проти 93% до лікування, $p < 0,05$).

В 3 групі хворих спостерігали вірогідне зменшення частоти скарг на головний біль (78% проти 100% до лікування, $p < 0,05$), нудоту (22% проти 61% до лікування, $p < 0,05$), головокружіння (56% проти 95% до лікування, $p < 0,05$), хиткість при ході (50% проти 100% до лікування, $p < 0,05$), шум у голові (45% проти 83% до лікування, $p < 0,05$), підвищену втомлюваність (72% проти 100% до лікування, $p < 0,05$), біль в серці (28% проти 50% до лікування, $p < 0,05$), метеочутливість (39% проти 78% до лікування, $p < 0,05$), коливання АТ (22% проти 61% до лікування, $p < 0,05$), втрату свідомості (0% проти 11% до лікування, $p < 0,05$). Досить стійкими були скарги на зниження пам'яті, працездатності, порушення сну, підвищену дратівливість, тривожність, пітливість, оніміння кінцівок, судоми в загальну слабкість та слабкість в кінцівках, погіршення зору, двоїння в очах, утруднене ковтання, порушення функції тазових органів, болі в спині.

В неврологічному статусі вірогідно регресувала загальноомозкова та вогнищева неврологічна симптоматика: симптом Мана (28% проти 67% до лікування, $p < 0,05$), ністагм (22% проти 45% до лікування, $p < 0,05$), окорухові порушення (28% проти 56% до лікування, $p < 0,05$), субкортикальні рефлекси (45% проти 67% до лікування, $p < 0,05$), парези кінцівок (11% проти 28% до лікування, $p < 0,05$), статична атаксія (39% проти 89% до лікування, $p < 0,05$). Стали менш вираженими вегетативні розлади (72% проти 100% до лікування, $p < 0,05$), емоційна нестійкість (45% проти 67% до лікування, $p < 0,05$) та астено-депресивний синдром (39% проти 67% до лікування, $p < 0,05$). Після лікування утримувалась органічна симптоматика у вигляді проявів бульбарного синдрому, центрального парезу під'язикового та лицевого нервів, амбліопії, гіперкінезів, динамічної атаксії.

В 4 групі хворих вірогідно зменшились лише такі симптоми, як головний біль (75% проти 100% до лікування, $p < 0,05$), нудота (33% проти 100% до лікування, $p < 0,05$), блювання (0% проти 17% до лікування, $p < 0,05$), головокружіння (58% проти 100% до лікування, $p < 0,05$) та шум в голові (33% проти 92% до лікування, $p < 0,05$). Всі інші скарги залишались стійкими.

На фоні етіотропної терапії у пацієнтів даної групи вірогідно зменшилися частота епіпадів (8% проти 27% до лікування, $p < 0,05$). На 14-й день перебування в стаціонарі у хворих 4 групи утримувалась основна органічна неврологічна симптоматика (ністагм, окорухові порушення, субкортикальні рефлекси, парези кінцівок, бульбарний та псевдобульбарний синдроми, статична та динамічна атаксія), вегетативні розлади,

клінічні прояви депресії та емоційна нестійкість. Таким чином, при аналізі динаміки клінічних показників на фоні лікування ациклічними нуклеозидами достовірні зміни були виявлені у всіх групах хворих з максимально вираженими позитивними змінами у пацієнтів з енцефалітом, пов'язаним з активацією ВПГ1/2 та ВЕВ.

При аналізі показників системи гемостазу при поступленні в стаціонар у пацієнтів всіх груп були виявлені гіпокоагуляційні зміни з підвищеною активністю антикоагуляційної ланки (активність антитромбіну III та протеїну С), наявністю позитивних тестів на паракоагуляцію та ознаками гальмування агрегаційних функцій тромбоцитів, що свідчило про розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. В ході лікування ациклічними нуклеозидами у пацієнтів усіх груп (за виключенням пацієнтів 2 групи) спостерігали тенденцію до нормалізації показників системи гемостазу (таблиця).

Таблиця.

Показники системи гемостазу у хворих на енцефаліти, пов'язані з активацією герпесвірусної інфекції, до і після лікування ациклічними нуклеозидами (M±m)

Показники системи гемостазу	1 група, n=33		3 група, n=18		4 група, n=15	
	до лікув.	після лікув.	до лікув.	після лікув.	до лікув.	після лікув.
Антитромбін III, с	29,37±1,14	29,36±1,57	28,00±1,04	25,39±0,70*	26,53±0,85	23,93±0,44*
АЧГЧ, с	54,76±2,11	51,06±1,38*	55,28±2,02	50,00±1,90*	60,53±4,05	57,93±4,07
Протеїн С, ум.од.	1,43±0,03	1,27±0,03*	1,44±0,05	1,38±0,06*	2,09±0,11	2,15±0,12
РФМК, мг/100мл	3,70±0,08	3,50±0,09*	3,99±0,16	3,58±0,13*	3,25±0,08	3,29±0,16
САТ, %	46,07±2,89	47,32±2,21	30,83±3,92	43,73±3,28*	44,18±2,65	48,05±1,96
Кут агрегації, град.	35,30±2,67	41,26±1,95*	27,06±3,34	33,67±3,00*	36,73±2,36	42,93±1,85*

Примітка: * - відмінності, достовірні при порівнянні з показниками хворих до лікування (p<0,05)

Так, в системі гемостазу на фоні лікування ацикловіром у пацієнтів 1 групи спостерігалось достовірне скорочення АЧГЧ, зменшення активності протеїну С, РФМК, збільшення кута агрегації. При цьому після лікування тести на паракоагуляцію були негативні у всіх пацієнтів. В системі гемостазу у пацієнтів 2 групи були відсутні достовірні зміни на фоні лікування. В наведеному випадку потрібно зауважити, що за даними літератури при сприятливому перебігу захворювання клінічне покращення може опереджати нормалізацію показників коагулограми [1]. При аналізі показників в 3 групі пацієнтів мало місце достовірне зниження активності антитромбіну III, АЧГЧ, активності протеїну С, РФМК, збільшення кута агрегації, САТ. Тести на паракоагуляцію були без достовірних змін. В 4 групі хворих зміни показників системи гемостазу були незначні: достовірно зменшилася активність антитромбіну III та збільшився кут агрегації. При цьому, тести на паракоагуляцію у всіх пацієнтів після лікування були негативними.

Звертає увагу той факт, що на фоні терапії в 1, 3 та 4 групах на фоні тенденції до нормалізації показників коагуляційного гемостазу у всіх групах пацієнтів мало місце зменшення напруження антитромботичного потенціалу та покращення агрегаційних властивостей тромбоцитів.

Висновки

Проведений нами аналіз позитивного впливу етіотропного лікування на клінічний перебіг та показники гемостазу дозволяє рекомендувати ациклічні аналоги нуклеозидів в комплексній терапії геморагічних ускладнень при енцефалітах, пов'язаних з активацією ГІ.

Перспективи подальших досліджень даному напрямку. Перспективним є дослідження стану церебральних судин у пацієнтів з енцефалітами, пов'язаними з активацією ГІ, та його зміни на фоні етіотропного лікування.

Література

1. Барштейн Ю. А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и его патогенетическое значение при менингоэнцефалитах / Ю. А. Барштейн, В. В. Кононенко, О. А. Ярош // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1989. – Т. 89, № 2. – С. 21-26.
2. Деконенко Е. П. Герпетический энцефалит / Е. П. Деконенко // Неврологический журнал. – 2005. – №3. – С.4-9.
3. Деконенко Е. П. Характер нейропсихологических изменений при герпетическом энцефалите / Е. П. Деконенко, Ю. Ю. Рудометова, Ю. П. Рудометов [и др.] // Неврологический журнал. – 2007. - № 5. – С. 15-21.
4. Зозуля І. С. Інсультоподібний перебіг запальних процесів головного мозку та його оболонки / І. С. Зозуля, С. О. Карета. - Ніжин: Аспект - Поліграф, 2010. - 84 с.
5. Кононенко В. В. Етіологічна діагностика та класифікація герпесвірусних уражень центральної нервової системи / В. В. Кононенко // Інфекційні хвороби. – 2004. - № 3. – С. 24-29.
6. Руденко А. О. Цитомегаловірусна інфекція : теорія та практика / А. О. Руденко, Т. Г. Берестова // Інфекційні хвороби. – 2002. - № 4. – С. 61-67.
7. Руденко А. А. Герпесвірусные поражения нервной системы / А. А. Руденко, Л. В. Муравская // Доктор. – 2006. - № 5. – С. 60-62.
8. Ярош О.О. Деякі актуальні проблеми нейроінфекцій / О.О.Ярош // Інфекційні хвороби.– 2003.- № 1.– С.32-36.
9. Najioullah F. Diagnosis and surveillance of herpes simplex virus infection of the central nervous system / F. Najioullah, S. Bosshard, D. Thonvenot [et al.] // J. Med. Virol. - 2000. - V.61, №4. - P. 468 - 473.

10. Tijjge De X. Herpes simplex encephalitis: diagnostic and late relapse / Tijjge De X., Rozenberg F., Burlot K. [et al.] // Dev. Med. Child Neurol. - 2006. - Vol.48. - P. 60 - 63.

Укробрання

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АЦИКЛИЧЕСКИМИ НУКЛЕОЗИДАМИ БОЛЬНЫХ С ЭНЦЕФАЛИТАМИ, СВЯЗАННЫМИ С АКТИВАЦИЕЙ ВИРУСОВ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ

Гладкая В.М., Литвиненко Н.В., Власова Е.В.

Изучено состояние клинических, гемостазиологических показателей у 80 пациентов с энцефалитами, связанными с активацией герпетической инфекции. Проведен анализ этиотропного лечения ациклическими нуклеозидами на течение и показатели системы гемостаза в каждой группе пациентов в зависимости от типа вируса: вирус простого герпеса 1 или 2 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барр. Доказано положительное влияние ациклических нуклеозидов на состояние системы гемостаза и клиническое течение энцефалитов, связанных с активацией герпетической инфекции.

Ключевые слова: энцефалит, вирус герпеса, ацикловир.

Стаття надійшла 18.08.2010 р.

DYNAMICS OF KLINIKO-PARACLINIC INDICATORS ON THE BACKGROUND OF TREATMENT BY ACYCLIC NUCLEOSIDES OF PATIENTS WITH AN ENCEPHALITIS CONNECTED WITH ACTIVATION OF HERPETIC GROUP VIRUSES

Gladkaja V.M., Litvinenko N.V., Vlasova E.V.

The condition of clinical, hemostasiological indicators in 80 patients with an encephalitis connected with activation of herpetic infection was studied. The analysis of etiotropic treatment by acyclic nucleosides on a clinical course and indicators of hemostasis system in each group of patients depending on virus type was carried out: the virus of simple herpes of the 1 or 2 type, the cytomegalovirus, the Epstein-Barr virus. Positive influence of acyclic nucleosides on the condition of hemostasis system and clinical course of the encephalitis connected with activation of herpetic infection was proved.

Key words: encephalitis, herpetic infection, acyclovir.

УДК 616.366-089-008.616.381-072.1

М.А. Дубченко, Н.А. Третяк, М.А. Дубченко, О.В. Новик, С.П. Сорочиня
ВГУЗ Укробрання «Українська медичинська стоматологічна академія», г. Полтава

ИЗМЕНЕНИЕ ЛИПИДОВ И ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ КРОВИ ВСЛЕДСТВИЕ ЭНДОВИДЕОЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ХОЛЕЛИТИАЗОМ

Исследование проведено на 50 пациентах в возрасте от 30 до 70 лет и длительностью заболевания до 15 лет. Мужчин было 38%, женщин – 62%. Установлено, что метаболическая болезнь с холелитиазом сопровождается существенными нарушениями липидного обмена и перекисного окисления липидов. Изменения в показателях липидного обмена и состояния перекисного окисления липидов могут служить ориентиром тяжести течения болезни, а также эффективности хирургического и консервативного лечения пациентов. Выполнение холецистэктомии с помощью эндовидеолапароскопических операций при использовании зонтичного лапаролифтинга способствует эффективному восстановлению нарушенных обменных процессов в организме.

Ключевые слова: метаболическая болезнь, липидный обмен, холецистэктомия.

В патогенезе метаболической болезни (синдрома) и холелитиаза в основном лежат нарушения жирового обмена. Если в консервативном лечении метаболической болезни преобладают методы диетотерапии и физические упражнения, то при присоединении желчнокаменной болезни, наличие камней в желчном пузыре из-за болевого синдрома ограничивают возможность использования основного способа лечения таких больных. Замедление интенсивности жирового обмена сопровождается накоплением недоокисленных конечных продуктов обменных процессов в организме, что усугубляет течение как метаболической болезни, так и возникновение желчнокаменной болезни.

В связи с отсутствием эффективной консервативной терапии холелитиаза, наиболее целесообразным способом лечения пациентов с желчнокаменной болезнью продолжает оставаться холецистэктомия. Однако хирургические методы удаления конкрементов желчных путей имеют определенные трудности, связанные с наличием у многих пациентов сопутствующих заболеваний сердечно - сосудистой системы, бронхолегочного аппарата и некоторых других болезней, которым противопоказаны оперативные вмешательства традиционным способом. Особенно это относится к метаболической болезни (МБ), которая довольно распространена (до 30%) среди населения экономически развитых стран и проявляется