

На правах рукописи

Василец Наталья Михайловна

**Многофакторная клиническая оценка эндогенной интоксикации
в диагнозе и прогнозе
острых вирусных гепатитов А и В**

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск 2011

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Толоконская Наталья Петровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Чуйкова Кира Игоревна

кандидат медицинских наук, доцент

Гаврилова Наталья Игоревна

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится 26 октября 2011 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: 8 (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: 8 (383) 229-10-83)

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Перспектива решения медицинских задач, связанных с проблемой острых вирусных гепатитов, заключается в разработке критериев раннего прогнозирования тяжести заболевания и дифференцированной терапии. В последние десятилетия наблюдаются существенные изменения характера течения острых вирусных гепатитов, в частности, регистрация нетипичной для вирусного гепатита А фульминантной формы [Vento S., 1998; Jung Y. K., 2009; Alam S., 2009]. С другой стороны, за внешним однообразием клинических проявлений, нередко стертым течением острых гепатитов, порой стоит неблагоприятное качество болезни, неопределенность исходов, что делает оценку внешних симптомов недостаточной для решения практических задач.

При общем низком уровне здоровья современного человека острые вирусные гепатиты развиваются уже на фоне сочетанной соматической патологии, сопряженной с эндогенной интоксикацией на уровне внеклеточного матрикса и клеток [Грызунов Ю. А., 2004; Хайне Х., 2008]. Это предполагает системные нарушения саморегуляции, реактивности организма и иммунитета в целом и имеет прямое отношение к формированию варианта и исхода инфекционного заболевания [Черешнев В. А. и соавт., 2001; Хавкин А. И., 2006; Толоконская Н. П. и соавт., 2007]. В этих условиях терапия, ориентированная лишь на скорое купирование внешних клинических симптомов, оказывается несостоятельной в плане предотвращения неблагоприятных исходов и позитивного влияния на здоровье в целом [Vithoukas G., 2010].

С этих позиций актуальна научная задача поиска принципиально новой системы интегральной клинической оценки эндогенной интоксикации, учитывающей причинно-следственные связи в организме, что послужит эффективному применению современных способов лабораторной диагностики. В этом контексте важное значение приобретают биохимические показатели, отражающие как реальный уровень эндогенной интоксикации, так и характеризующие резервные механизмы дезинтоксикации [Гаврилов В. Б., 1998;

Киселева Р. Е., 2002; Малахова М. Я., 2004]. Так, информативность показателей вторичного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида, эффективной концентрации альбумина и резерва связывания альбумина показана ранее при различных видах патологии [Ерьюхин Е. А., 1998; Андреева О. Л., 1998; Rubin D. B., 2000; Костюченко А. Л., 2002; Матвеев С. Б., 2003; Афанасьев Н. А., 2004]. Однако в новом клиническом контексте появляется совершенно иная возможность оценки их значимости в диагнозе и полезности при планировании терапии.

Цель исследования. Разработать систему многофакторной клинической оценки эндогенной интоксикации при острых вирусных гепатитах.

Задачи исследования

1. Показать значение клинических симптомов интоксикации в острую фазу вирусных гепатитов А и В в диагнозе и прогнозе заболевания.

2. Изучить частоту, хронологию и характер определенных видов исходной соматической патологии в сопоставлении с тяжестью течения острых вирусных гепатитов А и В.

3. Исследовать интегральные биохимические показатели ЭИ (МДА, ЭКА, РСА) в динамике острой фазы вирусных гепатитов А и В с учетом их степени тяжести и различных видов исходной соматической патологии.

Научная новизна. Использование в рамках предложенной системы интегральной клинической оценки ЭИ биохимических показателей (МДА, ЭКА, РСА) впервые выявило независимо от этиологии и тяжести ОВГ высокий уровень ЭИ и снижение резервов дезинтоксикационных механизмов до периода ранней реконвалесценции.

Показаны достоверные различия в частоте тяжелых форм ОВГ и биохимических показателях ЭИ в зависимости от наличия определенных видов исходной соматической патологии, что служит прояснению давности и причин ЭИ у больных ОВГ. Впервые при ОВГ показана клиническая значимость биохимических показателей ЭИ в прогнозировании и оценке тяжести болезни в период ее разгара.

Практическая значимость. Динамическое исследование предложенных биохимических показателей в сопоставлении с клиническими симптомами острой фазы ОВГ дает практическому врачу представление об уровне эндогенной интоксикации организма, что служит критерием прогноза и оценки тяжести заболевания в период его разгара.

Результаты клинических сопоставлений исследованных биохимических показателей с определенными видами исходной соматической патологии служат прояснению причинно-следственных связей в организме и основой планирования индивидуальной патогенетической терапии.

Представленный в работе алгоритм клинико-лабораторных исследований по интегральной оценке эндогенной интоксикации имеет универсальный характер и может быть рекомендован к применению при других инфекционных заболеваниях.

Положения, выносимые на защиту

1. ОВГ независимо от их этиологии и тяжести характеризуются высоким уровнем ЭИ и снижением резервов дезинтоксикационных механизмов до периода ранней реконвалесценции, что достоверно подтверждено динамикой биохимических показателей МДА, ЭКА, РСА.

2. При сочетании ОВГ с определенными видами соматической патологии установлены достоверно большая частота тяжелых форм и достоверные отличия исследованных показателей ЭИ, что служит прояснению причин формирования, длительного сохранения ЭИ и поиску способов ее разрешения.

3. Установленные достоверные различия в биохимических показателях ЭИ в совокупности с представленными клиническими данными являются основой прогнозирования и оценки тяжести ОВГ в периоде их разгара.

Апробация работы. Основные положения диссертации и результаты работы доложены на XIV, XV научно-практических конференциях врачей «Актуальные вопросы современной медицины» (Новосибирск, 2004, 2005), на конкурс-конференциях студентов и молодых ученых «Авиценна» (Новосибирск, 2005, 2007).

Апробация диссертации состоялась 30 мая 2011 г. на расширенном заседании кафедр инфекционных болезней и детских инфекционных болезней НГМУ с участием членов диссертационного совета Д 208.062.01.

Внедрение в практику. Результаты настоящих исследований по многофакторной оценке эндогенной интоксикации внедрены в клиническую практику Государственной инфекционной клинической больницы № 1 (г. Новосибирск) и Филиала №1 ФГУ «321 окружной военный клинический госпиталь СибВО» МО РФ.

Публикации результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 статьи – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследования.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, содержит 18 таблиц, 18 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, двух глав, представляющих результаты собственных исследований, раздела по обсуждению результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 235 источников, в том числе 77 иностранных авторов.

Личное участие автора. Материал диссертации собран, обработан и проанализирован лично автором. Автор выражает искреннюю благодарность коллеге по совместному клиническому исследованию кандидату медицинских наук, доценту Н. И. Хохловой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета.

В настоящей работе проведено исследование 206 больных (103 мужчины и 103 женщины) желтушной формой острых вирусных гепатитов А и В, отобранных методом случайной выборки из 808 больных с данной патологией, находившихся в МБУЗ города Новосибирска «Государственная инфекционная клиническая больница № 1» в период 2004 – 2005 гг. В исследование вошли

больные в возрасте от 16 до 67 лет (средний возраст $27,5 \pm 0,85$ лет).

У 104 больных диагностирован ВГА. В их числе было 24 больных (23,1 %) с тяжелым и 80 больных (76,9 %) со среднетяжелым течением ВГА. У 12 больных ВГА (11,6 %) был выявлен микст-гепатит: с ВГС – 7 чел. (6,7 %), с ВГВ – 4 чел. (3,8 %), с ВГВ+ВГС – 1 чел. (1 %). У 102 больных диагностирован ОВГВ. В их числе было 38 (37,3 %) больных с тяжелым и 64 (62,7 %) больных со среднетяжелым течением. У 18 человек (17,6 %) была выявлена микст-инфекция: ОВГВ+С – 17 чел. (16,4 %), ОВГВ+С+Д – 1 чел. (1 %).

Клинический диагноз ВГА и ОВГВ ставился на основании совокупности общепринятых эпидемиологических и клинических критериев [Соринсон С. Н., 1997; Фарбер Н. А. и соавт., 1990]. Этиологическая расшифровка диагноза проводилась на основании определения маркеров ВГ методом ИФА: при ВГА – обнаружение IgM HAV, при ОВГВ – HBsAg, HBeAg, IgM HBc, при ВГС – анти-HCV, IgM HCV.

С целью выявления причин ЭИ и возможностей раннего прогнозирования ОВГ нами была предпринята многофакторная клиническая оценка, которая предполагала сопоставление в динамике заболевания следующих данных: 1) совокупности клинических симптомов острой фазы и функциональных проб печени; 2) частоты, хронологии и характера определенных видов исходной соматической патологии; 3) интегральных биохимических показателей ЭИ (МДА, ЭКА, РСА).

Для оценки некоторых аспектов реактивности организма, ЭИ и иммунитета в целом учитывались частота, характер и хронология в различные возрастные периоды (0-6 лет; 7-17 лет; 18-30 лет; 31-40 лет; старше 40 лет) следующих видов заболеваний: ОИЗ (острые респираторные заболевания, ангины и др.); ХВЗ, обусловленных активацией эндогенной микрофлоры (хронический холецистит, пиелонефрит и др.); заболеваний пищеварительной системы; ХЗ дегенеративного характера (с выраженными атрофическими, склеротическими, опухолевыми процессами); длительные токсические воздействия на организм (алкоголизм, наркомания, продолжительная

лекарственная терапия).

Исследования МДА, ЭКА, РСА проводились в следующие сроки болезни: 1-е исследование – в период разгара болезни (при поступлении в стационар, на 2-4 день желтушного периода), 2-е – через 8-10 дней (в период угасания клинических проявлений), 3-е – еще через 8-10 дней (в период ранней реконвалесценции). Группу контроля составили 20 клинически здоровых лиц в возрасте от 22 до 56 лет (средний возраст $27,1 \pm 2,1$ лет), у которых не выявлялись маркеры ВГ.

Лабораторные методы исследования

Общеклинические методы исследования. Общий анализ крови и мочи, стандартные биохимические исследования на анализаторе «Cobas EMIRA» включали определение уровня АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубина и его фракций, тимоловой пробы, общего белка и белковых фракций, ПТИ. Указанные показатели определялись трижды: при поступлении и 2 раза в динамике болезни с интервалами 8 – 10 дней.

Иммуноферментный анализ для определения маркеров ВГ проводился в Государственной инфекционной клинической больнице № 1 (г. Новосибирск) с использованием тест-систем НПО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Методы исследования биохимических показателей ЭИ. Для оценки уровня ЭИ определяли в сыворотке крови уровень гидрофильного токсичного продукта перекисного окисления липидов – МДА (ммоль/л). Результаты оценивали фотоколориметрическим методом [Esterbauer H., Cheeseman K. H., 1990] с использованием фотометра КФК-3-01-«ЗОМЗ» при длине волны 532 нм против контроля реактивов. Полученные показатели фотометра переводили в ммоль/л в соответствии с коэффициентом миллимолярной экстинкции МДА – $156 \text{ см}^{-1} \text{ моль}^{-1}$.

Для оценки функциональной способности альбумина к связыванию гидрофобных токсинов определяли эффективную концентрацию альбумина и резерв связывания альбумина. ЭКА (г/л) определяли по связыванию специального маркера – гидрофобного флюоресцентного зонда [Добрецов Г. Е.

и соавт., 1994]. Для исследования использовали набор реактивов «Альбумин-Зонд» (Москва) в соответствии с инструкцией. Содержание сорбированного альбумином зонда измеряли по увеличению интенсивности флюоресценции пробы на флюориметре «Hitachi MPF-4» (Япония). Удельный показатель связывающей способности альбумина (долю свободных центров) – РСА (усл. ед.) – вычисляли по соотношению ЭКА и общей концентрации альбумина.

Статистическая обработка проводилась с применением прикладной программы STATISTICA-6,0. Достоверность различий оценивалась с помощью критериев Стьюдента, критерия Манн-Уитни, хи-квадрата. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты многофакторной клинической оценки ЭИ при ВГА. При исследовании 104 больных ВГА установлено, что независимо от тяжести доминировало острое начало болезни: у 79,2 % больных в подгруппе среднетяжелого и 77,3 % больных в подгруппе тяжелого гепатита. Длительность преджелтушного периода варьировала в обеих подгруппах от 1 до 15 дней, его средняя продолжительность при среднетяжелых и тяжелых формах достоверно не отличалась. Также было выявлено значительное сходство в клинических проявлениях преджелтушного периода независимо от степени тяжести болезни. Так, слабость наблюдалась у всех больных с первых дней болезни. Аппетит был снижен в подавляющем большинстве случаев как при среднетяжелом ВГА (90,0 %), так и при тяжелом (83,3 %). Повышение температуры наблюдалось в 80 % случаев при среднетяжелом и в 75 % случаев при тяжелом течении ($p > 0,05$), в том числе до фебрильного уровня в 72,5 % и 66,7 % ($p > 0,05$), анорексия – в 26,5 % и 37,5 % ($p > 0,05$), рвота – в 40 % и 37,5 % ($p > 0,05$), головная боль – в 23,8 % и 33,3 % соответственно ($p > 0,05$). Лишь в период разгара болезни между подгруппами среднетяжелого и тяжелого ВГА отмечалась достоверная разница в частоте анорексии (33,3 % против 54,2 %; $p < 0,05$) и продолжительности слабости и снижения аппетита на фоне желтухи

($6,5 \pm 0,4$ против $9,3 \pm 0,9$ дней и $4,9 \pm 0,6$ против $8,5 \pm 0,7$ дней; $p < 0,05$).

Анализ косвенных критериев интоксикации, к которым был отнесен желтушный синдром, показал, что интенсивная желтуха наблюдалась достоверно чаще при тяжелом ВГА (29,2 % против 7,5 %), однако разница в интенсивности желтухи между подгруппами стала очевидной лишь в периоде ее спада. Средняя продолжительность желтухи была также больше при тяжелых формах ($17,7 \pm 1,0$ дней) по сравнению со среднетяжелыми ($12,8 \pm 0,5$ дней); $p < 0,05$. Уровень общего билирубина в желтушном периоде варьировал от 54,6 до 307,0 мкм/л, его среднее значение на пике желтухи было достоверно выше при тяжелом ВГА ($162,2$ мкм/л $\pm 15,9$ мкм/л и $118,6$ мкм/л $\pm 11,4$ мкм/л, $p < 0,01$). Ахолия наблюдалась со сходной частотой у больных тяжелым и среднетяжелым ВГА (58,3 % и 48,8 %). Кожный зуд наблюдался даже чаще у больных со среднетяжелым течением по сравнению с тяжелым (28,6 % против 16,7 %; $p > 0,05$). У всех пациентов отмечалось повышение ГГТ, при чем средний показатель ГГТ был достоверно выше в подгруппе среднетяжелого ВГА ($281,6$ ед/л $\pm 20,3$ ед/л против $190,7$ ед/л $\pm 18,7$ ед/л); $p < 0,05$. У большинства больных наблюдалось повышение ЩФ (94,1 %), ее средние показатели между подгруппами не отличались.

Уровень АЛТ в периоде разгара болезни отличался значительной вариабельностью как при среднетяжелом течении (от 503 до 3680 ед/л), так и при тяжелом (от 1710 до 7 250 ед/л), его среднее значение было достоверно выше в подгруппе тяжелого гепатита ($3566,7$ ед/л $\pm 300,2$ ед/л против $1994,5$ ед/л $\pm 97,1$ ед/л; $p < 0,01$). У каждого второго больного тяжелым ВГА уровень АЛТ превышал максимальное его значение (3680 ед/л) у больных среднетяжелым гепатитом. Уровень АСТ варьировал от 155 до 3400 ед/л при среднетяжелом и от 533 до 6 488 ед/л при тяжелом течении, его средний показатель был достоверно выше в подгруппе тяжелого ВГА ($2517,2$ ед/л $\pm 331,7$ ед/л против $1098,2$ ед/л $\pm 86,21$ ед/л; $p < 0,05$).

Уровень абсолютного содержания альбумина был в норме у всех, но его среднее значение было достоверно ниже при тяжелом ВГА, чем при

среднетяжелом ($39,3 \text{ г/л} \pm 0,6 \text{ г/л}$ против $42,1 \text{ г/л} \pm 0,7 \text{ г/л}$). Уровень ПТИ в период разгара болезни варьировал от 62 % до 100 % при среднетяжелом и от 50 % до 89 % при тяжелом ВГА. Снижение ПТИ наблюдалось только у 27,5 % больных при среднетяжелом течении и у 70,8 % больных при тяжелом ($p < 0,05$). Средний показатель ПТИ был достоверно ниже при тяжелом ВГА по сравнению со среднетяжелым ($72,4 \% \pm 2,1 \%$ против $81,9 \% \pm 2,0 \%$).

При анализе интегральных биохимических показателей ЭИ было выявлено, что уровень МДА, отражающего уровень ЭИ, в периоде разгара ВГА был повышен у всех пациентов и варьировал в примерно одинаковых интервалах – от 4,1 до 13,1 ммоль/л при среднетяжелом течении и от 3,9 до 13,5 ммоль/л при тяжелом (в группе контроля от 1,4 до 3,8 ммоль/л). В динамике болезни уровень МДА оставался в большинстве случаев выше нормы независимо от тяжести до периода ранней реконвалесценции (79,2 % и 80,0 %). Так, средний уровень МДА в целом по группе при всех 3-х исследованиях был достоверно выше, чем в группе контроля ($7,9 \text{ ммоль/л} \pm 0,2 \text{ ммоль/л}$; $6,3 \text{ ммоль/л} \pm 0,2 \text{ ммоль/л}$; $5,4 \text{ ммоль/л} \pm 0,2 \text{ ммоль/л}$ против $2,8 \text{ ммоль/л} \pm 0,2 \text{ ммоль/л}$). Достоверных отличий между средними значениями МДА при всех 3-х исследованиях в зависимости от тяжести ВГА не наблюдалось.

В отличие от МДА показатель ЭКА, характеризующий нагрузку молекулы альбумина токсичными лигандами, в периоде разгара ВГА был снижен лишь у 41,3 % больных и варьировал в целом по группе от 22,5 до 56 г/л (в группе контроля от 35 до 51 г/л). Средние значения ЭКА были достоверно ниже, чем в группе контроля при всех 3-х исследованиях ($36,9 \text{ ед/л} \pm 0,6 \text{ ед/л}$; $38,6 \text{ ед/л} \pm 0,6 \text{ ед/л}$; $40,7 \text{ ед/л} \pm 0,6 \text{ ед/л}$ против $44,3 \text{ ед/л} \pm 1,6 \text{ ед/л}$). При тяжелом ВГА показана достоверно большая частота снижения ЭКА по сравнению со среднетяжелым в периоде ранней реконвалесценции (33,3 % против 10,5 % соответственно). При этом наблюдалось достоверное снижение среднего уровня ЭКА при тяжелом течении по сравнению со среднетяжелым в периодах разгара и ранней реконвалесценции ($34,9 \text{ ед/л} \pm 0,7 \text{ ед/л}$ против $37,3 \text{ ед/л} \pm 0,5 \text{ ед/л}$;

35,4 ед/л \pm 1,1 ед/л против 40,9 ед/л \pm 0,8 ед/л).

Показатель РСА, отражающий резерв связывающей способности альбумина, был снижен в периоде разгара ВГА еще реже (28,3 %) и варьировал в целом по группе от 0,50 до 0,98 усл. ед. (в контроле – от 0,8 до 0,98 усл. ед.). Средние значения РСА были достоверно ниже, чем в группе контроля при всех 3-х исследованиях (0,83 \pm 0,01; 0,84 \pm 0,01; 0,85 \pm 0,01 против 0,89 \pm 0,02 усл. ед.). При тяжелом ВГА показана достоверно большая частота снижения РСА по сравнению со среднетяжелым в периоде ранней реконвалесценции (41,6 % против 13,2 %). Средние показатели РСА при всех 3-х исследованиях были достоверно ниже в подгруппе тяжелого ВГА по сравнению со среднетяжелым, что свидетельствовало о его диагностической значимости в разграничении тяжелых и среднетяжелых форм (0,81 \pm 0,01 против 0,85 \pm 0,01 усл. ед.; 0,81 \pm 0,02 против 0,86 \pm 0,01 усл. ед.; 0,78 \pm 0,02 против 0,87 \pm 0,01 усл. ед.).

У большинства больных ВГА были установлены значительные отклонения в здоровье. Так, по мере негативных изменений реактивности организма менялся характер ОИЗ: затяжное течение, исчезновение лихорадки, трудности в лечении. У 32 больных (30,8 %) ОИЗ (острые риниты, фарингиты, тонзиллиты, отиты, бронхиты и др.) уже на протяжении 5 и более лет протекали без ФТ. Отсутствие ФТ при ОИЗ было сопряжено с нарастанием частоты ХВЗ, обусловленных эндогенной инфекцией (хронический тонзиллит, бронхит, холецистит, пиелонефрит, аднексит и пр.), у 50 пациентов ВГА (47,1 %), что свидетельствовало о дисбиозе как источнике токсических влияний на организм. Тяжелое течение ВГА у больных с ХВЗ, обусловленными эндогенными инфекциями, регистрировалось чаще по сравнению с оппозитной группой (33,3 % против 17, %, $p < 0,1$). Особая глубина нарушений реактивности предполагалась у больных ВГА с полным отсутствием ОИЗ на протяжении более 5 лет в сочетании с наличием ХЗ внутренних органов (4 пациента). Во всех этих случаях наблюдалось тяжелое течение ВГА, что достоверно отличалось от оппозитной группы ($p < 0,01$).

У 67 больных (64,4 %) имела место различная патология пищеварительной системы (хронические гастрит, дуоденит, холангиохолецистит, панкреатит, язвенная болезнь и др.), при этом у большинства из них (43 чел.) отмечалось поражение ЖВС. А в подгруппе (16 чел.), где патология ЖВС сочеталась с нарушениями функции кишечника (хронические запоры), тяжелая форма ВГА регистрировалась достоверно чаще по сравнению с оппозитной группой (50,0 % и 22,8 %, $p < 0,01$).

Еще более высокой была частота тяжелой формы ВГА в подгруппе пациентов (11 чел.) с наличием ХЗ дегенеративного характера (гормонозависимая бронхиальная астма, сахарный диабет 2 типа, эпилепсия, артериальная гипертония 3 степени, распространенный остеохондроз позвоночника, деформирующий остеоартроз суставов) по сравнению с оппозитной группой (63,6 % против 18,3 %, $p < 0,01$).

При сопоставлении данных исходного соматического статуса с результатами интегральных биохимических показателей ЭИ у больных ВГА с наличием ХВЗ, обусловленных эндогенными инфекциями, были выявлены достоверные отличия средних показателей ЭКА от оппозитной группы при 1-м и 2-м исследованиях ($35,0 \text{ г/л} \pm 0,7 \text{ г/л}$ против $37,8 \text{ г/л} \pm 0,8 \text{ г/л}$ и $36,9 \text{ г/л} \pm 0,8 \text{ г/л}$ против $40,4 \text{ г/л} \pm 1,0 \text{ г/л}$).

У пациентов ВГА с наличием ХЗ дегенеративного характера отмечены достоверно более низкие показатели ЭКА по сравнению с оппозитной группой в период угасания клинических проявлений и даже при полном их купировании ($33,9 \text{ г/л} \pm 1,0 \text{ г/л}$ против $39,4 \text{ г/л} \pm 0,7 \text{ г/л}$ и $36,1 \text{ г/л} \pm 1,2 \text{ г/л}$ против $39,9 \text{ г/л} \pm 0,7 \text{ г/л}$), РСА только при 2-м исследовании ($0,78 \pm 0,02$ против $0,84 \pm 0,01$ усл. ед.).

У 9 больных ВГА (8,7 %) имели место различные токсические воздействия на организм (алкоголизм, наркомания, длительная лекарственная терапия). Установлено резкое достоверное снижение средних показатели ЭКА и РСА в этой подгруппе в периоде ранней реконвалесценции по сравнению с оппозитной группой ($33,8 \text{ г/л} \pm 0,7 \text{ г/л}$ против $40,2 \text{ г/л} \pm 0,9 \text{ г/л}$, $p < 0,05$; $0,68 \pm 0,03$ усл. ед.).

против $0,86 \pm 0,02$ усл.ед., $p < 0,01$), что позволяло предположить истощение резервов дезинтоксикационных систем организма.

Результаты многофакторной клинической оценки ЭИ при ОВГВ. При исследовании 102 больных ОВГВ было установлено, что у большинства из них начало болезни было постепенным. Нетипичное для ОВГВ острое начало болезни регистрировалось в 36,3 % случаев, несколько чаще у больных с тяжелым течением (42,1 % против 32,8 %). Длительность преджелтушного периода варьировала при среднетяжелом ОВГВ от 1 до 30 дней и при тяжелом от 1 до 40 дней, в обеих подгруппах в большинстве случаев не превышала 7 дней (76,6 % и 81,6 % соответственно). Его средняя продолжительность при среднетяжелых и тяжелых формах достоверно не отличалась ($5,8 \pm 0,4$ дней и $6,7 \pm 0,6$ дней соответственно). Частота большинства симптомов интоксикации в начальном периоде болезни достоверно не отличалась между подгруппами среднетяжелого и тяжелого ОВГВ за исключением анорексии (14,1 % и 31,6 %; $p < 0,05$). Лишь в периоде разгара болезни выявлялись достоверные отличия в клинических проявлениях болезни между подгруппами среднетяжелого и тяжелого течения. Так, достоверно чаще при тяжелом ОВГВ, чем при среднетяжелом отмечались рвота (63,2 % против 34,4 %; $p < 0,05$), анорексия (52,6 % против 14,1 %; $p < 0,01$), головокружение (31,6 % против 9,4 %; $p < 0,05$), нарушение сна (36,8 % против 12,5 %; $p < 0,05$), а также геморрагические проявления (21,2 % против 6,25 %; $p < 0,05$). У 7 больных (6,8 %), у которых сначала наблюдался субфебрилитет, и только через 2-4 дня температура достигала уровня фебрильной, в 71,4 % случаев имело место тяжелое течение гепатита, что достоверно отличалось от оппозитной подгруппы ($p < 0,05$). Достоверных отличий средней продолжительности симптомов интоксикации в зависимости от тяжести ОВГВ не отмечалось.

Анализ косвенных критериев интоксикации показал, что интенсивная желтуха наблюдалась достоверно чаще при тяжелом ОВГВ (52,6 % против 21,9 %). Уровень общего билирубина в желтушном периоде варьировал от 51,2 до 394,0 мкм/л, его среднее значение на пике желтухи было достоверно

выше при тяжелой форме ($198 \text{ мкм/л} \pm 12,3 \text{ мкм/л}$ и $147 \text{ мкм/л} \pm 6,5 \text{ мкм/л}$), $p < 0,01$. Ахолия и кожный зуд выявлялись со сходной частотой в подгруппах среднетяжелого и тяжелого ОВГВ (61,3 % против 62,5 % и 23,6 % против 31,4 % соответственно). У всех пациентов отмечалось повышение ГГТ, у большинства – ЩФ (89,3 %), их средние показатели у больных тяжелым и среднетяжелым ОВГВ достоверно не отличались.

Уровень АЛТ в периоде разгара ОВГВ варьировал от 1017 до 3970 ед/л при среднетяжелом и от 1800 до 4870 ед/л при тяжелом течении, его среднее значение было достоверно выше в подгруппе тяжелого гепатита ($2785 \text{ ед/л} \pm 174 \text{ ед/л}$ против $2110 \text{ ед/л} \pm 88 \text{ ед/л}$; $p < 0,05$). Лишь у 18,4 % больных тяжелым ОВГВ уровень АЛТ превышал максимальное его значение (3970 ед/л) у больных среднетяжелым гепатитом. Уровень АСТ варьировал от 473 до 2710 ед/л при среднетяжелом и от 870 до 4670 ед/л при тяжелом течении, его средний показатель был достоверно выше в подгруппе тяжелого ОВГВ ($1954 \text{ ед/л} \pm 147 \text{ ед/л}$ против $1285 \text{ ед/л} \pm 88 \text{ ед/л}$; $p < 0,05$).

Уровень абсолютного содержания альбумина был в норме практически у всех, его средние значения в подгруппах тяжелого и среднетяжелого ОВГВ достоверно не отличались. Уровень ПТИ в периоде разгара варьировал от 64 % до 100 % при среднетяжелом и от 40 % до 89 % при тяжелом ОВГВ. Снижение ПТИ наблюдалось лишь у 26,6 % больных при среднетяжелом и у 73,7 % больных при тяжелом течении ($p < 0,05$). Средний показатель ПТИ был достоверно ниже в подгруппе тяжелого гепатита ($73,0 \% \pm 2,3\%$ против $84,9 \% \pm 0,9 \%$, $p < 0,01$).

При анализе интегральных биохимических показателей ЭИ было выявлено, что уровень МДА в периоде разгара ОВГВ был повышен у всех пациентов (от 3,9 до 14,5 ммоль/л при среднетяжелом течении и от 4,5 до 15,2 ммоль/л при тяжелом), что свидетельствовало о высоком уровне ЭИ как и при ВГА. В динамике болезни уровень МДА оставался повышенным в большинстве случаев независимо от тяжести до периода ранней реконвалесценции (74,7 % и 80,3 %). Средний показатель МДА в целом по

группе при всех 3-х исследованиях был достоверно выше, чем в группе контроля (8,6 ммоль/л \pm 0,2 ммоль/л; 6,9 ммоль/л \pm 0,2 ммоль/л; 5,2 ммоль/л \pm 0,3 ммоль/л против 2,8 ммоль/л \pm 0,2 ммоль/л). Однако при этом в периоде разгара были выявлены достоверные отличия между средними значениями МДА у больных тяжелым и среднетяжелым ОВГВ (9,3 ммоль/л \pm 0,3 ммоль/л против 8,2 ммоль/л \pm 0,3 ммоль/л).

В отличие от МДА, показатель ЭКА, отражающий функциональное состояние альбумина, в целом по группе в периоде разгара был изменен только у половины больных и варьировал от 22 до 51 г/л. В периоде угасания клинических проявлений снижение ЭКА наблюдалось у 39,4 % больных и у 16,8 % больных в периоде ранней реконвалесценции. Средние значения ЭКА в целом по группе были достоверно ниже, чем в группе контроля при всех 3-х исследованиях (34,7 г/л \pm 0,6 г/л; 37,3 г/л \pm 0,7 г/л; 38,5 г/л \pm 1,0 г/л против 44,3 г/л \pm 1,6 г/л). Показана достоверно большая частота снижения ЭКА при тяжелом течении по сравнению со среднетяжелым во всех периодах болезни (63,2 % против 42,2 %; 44,7 % против 25,0 %; 21,5 % против 7,8 % соответственно). Средние показатели были достоверно ниже в подгруппе тяжелого ОВГВ по сравнению со среднетяжелым при всех 3-х исследованиях (32,1 г/л \pm 0,8 г/л против 36,2 г/л \pm 0,7 г/л; 35,5 г/л \pm 0,7 г/л против 38,5 г/л \pm 0,8 г/л; 35,2 г/л \pm 1,0 г/л против 40,7 г/л \pm 0,7 г/л), что подтверждало его значимость в прогнозировании тяжести и более точной ее оценке.

Показатель РСА был снижен в целом по группе в периоде разгара также как и ЭКА у половины больных и варьировал от 0,50 до 0,98 усл. ед. (в группе контроля от 0,8 до 0,98 усл. ед.). Функциональная способность альбумина к связыванию токсинов не восстанавливалась даже к периоду ранней реконвалесценции. Так, в периоде угасания клинических проявлений снижение РСА отмечалось у 45,1 % больных, а в периоде ранней реконвалесценции – у 24,5 %. Средние показатели РСА были достоверно ниже, чем в группе контроля при всех 3-х исследованиях (0,79 \pm 0,01; 0,79 \pm 0,02; 0,81 \pm 0,01 против 0,89 \pm 0,02 усл. ед.). При этом наблюдалось достоверное снижение средних

показателей РСА в подгруппе тяжелого ОВГВ по сравнению со среднетяжелым во всех периодах болезни ($0,74 \pm 0,01$ против $0,81 \pm 0,01$ усл. ед; $0,78 \pm 0,01$ против $0,81 \pm 0,01$ усл. ед; $0,75 \pm 0,02$ против $0,84 \pm 0,02$ усл. ед).

Также как и в группе больных ВГА, у большинства больных ОВГВ были установлены значительные отклонения в здоровье. По мере возникновения негативных изменений реактивности организма менялся характер ОИЗ. Так, у 47 больных (46,1 %) ОИЗ протекали без ФТ на протяжении уже более 5 лет. В этой подгруппе тяжелый гепатит развивался достоверно чаще, чем в оппозитной группе (48,6 % против 26,9 %; $p < 0,05$). У 54 больных ОВГВ (52,9 %) отсутствие ФТ при ОИЗ было сопряжено с нарастанием частоты ХВЗ, обусловленных эндогенными инфекциями, тяжелое течение также отмечалось достоверно чаще по сравнению с оппозитной подгруппой (49 % против 26,7 % случаев). У всех 5 пациентов с особо глубокими нарушениями реактивности (полным отсутствием ОИЗ на протяжении более 5 лет в сочетании с ХВЗ) наблюдалось тяжелое течение гепатита, что достоверно отличалось от оппозитной группы (100 % против 34,1 %; $p < 0,01$).

У 69 больных (67,6 %) имела место различная патология пищеварительной системы. У большинства из них (44 чел.) отмечалось поражение органов ЖВС. В этой подгруппе тяжелый гепатит регистрировался достоверно чаще, чем в оппозитной (58,5 % против 23,2 %; $p < 0,01$). Как и при ВГА в подгруппе (10 чел.), где патология ЖВС сочеталась с нарушениями функции кишечника, особенно высокой была частота тяжелой формы ОВГВ по сравнению с оппозитной группой (80,0 % и 20,0 %; $p = 0,0002$).

Высокой была частота тяжелой формы ОВГВ в подгруппе пациентов (8 чел.) с наличием ХЗ дегенеративного характера (злокачественные новообразования, гормонозависимая бронхиальная астма, сахарный диабет 2 типа, эпилепсия, артериальная гипертония 3 степени, распространенный остеохондроз позвоночника, деформирующий остеоартроз суставов) по сравнению с оппозитной группой (75 % против 33,3 %); $p < 0,01$.

При сопоставлении данных исходного соматического статуса с

результатами интегральных биохимических показателей ЭИ у больных ОВГВ с отсутствием ФТ при ОИЗ более 5 лет были выявлены достоверно более низкие средние уровни ЭКА и РСА по сравнению с оппозитной группой в периоде разгара заболевания ($32,8 \text{ г/л} \pm 0,8 \text{ г/л}$ против $36,8 \text{ г/л} \pm 0,8 \text{ г/л}$ и $0,76 \pm 0,01$ усл. ед. против $0,80 \pm 0,01$ усл. ед) и в периоде ранней реконвалесценции ($36,6 \text{ г/л} \pm 0,6 \text{ г/л}$ против $40,5 \text{ г/л} \pm 0,7 \text{ г/л}$ и $0,79 \pm 0,01$ усл.ед против $0,84 \pm 0,02$ усл.ед).

Показано, что у пациентов с отсутствием ФТ при ОИЗ более 5 лет в сочетании с ХВЗ средний уровень МДА был достоверно выше, чем в оппозитной группе, при 1-м исследовании ($9,8 \text{ ммоль/л} \pm 0,4 \text{ ммоль/л}$ против $8,0 \text{ ммоль/л} \pm 0,3 \text{ ммоль/л}$), а средние показатели ЭКА достоверно ниже при всех 3-х исследованиях ($31,1 \text{ г/л} \pm 0,7 \text{ г/л}$ против $35,1 \text{ г/л} \pm 0,8 \text{ г/л}$; $35,3 \text{ г/л} \pm 0,8 \text{ г/л}$ против $38,1 \text{ г/л} \pm 0,8 \text{ г/л}$; $35,7 \text{ г/л} \pm 1,0 \text{ г/л}$ против $39,1 \text{ г/л} \pm 0,8 \text{ г/л}$).

У больных ОВГВ с сочетанной патологией пищеварительной системы при нормальных биохимических показателях ЭИ в периоде разгара наблюдались достоверные отличия МДА и ЭКА от оппозитной группы в периоде угасания клинических проявлений ($7,9 \text{ ммоль/л} \pm 0,4 \text{ ммоль/л}$ против $6,6 \text{ ммоль/л} \pm 0,3 \text{ ммоль/л}$; $35,0 \text{ г/л} \pm 0,8 \text{ г/л}$ против $38,1 \text{ г/л} \pm 0,7 \text{ г/л}$) и ЭКА и РСА в периоде реконвалесценции ($33,0 \text{ г/л} \pm 0,9 \text{ г/л}$ против $38,9 \text{ г/л} \pm 1,0 \text{ г/л}$; $0,71 \pm 0,03$ против $0,82 \pm 0,01$ усл. ед.).

У больных ОВГВ с наличием патологии дегенеративного характера были отмечены достоверно более низкие показатели ЭКА во все периоды заболевания по сравнению с оппозитной группой ($31,3 \text{ г/л} \pm 1,0 \text{ г/л}$ против $35,1 \text{ г/л} \pm 0,7 \text{ г/л}$; $34,2 \text{ г/л} \pm 1,1 \text{ г/л}$ против $37,9 \text{ г/л} \pm 0,7 \text{ г/л}$; $36,0 \text{ г/л} \pm 0,9 \text{ г/л}$ против $38,8 \text{ г/л} \pm 0,9 \text{ г/л}$), РСА только в периоде разгара ($0,70 \pm 0,03$ против $0,80 \pm 0,01$ усл. ед.).

У 15 больных ОВГВ (14,7 %) с различными токсическими воздействиями средние показатели ЭКА и РСА, как и при ВГА, достоверно снижались к периоду ранней реконвалесценции, что предполагало истощение резервов дезинтоксикационных систем организма.

Таким образом, исследование лабораторных показателей ЭИ при ОВГ, проведенное в новом клиническом аспекте, показало их диагностическую значимость для оценки уровня ЭИ и функционального состояния резервов дезинтоксикации, прояснения причин формирования и длительного сохранения ЭИ, что может служить основой своевременной дифференцировки случаев заболевания по тяжести и прогнозу.

ВЫВОДЫ

1. При ОВГ независимо от их этиологии и тяжести установлены достоверные отклонения от нормы средних показателей МДА, ЭКА и РСА как в периоде разгара, так и в периодах угасания клинических симптомов и ранней реконвалесценции.

2. При тяжелой форме ВГА по сравнению со среднетяжелой показаны достоверно более низкие средние показатели ЭКА и РСА как в периоде разгара болезни ($34,9 \text{ г/л} \pm 0,7 \text{ г/л}$ против $37,3 \text{ г/л} \pm 0,5 \text{ г/л}$ и $0,81 \pm 0,01$ усл. ед. против $0,85 \pm 0,01$ усл. ед.), так и в периоде ранней реконвалесценции ($35,4 \text{ г/л} \pm 1,1 \text{ г/л}$ против $40,9 \text{ г/л} \pm 0,8 \text{ г/л}$ и $0,78 \pm 0,02$ усл. ед. против $0,89 \pm 0,01$ усл. ед.).

3. При тяжелой форме ОВГВ по сравнению со среднетяжелой в периоде разгара установлены достоверно: более высокий средний уровень МДА ($9,3 \text{ ммоль/л} \pm 0,3 \text{ ммоль/л}$ против $8,2 \text{ ммоль/л} \pm 0,3 \text{ ммоль/л}$), большая частота снижения ЭКА ($63,2 \%$ против $42,2 \%$) и более низкие средние показатели ЭКА и РСА ($32,1 \text{ г/л} \pm 0,8 \text{ г/л}$ против $36,2 \text{ г/л} \pm 0,7 \text{ г/л}$ и $0,74 \pm 0,01$ усл. ед. против $0,81 \pm 0,01$ усл. ед.). В периоде ранней реконвалесценции при тяжелой форме ОВГВ сохранялись достоверные различия в частоте снижения ЭКА и средних показателях ЭКА и РСА.

4. При ВГА показана достоверно более высокая частота тяжелых форм в группах больных с отсутствием эпизодов ОИЗ более 5 лет, с сочетанной патологией пищеварительной системы, с ХЗ дегенеративного характера. Установлены достоверно более низкие средние показатели ЭКА и РСА в группах больных ВГА с токсическими воздействиями и с ХЗ дегенеративного характера.

5. При ОВГВ показана достоверно более высокая частота тяжелых форм во всех изученных группах больных с исходной соматической патологией. При этом установлены достоверно более низкие средние показатели ЭКА и РСА в группах больных ОВГВ с отсутствием ФТ при ОИЗ, с сочетанной патологией пищеварительной системы, с ХЗ дегенеративного характера и с токсическими воздействиями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с показанной в работе низкой информативностью клинических симптомов ОВГ в прогнозе и оценке их тяжести рекомендуется сочетанное определение изученных биохимических показателей ЭИ (МДА, ЭКА, РСА) в динамике болезни.

2. Особый риск развития тяжелой формы ОВГ следует рассматривать у больных с изменениями интегральных биохимических показателей ЭИ в сочетании с отсутствием эпизодов ОИЗ более 5 лет, с сочетанной патологией пищеварительной системы и с ХЗ дегенеративного характера.

3. Использовать при ОВГ сочетанное определение показателей МДА, ЭКА, РСА для оценки уровня ЭИ как критерий эффективности терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., **Лапицкая Н.М.**, Губарева Е.А. Вирусный гепатит А у взрослых на современном этапе // **Инфекционные болезни.** – 2006. – Т 4, № 4. – С.28-31, автора – 0,13 п. л.

2. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., **Лапицкая Н.М.**, Пупышев А.Б., Гончарова И.А. Критерии оценки эндогенной интоксикации у больных острым гепатитом В и их клиническое значение // **Инфекционные болезни.** – 2007. – Т.5, № 2. – С. 11-15, автора – 0,13 п. л.

3. Хохлова Н.И., Пупышев А.Б., Толоконская Н.П., **Лапицкая Н.М.**, Губарева Е.А. Показатели связывающей способности сывороточного альбумина в клинической оценке эндогенной интоксикации при острых вирусных гепатитах. // **Клиническая лабораторная диагностика.** – 2007. –

№ 8. – С. 35-39, автора – 0,13 п. л.

4. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Пупышев А.Б., **Василец Н.М.** Многофакторная оценки эндогенной интоксикации у больных хроническим вирусным гепатитом С // **Клиническая лабораторная диагностика.** – 2010. – № 10. – С. 30–33, автора – 0,13 п. л.

5. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Губарева Е.А., **Лапицкая Н.М.**, Курышева Н. Г. Вирусный гепатит А в сочетании с HCV-инфекцией // VI Российский съезд врачей-инфекционистов : материалы съезда. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 418, автора – 0,03 п.л.

6. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., **Лапицкая Н.М.**, Губарева Е.А. Основы клинической диагностики острых вирусных гепатитов в современных условиях // Медицина и образование в XXI веке : тезисы докладов Ежегодной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию НГМА. – Новосибирск, 2005. – С. 396-398, автора – 0,09 п.л.

7. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., **Лапицкая Н.М.** Совершенствование критериев диагностики эндогенной интоксикации при острых вирусных гепатитах // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней : материалы 7-го Российского съезда врачей-инфекционистов. – Нижний Новгород, 2006. – С. 194, автора – 0,04 п. л.

8. **Василец Н.М.**, Толоконская Н.П., Хохлова Н.И., Усолкина Е.Н. Многофакторная оценка синдрома эндогенной интоксикации при остром гепатите В // Материалы 1 ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2009. – С.248, автора – 0,03 п.л.

9. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., **Лапицкая Н.М.**, Губарева Е.А. Современные черты острых вирусных гепатитов и подходы к их клинической диагностике // Инфекционные болезни на современном этапе: достижения, проблемы, перспективы : тезисы докладов юбилейной конференции врачей, посвященной 100-летию больницы. – Новосибирск, 2004 – С. 41–43, автора – 0,09 п. л.

10. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., **Лапицкая Н.М.**, Губарева Е.А.,

Солопова Т. Б. Характер течения микст-гепатита А с учетом употребления наркотических веществ // Актуальные вопросы современной медицины: материалы XIV-й научно-практической конференции врачей. – Новосибирск, 2004. – С. 15-16, автора – 0,05 п.л.

11. Лапицкая Н.М., Губарева Е.А., Баган О.А. Оценка некоторых аспектов исходной патологии в прогнозировании течения острых вирусных гепатитов // Авиценна-2005: материалы ежегодной конкурс-конференции студентов. – Новосибирск, 2005. – С. 144, автора – 0,04 п. л.

12. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Василец Н.М., Гончарова И.А., Патурина Н.Г., Ульянова Я.С.. Современные черты вирусного гепатита А у взрослых // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник научно-практических работ по материалам Городской инфекционной клинической больницы № 1 г. Новосибирска. – Новосибирск, 2009. – С.128-136, автора – 0,19 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВГА	– вирусный гепатит А
ГГТ	– гаммаглутамилтраспептидаза
ЖВС	– желчевыводящая система
МДА	– малоновый диальдегид
ОВГ	– острые вирусные гепатиты
ОВГВ	– острый вирусный гепатит В
ОИЗ	– острые инфекционные заболевания
ПТИ	– протромбиновый индекс
РСА	– резерв связывания альбумина
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭИ	– эндогенная интоксикация
ЭКА	– эффективная концентрация альбумина
ФТ	– фебрильная температура
ХЗ	– хронические заболевания
ХВЗ	– хронические воспалительные заболевания