

На правах рукописи

Каменщикова Татьяна Михайловна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ
ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

14.01.09 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ижевск 2020

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
академик РАН, профессор

Малеев Виктор Васильевич

Официальные оппоненты:

Валишин Дамир Асхатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Павелкина Вера Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » _____ 2020 года в _____ час. на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает ведущее место среди природно-очаговых заболеваний в Удмуртской Республике (УР). Показатель заболеваемости ГЛПС в УР в разные годы превышал среднероссийский в 5-18 раз [И.И. Дьяченко с соавт., 2019].

В работах прошлых лет указывается на вовлечение печени в патологический процесс при данном заболевании. В ранних сообщениях находили серозно-некротические изменения в печени [М. Kitano, 1940; В.Г. Чудаков, 1952; Г.М. Цыганков, 1963].

В ряде исследований имеются описания клинических и биохимических признаков поражения печени, однако полученные результаты нередко противоречивы, остаются неизученными их взаимосвязи с периодами и тяжестью течения заболевания [И.М. Загидуллин, 2001; А.Ю. Мартыненко, 2001; В.Ф. Павелкина с соавт., 2017; J. Clement et al., 2019]. Так, жалобы на боли в печени регистрировались с частотой от 7,1 до 53,3%. В литературе описывают гепатомегалию, редко желтуху, отмечают изменения при ультразвуковом исследовании печени [И.М. Загидуллин, 2001; Y.O. Kim et al., 2001]. Имеются указания на нарушение функционального состояния печени, проявляющееся повышением активности aminотрансфераз (АЛТ и АСТ), увеличением содержания холестерина и ЛПНП, гипоальбуминемией, диспротеинемией, изменением осадочных проб [H. Zhao et al., 2008; E. Pal et al., 2018]. Некоторые исследователи указывают на признаки поражения печени у реконвалесцентов ГЛПС [С.Л. Жарский, 2001; Л.Т. Пименов с соавт., 2005; Б.А. Ибрагимов, 2014].

Ведущим патогенетическим фактором при ГЛПС является поражение сосудов микроциркуляторного русла [В.Г. Чудаков, 1952; Р.М. Фазлыева с соавт., 1995; Б.З. Сиротин, 1998; Н.А. Кирьянов, 2019]. Гемодинамические нарушения вызывают изменение функционального состояния печени. Известно, что причиной ее поражения могут быть также токсины кишечного происхождения.

Вместе с тем вопросы, касающиеся характера и частоты нарушения функционального состояния печени при ГЛПС, остаются недостаточно изученными. Требуется уточнения вопрос, касающийся патогенетических механизмов ее поражения. Детально не изучена роль цитокинов в нарушении функционального состояния печени при данном заболевании. Остается не исследованным значение токсинов кишечного происхождения в поражении печени при ГЛПС.

Учитывая вышеизложенное, изучение состояния печени при ГЛПС остается актуальной задачей, решение которой определит выбор адекватной тактики ведения больных в различные периоды заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Современные зарубежные и отечественные исследователи уделяют большое значение поражению печени при многих инфекционных заболеваниях, которое может существенно повлиять на их течение и прогноз. Не найдено в доступной литературе исчерпывающих сведений о патогенетических механизмах поражения печени при ГЛПС. Не изучена взаимозависимость патологических процессов поражения почек и печени при ГЛПС, хотя гепаторенальный синдром описан при ряде других заболеваний. Остается нерешенным вопрос о методах терапии ГЛПС при развитии поражения печени.

Цель исследования

Изучить клинико-патогенетические особенности поражения печени при ГЛПС для оценки тяжести течения, прогноза и совершенствования терапии.

Задачи исследования

1. Определить особенности клинико-функционального состояния печени у больных ГЛПС.
2. Исследовать показатели внутripеченочной гемодинамики у больных ГЛПС.
3. Определить влияние токсинов кишечного происхождения на состояние печени при ГЛПС.
4. Определить причины микроциркуляторных нарушений при ГЛПС и их значение в механизме поражения печени.
5. Проанализировать влияние почечной недостаточности на развитие поражения печени.
6. Оценить эффективность использования методов детоксикации в комплексной терапии больных ГЛПС.

Научная новизна исследования

Получены новые данные, позволяющие определить патогенетический механизм поражения печени при ГЛПС. Впервые установлено, что в патогенезе поражения печени ведущая роль принадлежит токсинам кишечного происхождения и цитокинам, приводящим к нарушению микроциркуляции. Представлены неизвестные ранее результаты комплексной оценки клинико-функционального состояния печени у больных ГЛПС с учетом тяжести и периода заболевания. Получены новые научные данные о различии жесткости ткани печени и почек при ГЛПС.

Установлена связь почечной недостаточности с развитием поражения печени, позволившая впервые представить роль в патогенезе ГЛПС самостоятельного почечно-печеночного синдрома, проявляющегося гепатомегалией, болезненностью при пальпации, гиперферментемией с преобладанием величины АСТ над АЛТ, гипохолестеринемией, гипопроотеинемией и гипоальбуминемией, увеличением концентрации токсинов кишечного происхождения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты исследования позволили выявить неизвестные ранее особенности патогенетических механизмов поражения печени, которые имеют научное и практическое значение.

Впервые дана оценка состояния гемодинамики, микроциркуляции, которые опосредованно влияют на жесткость ткани печени и ее последующее поражение при данном заболевании.

Обосновано участие цитокинов и токсинов кишечного происхождения в патогенезе поражения печени при ГЛПС и прогнозе заболевания.

В результате проведения эластометрии печени и почек при ГЛПС, впервые выявлены различия в жесткости ткани этих органов и связь показателей жёсткости с нарушением кровоснабжения.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в разработке методики детоксикационной терапии поражения печени при ГЛПС. Предложено дифференцированное использование мониторного толстокишечного сорбционного диализа (МТСД) или лекарственных средств как методов патогенетической терапии ГЛПС.

Методология и методы исследования

Методологической основой для выполнения данного исследования послужил анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению состояния печени и интоксикации при ГЛПС. Исследование спланировано согласно поставленной цели и включает последовательное применение методов исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом с целью решения поставленных задач. Изучалось функциональное состояние печени и выраженность интоксикации у больных на основе использования современных клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Полученные результаты систематизированы, подвергнуты статистической обработке и изложены в разделе собственных исследований. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Поражение печени диагностируется у большинства больных с тяжелым и среднетяжелым течением ГЛПС.
2. Микроциркуляторные нарушения и увеличение содержания цитокинов оказывают влияние на концентрацию токсинов кишечного происхождения и, как следствие, приводят к поражению печени при ГЛПС.

3. Токсины кишечного происхождения оказывают существенное влияние на функциональное состояние печени при ГЛПС.
4. Выявлена связь почечной недостаточности с развитием поражения печени в виде самостоятельного почечно-печеночного синдрома при ГЛПС.
5. Применение метода МТСД, либо прием лактулозы, у больных ГЛПС уменьшает интоксикацию, улучшает состояние печени и эффективность комплексной терапии.

Личное участие автора в получении результатов

Автор принимала непосредственное участие на всех этапах исследования: разработка дизайна исследования, отбор исследованных пациентов группы наблюдения в соответствии с критериями включения, осмотр и ведение больных ГЛПС в период наблюдения.

Автором лично подготовлен аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы, проведена оценка клинико-биохимических показателей, осуществлена статистическая обработка полученных результатов. На основе полученных данных автор самостоятельно обосновала и сформулировала выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практику диагностики и терапии ГЛПС БУЗ УР «Республиканской клинической инфекционной больницы Минздрава Удмуртии» (г. Ижевск) и изложены в информационном письме «Поражение печени при геморрагической лихорадке с почечным синдромом и его коррекция» (Ижевск, 2019).

Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии, факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется соответствием его критериям доказательной медицины, репрезентативностью выборок обследованных пациентов, достаточным объемом проведенных наблюдений и использованием современных аналитических методов исследования. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Материалы диссертации доложены на XI Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2019), X Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема - вчера, сегодня, завтра» (Уфа, 2019).

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, кафедры детских инфекций, кафедры поликлинической терапии с курсами

клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ (03.12.2019 г.) и на заседании апробационной комиссии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (18.02.2020 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.09 - «Инфекционные болезни». Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта специальности «инфекционные болезни».

Публикации по теме диссертации

Результаты исследования опубликованы в 20 печатных работах, в том числе 4 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных материалов диссертаций по медицине.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 137 страницах, содержит 7 рисунков, 27 таблиц, 3 клинических примера. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, 5 глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 221 источник, в том числе 140 отечественных и 81 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная больница МЗ УР» (г. Ижевск) в период с 2010 по 2019 г.г. Было организовано проспективное клиническое обследование 170 больных типичной формой ГЛПС, поступивших из активного природного очага. Диагноз у всех больных был подтвержден серологическими методами (ИФА, РНИФ). Критериями включения в исследование являлось следующее: продолжительность заболевания менее 5 дней, отсутствие сопутствующей острой и хронической патологии печени, желчевыводящих путей, почек, возраст 18-59 лет. Показанием для использования в комплексной терапии ГЛПС лактулозы или МТСД являлась задержка стула более 72 часов. Критерии невключения в исследование: поступление после 5 дня от начала болезни, беременность, злоупотребление алкоголем, ВИЧ-инфекция, сопутствующие острые и хронические заболевания печени, почек, сердца, сахарный диабет, злокачественные новообразования, возраст старше 60 лет. Критерии исключения из исследования: положительный результат ИФА крови на маркеры

вирусов гепатита А (antiHAV-IgM), В (HBsAg, антиHBc-IgM, антиHBc-IgG), С (antiHCV-IgM, antiHCV-IgG), положительный результат ИФА крови на лептоспироз, иерсиниоз, описторхоз.

В легкой степени тяжести заболевание протекало у 45 (26,4%) больных, в средней – у 79 (46,5%), в тяжелой – у 46 (27,1%). Основную часть заболевших составляли мужчины - 147 человек (86,4 %). Пациенты поступали на $3,3 \pm 1,6$ день от начала болезни.

Контрольную группу составили 52 здоровых добровольца, не отличавшихся по полу и возрасту от больных, без патологии печени и почек в анамнезе.

Клиническое наблюдение за госпитализированными пациентами осуществляли с момента поступления больного в стационар и до его выписки. В ходе работы у всех больных изучались клинические признаки (слабость, аппетит, тошнота, рвота, боли в правом подреберье и эпигастральной области, размер печени, болезненность печени при пальпации, окраска кожных покровов, окраска слизистых оболочек, вздутие живота, характер стула, кожный зуд) и лабораторные показатели (АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, холестерин, ЛПНП, щелочная фосфатаза, общий белок, альбумины, α 1-глобулины, α 2-глобулины, β -глобулины, γ -глобулины, тимоловая проба, ПТИ, фибриноген), характеризующие состояние печени. Проводились инструментальные методы исследования - УЗИ печени и желчевыводящих путей, эластография печени, реогепаатография, исследование почек методом эластографии сдвиговой волны, конъюнктивальная биомикроскопия.

Проводилось исследование содержания токсинов кишечного происхождения в сыворотке крови: аммиак по методу Keller (1968), индикан по методу Жоллес (1966), суммарное определение токсинов ароматического ряда (фенол, паракрезол, ароматические оксикислоты) по ксантопротеиновой реакции (КР) (Becher, 1966).

Определение содержания цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО, ИФН- γ) проводилось с использованием набора реактивов для иммуноферментного определения концентрации цитокинов (производитель ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск) на аппарате ASYS DigiScan (Австрия).

Конъюнктивальная биомикроскопия проводилась с использованием щелевой лампы - ЩО-1, дающей увеличение от 8 до 56 раз.

Ультразвуковое исследование печени, эластография печени и исследование почек методом эластографии сдвиговой волны проводились на аппаратах Aixplorer (SuperSonic Imagine, Франция) и Noblus (HITAGHI, Япония).

Реогепаатография проводилась на аппарате «Реокартограф-МБН» (г. Москва).

В комплексной терапии ГЛПС у больных тяжелой степени тяжести с цитолитическим синдромом использовали мониторный толстокишечный сорбционный диализ (МТСД). Сеанс проводили с использованием аппарата мониторингового очищения кишечника – АМОК-2М. У

больных легкой и средней степени тяжести ГЛПС с цитолитическим синдромом использовали лекарственное средство лактулоза.

Обработка результатов производилась с помощью стандартной программы «Microsoft Excel» и лицензионной компьютерной программы для статистической обработки IBM SPSS 22 Statistics Base. Достоверность разницы полученных результатов оценивалась с помощью критерия Стьюдента при $t > 1,96$. В случае распределения, отличающегося от нормального, или небольшой выборки, результаты представляли как медиану и интерквартильный интервал, отличия между величинами в двух группах оценивали по критерию Манна-Уитни, связь между показателями рассчитывали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. При изучении отличий между относительно (в долях) представленными величинами использовался критерий согласия χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высокодостоверными при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$.

Данное исследование одобрено этическим комитетом ИГМА. Обследование проводилось на основании информированного согласия больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика поражения печени у больных ГЛПС

Наиболее постоянным клиническим признаком поражения печени при ГЛПС в периоде разгара являлась гепатомегалия, которая при легкой степени тяжести регистрировалась у 72,8% больных, при средней степени тяжести – у 87,0%, при тяжелой степени тяжести – у 96,8%. Край печени пальпировался по срединно-ключичной линии на 1 - 3 см ниже реберной дуги, был ровным, закругленным, мягко- или плотноэластической консистенции. У 71,6% больных с тяжелой степенью тяжести гепатомегалия сохранялась в периоде реконвалесценции. Болезненность печени при пальпации отмечалась у 53,2% со среднетяжелым и у 56,5% с тяжелым течением ГЛПС. У 32,0% больных с тяжелым течением ГЛПС в периоде разгара отмечены боли в правом подреберье.

Результаты биохимического исследования крови у больных ГЛПС представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени, у больных в зависимости от периода и степени тяжести ГЛПС ($M \pm \sigma$)

Показатель	Период ГЛПС	Степень тяжести			Контрольная группа, n=37
		Легкая, n=45	Средняя, n=79	Тяжелая, n=46	
1	2	3	4	5	6
АЛТ (МЕ/л)	Разгар	37,1±24,5 ¹	37,6±25,5 ¹	41,0±21,1 ¹	15,4±3,4
	Полиурический	66,8±24,4 ^{1,4}	76,5±25,6 ^{1,4}	70,7±25,6 ^{1,4}	
	Реконвалесцентный	28,4±18,8 ¹	38,8±24,8 ¹	42,8±24,9 ¹	

1	2	3	4	5	6
АСТ (МЕ/л)	Разгар	32,7±9,5 ¹	40,8±16,2 ¹	48,5±16,6 ¹	19,1±1,6
	Полиурический	44,4±15,8 ¹	50,2±14,5 ¹	62,4±13,7 ²	
	Реконвалесцентный	27,4±9,7	27,7±9,2	24,3±12,6	
Холестерин (г/л)	Разгар	4,67±1,52	5,71±2,32 ²	4,04±2,2	4,59±0,68
	Полиурический	6,59±2,16 ^{1,4}	7,32±2,19 ^{1,4}	7,72±2,2 ^{1,4}	
	Реконвалесцентный	6,94±2,55 ^{1,4}	7,63±2,5 ^{1,4}	7,6±2,4 ^{1,4}	
ЛПНП (г/л)	Разгар	3,59±1,13	4,12±1,56	4,63±1,87	3,5±0,4
	Полиурический	5,04±1,65 ^{1,4}	5,49±1,67 ^{1,4}	5,76±1,66 ¹	
	Реконвалесцентный	5,31±1,95 ^{1,4}	6,02±2,06 ^{1,4}	5,96±1,85 ¹	
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	Разгар	123,6±36,1	184,6±37,2	131,5±25,8	149,9±47,9
	Полиурический	164,2±47,7 ⁴	167,8±54,1	171,8±28,2 ⁴	
	Реконвалесцентный	175,5±37,1 ⁴	197,2±42,9	207,4±49,4 ⁴	
Общий белок (г/л)	Разгар	72,1±5,1 ¹	69,7±7,5 ¹	63,7±8,4 ³	81,7±3,6
	Полиурический	78,3±5,3	74,9±8,1 ²	73,6±9,2 ^{2,4}	
	Реконвалесцентный	80,0±6,0 ⁴	81,1±6,3 ⁴	82,2±6,5 ⁴	
Альбумины (%)	Разгар	52,4±4,7	51±5,0 ¹	49,8±7,9 ¹	54,8±3,1
	Полиурический	50,7±5,3 ¹	50,8±5,9 ¹	50,5±5,8 ¹	
	Реконвалесцентный	53,4±5,6	52,6±4,5	50,3±5,4 ¹	
α1-глобулины (%)	Разгар	2,9±1,0	4,1±2,0 ²	3,5±1,7	3,6±0,8
	Полиурический	3,5±1,3	3,5±1,3	3,5±1,3	
	Реконвалесцентный	2,4±0,9 ¹	3,0±1,1 ²	3,2±0,7 ²	
α2-глобулины (%)	Разгар	12,7±3,0 ¹	13,4±3,0 ¹	13,1±2,0 ¹	8,8±1,2
	Полиурический	12,2±2,1 ¹	11,6±2,6 ¹	11,6±2,0 ¹	
	Реконвалесцентный	10,8±1,9 ¹	10,3±1,7 ¹	10,5±1,9 ¹	
β-глобулины (%)	Разгар	14,7±2,8 ¹	13,4±2,6 ²	12,6±2,9 ²	13,1±1,1
	Полиурический	14,6±2,2 ¹	13,8±2,3	14±2,3	
	Реконвалесцентный	13,8±2,1	14,8±2,1 ¹	13,1±2,4 ³	
γ-глобулины (%)	Разгар	17,1±3,7	18,4±4,4 ²	20,7±3,6 ³	19,3±2,8
	Полиурический	18,7±4,2	20,1±4,4	20,3±4,5	
	Реконвалесцентный	19,3±3,7	19,5±3,2	23±4,7 ³	
Тимоловая проба (ед.)	Разгар	3,1±2,3 ¹	3,1±1,8 ¹	5,1±2,3 ¹	1,6±0,4
	Полиурический	4,1±1,8 ¹	4,5±2,2 ¹	6,8±2,8 ³	
	Реконвалесцентный	4,4±2,8 ¹	4,7±2,6 ¹	8,0±3,9 ³	
ПТИ (%)	Разгар	89,53±9,65	92,70±15,23	91,66±7,63	90,43±5,57
	Полиурический	94,25±6,34	92,23±9,80	97,55±4,49	
	Реконвалесцентный	92,25±6,89	90,0±7,07	95,73±5,53	
Фибриноген (г/л)	Разгар	3,68±1,2	3,99±0,83	4,31±1,43	3,36±1,29
	Полиурический	3,58±0,94	4,88±1,49	3,89±1,65	
	Реконвалесцентный	3,49±1,07	4,48±1,03	3,65±1,77	

Примечание: ¹ достоверное отличие от контрольной группы (p<0,05); ² достоверное отличие от легкой степени тяжести (p<0,05); ³ достоверное отличие от средней степени тяжести (p<0,05); ⁴ достоверное отличие по сравнению с периодом разгара (p<0,05).

Частота развития биохимических синдромов, свидетельствующих о нарушении функционального состояния печени, в различные периоды ГЛПС представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Частота развития основных биохимических синдромов у больных в зависимости от периода и степени тяжести ГЛПС (%)

Лабораторный синдром	Период заболевания	Степень тяжести		
		Легкая, n=45	Средняя, n=79	Тяжелая, n=46
Цитолитический	Разгар	37,7	37,9	41,3
	Полиурический	40,0	50,6	56,5
	Реконвалесцентный	42,2	56,9 ³	65,2 ^{1,3}
Холестатический	Разгар	44,4	50,6	43,5
	Полиурический	55,5	60,7	73,9 ⁴
	Реконвалесцентный	53,3	77,2 ^{1,4}	76,0 ^{1,4}
Гипопротеинемия	Разгар	Нет	25,3 ¹	50,0 ²
	Полиурический	Нет	12,6 ^{1,3}	17,4 ^{1,4}
	Реконвалесцентный	Нет	Нет	Нет
Гипоальбуминемия	Разгар	37,7	37,9	45,6
	Полиурический	44,4	50,6	52,1
	Реконвалесцентный	35,5	39,2	52,1

Примечание: ¹ достоверное отличие от легкой степени ($p < 0,05$); ² достоверное отличие от средней степени ($p < 0,05$); ³ достоверное отличие от периода разгара ($p < 0,05$); ⁴ достоверное отличие от периода разгара ($p < 0,01$)

Цитолитический синдром был выражен умеренно, регистрировалось увеличение АЛТ в 2-4 раза по сравнению с нормальными значениями, в редких случаях – в 4,5-6 раз. У трети больных с тяжелой степенью тяжести ГЛПС в периоде разгара преобладало увеличение АСТ над АЛТ. Цитолитический синдром развивался при средней и тяжелой степени тяжести ГЛПС чаще в периоде полиурии и сохранялся в реконвалесцентном периоде. Средние значения АЛТ при всех степенях тяжести ГЛПС в периоде полиурии были достоверно выше по сравнению с периодом разгара ($p < 0,05$). При среднетяжелом и тяжелом течении ГЛПС цитолитический синдром наблюдался достоверно чаще в реконвалесцентном периоде ($p < 0,05$) по сравнению с периодом разгара. Не установлено связи между величиной АЛТ, АСТ и показателями креатинина, мочевины, протеинурии, тромбоцитопении.

В основе развития цитолиза при ГЛПС лежат нарушения микроциркуляции, приводящие к усилению перекисного окисления липидов и повышению проницаемости мембран гепатоцитов. Сохранение цитолитического синдрома при среднетяжелом и тяжелом течении ГЛПС в реконвалесцентном периоде связано с длительно сохраняющимися микроциркуляторными изменениями в печени.

Увеличение содержания холестерина, ЛПНП, активности ЩФ развивалось у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ГЛПС в полиурическом (60,7% и 73,9% соответственно) и реконвалесцентном периодах (77,2% и 76,0% соответственно).

При тяжелом течении ГЛПС биохимические признаки холестаза достоверно чаще развивались в полиурическом ($p<0,01$) и реконвалесцентном ($p<0,01$) периодах по сравнению с периодом разгара, при среднетяжелом течении – в реконвалесцентном ($p<0,01$) периоде по сравнению с периодом разгара. Средние значения уровня холестерина в периодах полиурии и реконвалесценции при всех степенях тяжести были значимо выше по сравнению с периодом разгара ($p<0,05$). Содержание ЛПНП было достоверно выше в периодах полиурии и реконвалесценции при легком и среднетяжелом течении ГЛПС по сравнению с периодом разгара ($p<0,05$). Уровень щелочной фосфатазы значимо отличался в периодах полиурии и реконвалесценции при легком и тяжелом течении ГЛПС по сравнению с периодом разгара ($p<0,05$). Нарушений в пигментном обмене и клинических проявлений холестаза у больных не обнаружено.

Механизм вышеописанных изменений связан с отеком гепатоцитов и блокадой транспортных систем мембран клеток печени. Эти изменения сохраняются и в реконвалесцентном периоде.

Мезенхимально-воспалительный синдром оценивался по изменению фракций глобулинов и повышению тимоловой пробы. Изменения в содержании глобулиновых фракций крови зависели от периода и степени тяжести ГЛПС. В периоде разгара ГЛПС преобладало увеличение содержания $\alpha 1$ -глобулинов и особенно $\alpha 2$ -глобулинов. Содержание β -глобулинов в периоде разгара достоверно повышалось у 73,9% больных с легким течением ГЛПС по сравнению со среднетяжелым и тяжелым ($p<0,01$). В периоде реконвалесценции чаще регистрировалась гипер- γ -глобулинемия. При тяжелой степени тяжести ГЛПС содержание γ -глобулинов достоверно чаще повышалось в периодах разгара и реконвалесценции по сравнению с легкой степенью тяжести ($p<0,01$). Тимоловая проба повышалась в полиурическом и реконвалесцентном периодах у 52,6% больных с легким течением ГЛПС, у 53,3% - со среднетяжелым, у 70,0% - с тяжелым.

Выявленные клинические и биохимические признаки поражения печени подтверждены данными УЗИ. У пациентов выявлено увеличение размера и изменение структуры печени, которые сохраняются при тяжелом течении в реконвалесцентном периоде.

У 7 умерших от различных осложнений ГЛПС при патологоанатомическом исследовании выявлены изменения по типу неспецифического реактивного гепатита.

Таким образом, при ГЛПС у 42,2% больных с легким течением ГЛПС, у 56,9% со среднетяжелым и у 65,2% с тяжелым развивается поражение печени, которое не сопровождается нарушением пигментного обмена. Преобладающим биохимическим синдромом является

цитолитический. Частота поражения печени зависит от тяжести и периода заболевания. Наиболее выражены эти изменения в полиурическом и реконвалесцентном периодах при тяжелом и среднетяжелом течении ГЛПС. Сохранение изменений функционального состояния печени в реконвалесцентном периоде необходимо учитывать при организации диспансерного наблюдения.

Состояние детоксикационной функции печени при ГЛПС

Одним из ведущих патогенетических механизмов при ГЛПС является интоксикационный синдром. Известна роль кишечника в патогенезе интоксикационного синдрома при ГЛПС (Бородина Ж.И., 2018). В связи с этим, у больных была исследована связь между клиническими и биохимическими признаками поражения печени и симптомами поражения кишечника, связанными с интоксикационным синдромом (тошнота, рвота, вздутие живота, диарея, задержка стула). Выявлена прямая сильная связь между содержанием АЛТ и частотой развития таких симптомов как вздутие живота ($r=0,71$) и задержка стула ($r=0,72$). Именно у больных с признаками нарушения моторной функции кишечника чаще развивается цитолитический синдром.

Помимо этого, у пациентов исследовалась концентрация токсинов кишечного происхождения. Выявлено, что увеличение содержания индикана, аммиака и КР определяет степень тяжести ГЛПС. Динамика содержания токсинов кишечного происхождения представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Содержание токсинов кишечного происхождения в зависимости от степени тяжести и периода ГЛПС (M±σ)

Показатель	Контрольная группа, n=31	Степень тяжести								
		Легкая, n = 10			Средняя, n = 35			Тяжелая, n = 30		
		Период разгара	Полиурический период	Период реконвалесценции	Период разгара	Полиурический период	Период реконвалесценции	Период разгара	Полиурический период	Период реконвалесценции
Индикан (мкмоль/л)	0,88±0,04	1,81±0,54 ¹	1,42±0,54	0,99±0,38	3,51±0,61 ²	1,63±0,36	0,92±0,06	5,10±0,58 ³	2,51±0,56 ³	1,77±0,52 ³
Аммиак (мкмоль/л)	38,7±0,86	37,14±2,12	37,12±2,58	35,64±2,18	44,2±2,86 ²	35,01±2,2	34,4±1,6	46,2±4,43 ²	39,0±2,4 ³	36,7±1,44
КР (у.е.)	0,087±0,004	0,163±0,022 ¹	0,141±0,051 ¹	0,105±0,023	0,28±0,02 ²	0,159±0,026	0,117±0,023	0,323±0,021 ³	0,166±0,026	0,124±0,018

Примечание: ¹ достоверное отличие от контроля (p<0,05), ² достоверное отличие от легкой степени тяжести (p<0,05), ³ достоверное отличие от средней степени тяжести (p<0,05).

Содержание индикана достоверно повышалось в периоде разгара при всех степенях тяжести ГЛПС (при легкой - в 2 раза, при средней - в 3,9 раза, при тяжелой – в 5,7 раз). Концентрация аммиака увеличивалась при средней и тяжелой степени тяжести ГЛПС в периоде разгара в 1,1-1,2 раза. Содержание КР достоверно повышалось при всех степенях тяжести ГЛПС в периоде разгара (при легкой - в 1,8 раза, при средней - в 3,2 раза, при тяжелой – в 3,7 раз).

Выявлена прямая сильная связь между содержанием КР и размерами печени ($r=0,74$), ее болезненностью при пальпации ($r=0,72$) и прямая связь средней силы с болями в правом подреберье ($r=0,56$). Обнаружена прямая связь средней силы между содержанием индикана и размерами печени ($r=0,66$), ее болезненностью при пальпации ($r=0,60$), болями в правом подреберье ($r=0,45$). Доказана прямая связь средней силы между концентрацией аммиака и размерами печени ($r=0,58$), ее болезненностью при пальпации ($r=0,54$).

Одновременно выявлена прямая сильная корреляционная связь между концентрацией аммиака и задержкой фекального опорожнения ($r=0,72$) и прямая связь средней силы со вздутием живота ($r=0,69$), выраженностью тошноты ($r=0,43$), снижением аппетита ($r=0,44$). Обнаружена прямая сильная корреляционная связь между КР и задержкой фекального опорожнения ($r=0,73$) и прямая связь средней силы со вздутием живота ($r=0,66$), выраженностью тошноты ($r=0,61$), рвоты ($r=0,53$), снижением аппетита ($r=0,64$). Установлена прямая связь средней силы между содержанием индикана и задержкой фекального опорожнения ($r=0,64$), вздутием живота ($r=0,58$), выраженностью тошноты ($r=0,58$), рвоты ($r=0,51$), снижением аппетита ($r=0,59$).

Установлена прямая связь средней силы между содержанием АЛТ и аммиаком ($r=0,47$), индиканом ($r=0,53$), КР ($r=0,42$); АСТ и аммиаком ($r=0,43$), индиканом ($r=0,47$), КР ($r=0,45$).

Таким образом, у больных ГЛПС с симптомами нарушения моторной функции кишечника (задержка фекального опорожнения, вздутие живота) выявлено нарушение детоксикационной функции печени. По всей видимости, всасывающиеся кишечные токсины (индикан, аммиак, КР) не обезвреживаются печенью, поступают в общий кровоток и усиливают клинические проявления интоксикации.

Роль цитокинов и микроциркуляторных нарушений в генезе поражения печени у больных ГЛПС

По данным литературы, цитокины участвуют в патогенетических механизмах воспаления и повреждения эндотелия сосудов. Исходя из этого, было проведено исследование их значения в повреждении печени.

В различные периоды ГЛПС наблюдается увеличение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО, ИФН- γ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4).

При легкой степени тяжести значения ИЛ-1 в периоде разгара увеличивались в 1,5 раза, при средней - в 4,8 раза, при тяжелой - в 11 раз по сравнению со значениями контрольной группы.

Содержание ИЛ-4 увеличивалось в периоде разгара при легкой степени тяжести в 1,5 раза, при средней - в 2,4 раза, при тяжелой - в 3,4 раза по сравнению с контрольными значениями. При тяжелой степени тяжести содержание ИЛ-4 повышалось в полиурическом периоде почти в 4,8 раза по сравнению с результатами контрольной группы, а в реконвалесцентном - снижалось, но превышало контрольные значения.

При легкой степени тяжести уровень ИЛ-8 повышался в 4 раза, при средней – в 6 раз, при тяжелой – в 19 раз.

Концентрация ФНО увеличивалась при средней и тяжелой степени тяжести ГЛПС в периоде разгара в 3 и 13 раз соответственно.

В периоде разгара значения ИФН- γ превышали показатели контрольной группы при легком течении ГЛПС в 1,2 раза, при среднетяжелом - в 1,8 раза, при тяжелом - в 2,2 раза.

Выявлена прямая связь средней силы между задержкой фекального опорожнения и содержанием ИЛ-1 ($r=0,51$), ИЛ-8 ($r=0,57$), ФНО ($r=0,63$), ИФН- γ ($r=0,42$); вздутием живота и содержанием ИЛ-1 ($r=0,64$), ИЛ-8 ($r=0,58$), ФНО ($r=0,49$), ИФН- γ ($r=0,46$). У этих же больных имеется прямая связь средней силы между содержанием АЛТ и концентрацией ИЛ-1 ($r=0,55$), ИЛ-8 ($r=0,48$), ФНО ($r=0,59$), ИФН- γ ($r=0,44$); содержанием АСТ и концентрацией ИЛ-1 ($r=0,37$), ИЛ-8 ($r=0,45$), ФНО ($r=0,42$), ИФН- γ ($r=0,39$).

Таким образом, у пациентов с нарушением моторной функции кишечника и цитолитическим синдромом имеется прямая связь средней силы с уровнем провоспалительных цитокинов.

Провоспалительные цитокины приводят к повышению проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, отеку ткани, тромбоцитопении. Эти изменения развиваются, в том числе, в печени и слизистой ЖКТ. Клинически это проявляется цитолитическим синдромом и гепатомегалией, повышением проницаемости кишечного барьера, приводящему к увеличению содержания токсинов кишечного происхождения в крови и усилению выраженности интоксикационного синдрома.

Для оценки состояния гемодинамики печени у больных ГЛПС проведена реогепаатография. Исследование показало, что при ГЛПС имеют место изменения внутripеченочной гемодинамики в виде снижения кровенаполнения бассейна а. hepatica, снижения тонуса артерий сопротивления и затруднения венозного оттока. Выявлена корреляционная связь средней силы между содержанием АЛТ и амплитудой реографической волны ($r=0,42$), максимальной скоростью периода быстрого наполнения ($r=0,44$) и средней скоростью периода медленного наполнения ($r=0,45$). Высокая частота развития цитолитического синдрома при ГЛПС в периоде реконвалесценции обусловлена сохраняющимися изменениями гемодинамики, особенно снижением тонуса артерий сопротивления.

По данным эластометрии значения жесткости ткани печени повышались в периоде разгара и достоверно отличались от показателей контрольной группы. У пациентов не выявлено корреляционной связи между значениями жесткости ткани печени и содержанием АЛТ. Было установлено, что у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ГЛПС с выраженным болевым синдромом в животе и поясничной области значение жесткости ткани печени достоверно превышало аналогичный показатель у пациентов без болевого синдрома, что связано с более выраженными микроциркуляторными нарушениями в печени и органах брюшной полости у пациентов с выраженным болевым синдромом.

Для подтверждения роли первично сосудистого характера нарушений в генезе поражения печени при ГЛПС проведена биоконъюнктивальная микроскопия. У больных ГЛПС выявлены внесосудистые (периваскулярный отек - у 57%, геморрагии - у 27%), сосудистые (нарушение артериоло-веноулярного соотношения за счет расширения венул - у 68,0%, извитость и неравномерность калибра венул - у 76 %, извитость и неравномерность калибра капилляров и артериол - у 54 %) и внутрисосудистые изменения (замедление тока крови, сладж эритроцитов, запустевание сосудов, прерывистый ток крови, очень редко полное прекращение кровотока в отдельных сосудах: в венулах - у 78,0% больных, в капиллярах - у 52,0%, в артериолах - у 41,0%). Значения конъюнктивальных индексов зависят от степени тяжести и периода заболевания.

Установлена прямая связь средней силы между сосудистыми изменениями и содержанием АЛТ ($r=0,45$), индиканом ($r=0,58$), КР ($r=0,45$). Обнаружена прямая связь средней силы между внутрисосудистыми изменениями и содержанием АЛТ ($r=0,42$), индиканом ($r=0,40$), КР ($r=0,43$). Доказана прямая связь средней силы между внесосудистыми изменениями и концентрацией аммиака ($r=0,55$). Эти данные дополнительно подтверждают связь поражения печени с нарушением микроциркуляции и изменениями в слизистой оболочке ЖКТ при ГЛПС.

Дополнительно с целью универсальной оценки состояния кровоснабжения органов брюшной полости была проведена эластометрия почек. Оценивались жесткость ткани почек и степень их васкуляризации. Выявлено достоверное снижение жесткости и степени васкуляризации почечной ткани в периоде разгара ГЛПС по сравнению с периодом полиурии ($p<0,001$). Установлено, что при тяжелой степени тяжести показатели кровенаполнения и жесткости почек в 2 раза ниже по сравнению со средней степенью. Установлена прямая сильная связь между степенью кровенаполнения и показателем жесткости в периоде разгара ($r=0,72$) и периоде полиурии ($r=0,93$). Выявлена обратная связь средней силы между показателем жесткости и концентрацией мочевины ($r=-0,51$), креатинина ($r=-0,57$), величиной протеинурии ($r=-0,40$). По нашему мнению, полученные результаты свидетельствуют о нарушении васкуляризации в почках и других органах брюшной полости.

Влияние почечной недостаточности на изменение печени при ГЛПС

Проведен анализ влияния почечной недостаточности на развитие поражения печени при ГЛПС. Все пациенты с ГЛПС были разделены на 2 группы по степени тяжести ОПН. Критерием являлась концентрация креатинина крови. В первую группу с содержанием креатинина более 600 мкмоль/л вошли 29 больных ГЛПС, во вторую группу (141 человек) были включены пациенты с концентрацией креатинина менее 600 мкмоль/л.

Клинические проявления поражения печени, такие, как боль в правом подреберье, болезненность края печени при ее пальпации, положительный симптом сотрясения справа, отмечены у 52,0% больных первой группы. При этом длительность болевого синдрома составила $3,4 \pm 1,0$ дня, болезненность печени при пальпации сохранялась $4,8 \pm 2,0$ дня. Аналогичные клинические данные во второй группе встречались только у 44,1% обследованных. Болевой синдром длился $1,2 \pm 0,5$ дня, болезненность при пальпации печени сохранялась $2,2 \pm 1,6$ дня. В первой группе гепатомегалия в периоде разгара наблюдалась у 96,0% больных, в периоде реконвалесценции – у 80,0%; во второй группе у 81,9 % и 37,9% соответственно.

В периоде разгара обращает на себя внимание преобладание концентрации АСТ над АЛТ у 80,0% больных первой группы. Во второй группе в периоде разгара преобладание содержания АСТ над АЛТ наблюдалось только у 44,0% больных ГЛПС. Хотя уже в первые дни полиурического периода ГЛПС в обеих группах происходила смена на более традиционное преобладание АЛТ над АСТ. Преобладание увеличения АСТ в периоде разгара свидетельствует, в том числе, о более глубокой степени повреждения гепатоцитов на фоне ОПН.

В периоде разгара у 37,5% пациентов 1 группы выявлена гипохолестеринемия. Среди пациентов 2 группы снижение содержания холестерина в периоде разгара наблюдалось только у 15,2% больных.

Снижение содержания общего белка в периоде разгара зарегистрировано у 54,1% больных ГЛПС первой группы и лишь у 20,1 % второй группы.

Гипоальбуминемия в периоде разгара наблюдалась у 100% больных первой группы и у 54,2% второй группы.

Содержание токсинов кишечного происхождения (аммиак, индикан, КР) в периоде разгара у больных первой группы было достоверно выше, чем у пациентов второй группы.

Учитывая вышеизложенное, при ГЛПС на фоне острого повреждения почек развивается поражение печени, проявляющееся гепатомегалией, более длительным болевым синдромом, гиперферментемией с преобладанием величины АСТ над АЛТ, гипохолестеринемией, гипопроотеинемией и гипоальбуминемией, увеличением содержанием токсинов кишечного происхождения. Признаками, указывающими на начинающееся поражение печени, являются

сочетание гепатомегалии с гиперферментемией с преобладанием величины АСТ над АЛТ в первые дни периода разгара.

Полученные данные свидетельствуют о наличии связи между тяжестью острого повреждения почек и поражением печени у ряда больных. Считаем возможным выявленные изменения охарактеризовать понятием почечно-печеночный синдром при ГЛПС.

Развитие поражения печени при ГЛПС, по нашему мнению, имеет следующий патогенетический механизм (рисунок 1).

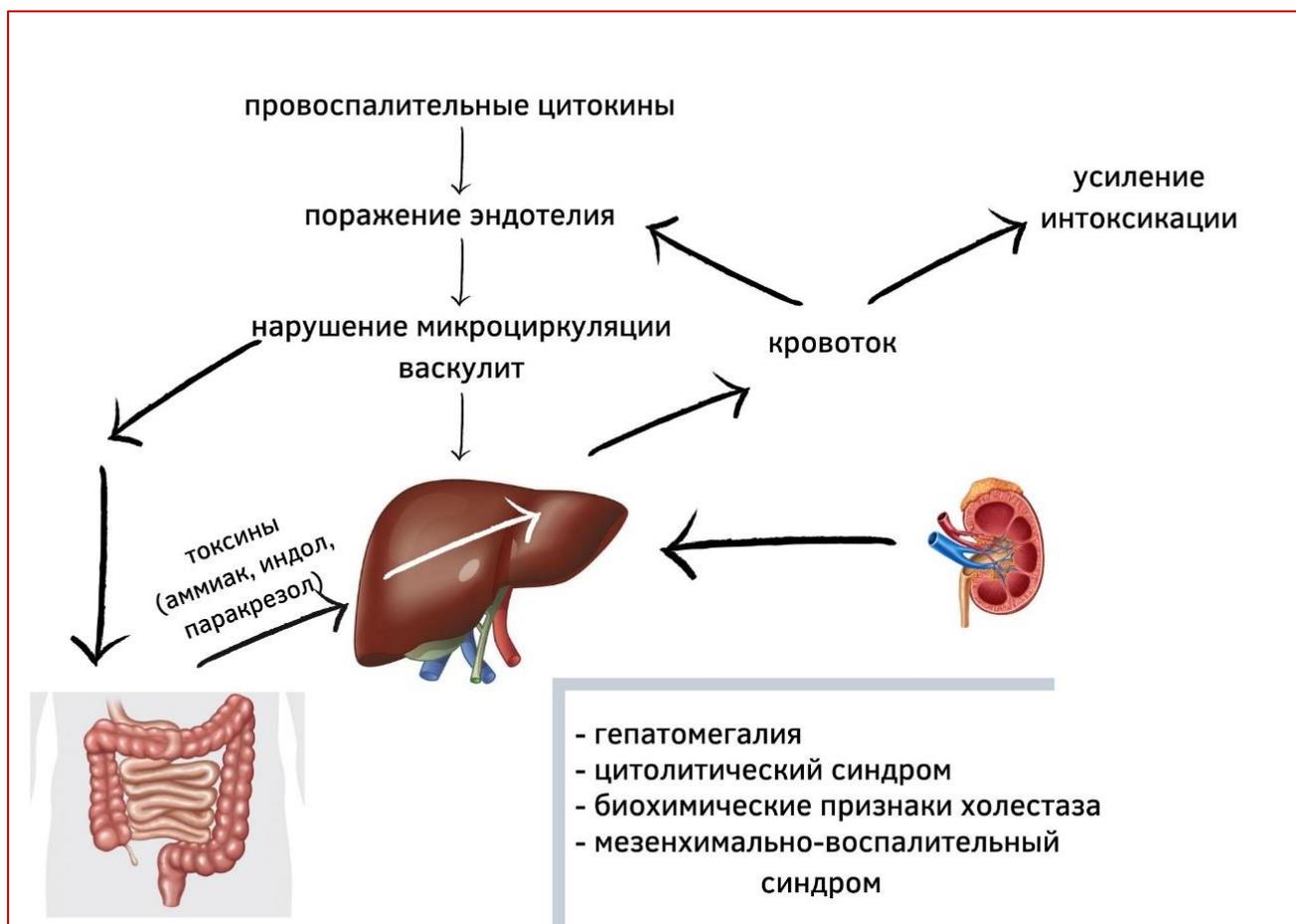


Рисунок 1 - Патогенез поражения печени при ГЛПС

Первичное выделение провоспалительных цитокинов приводит к повреждению эндотелия сосудов микроциркуляторного русла и развитию васкулита. Эти нарушения микроциркуляции развиваются, в том числе, в печени, что сопровождается развитием явлений отека и дистрофии гепатоцитов, повышением проницаемости мембран гепатоцитов, приводящие к развитию цитолитического синдрома.

Одновременно на развитие поражения печени влияют микроциркуляторные нарушения в слизистой ЖКТ, что сопровождается повышением проницаемости кишечного барьера, всасыванием токсинов кишечного происхождения и поступлением их в систему воротной вены. Особенно это выражено у пациентов с признаками нарушения моторной функции кишечника (задержка фекального опорожнения более 72 часов, вздутие живота). И у этих же больных

нарушается детоксикационная функция печени, в связи с чем токсины кишечного происхождения поступают в общий кровоток, что приводит к развитию следующих звеньев патогенеза:

Во-первых, из-за прямого повреждающего действия индикана и паракрезола на эндотелий кровеносных сосудов усиливаются микроциркуляторные нарушения в печени. Во-вторых, клинически усиливается интоксикационный синдром. И в конечном итоге, развивающееся при ГЛПС острое повреждение почек приводит к дополнительной нагрузке на печень по элиминации токсических веществ. Таким образом, воздействие на печень при ГЛПС носит многокомпонентный характер.

Эффективность лактулозы и мониторингового толстокишечного сорбционного диализа в терапии поражения печени при ГЛПС

Учитывая роль токсинов кишечного происхождения в поражении печени при ГЛПС, с целью воздействия на это звено патогенеза необходимо использовать методы терапии, направленные на уменьшение их всасывания и последующую эвакуацию из ЖКТ.

У 20 больных легкой и средней степени тяжести ГЛПС с цитолитическим синдромом и задержкой дефекации более 72 часов использовали лактулозу. Препарат назначали на 10 дней, с последующим контролем биохимических показателей и токсинов кишечного происхождения. При использовании лактулозы достоверно чаще происходила нормализация биохимических показателей, характеризующих цитолитический синдром ($\chi^2 = 5,227$ при $p < 0,05$). В группе больных, получавших лактулозу, достоверно чаще снижалось содержание индикана по сравнению с группой без лактулозы. Уровень КР при использовании лактулозы достоверно чаще снижался по сравнению с группой без лактулозы только при легкой степени тяжести ГЛПС. При легкой и средней степени тяжести ГЛПС лактулоза субъективно хорошо переносилась и не вызывала побочных явлений. При тяжелой степени тяжести ГЛПС не назначали лактулозу из-за вероятных паретических изменений кишечника (усиление вздутия живота).

У 12 пациентов тяжелой степени тяжести ГЛПС с цитолитическим синдромом была проведена оценка эффективности использования мониторингового толстокишечного сорбционного диализа (МТСД). МТСД проводили на 7-8 дни болезни. До сеанса МТСД и через 10 дней исследовали в сыворотке крови содержание АЛТ, аммиака, индикана, КР. Через 10 дней после использования МТСД концентрация индикана и КР в обеих группах была достоверно ниже по сравнению с начальными значениями, но в группе с использованием сеанса МТСД она была достоверно ниже по сравнению с группой без МТСД. Содержание АЛТ на 10 день снизилось в обеих группах, но без достоверных отличий между группами.

Таким образом, для уменьшения всасывания кишечных токсинов можно рекомендовать пациентам ГЛПС с цитолитическим синдромом и задержкой фекального опорожнения более 72

часов при легкой и средней степени тяжести назначение лактулозы, при тяжелой степени - проведение сеанса МТСД.

Выводы

1. У больных ГЛПС, главным образом при тяжелой и среднетяжелой степени тяжести, развивается поражение печени, проявляющееся гепатомегалией и болезненностью печени при пальпации. Преобладающим биохимическим синдромом является цитолитический синдром.
2. При ГЛПС выявлены изменения внутрипеченочной гемодинамики в виде снижения кровенаполнения бассейна а. hepatica, снижения тонуса артерий сопротивления и затруднения венозного оттока; более высокая частота развития цитолитического синдрома при ГЛПС в периоде реконвалесценции обусловлена сохраняющимися изменениями гемодинамики, особенно - снижением тонуса артерий сопротивления.
3. В периоде разгара важную роль играет развитие универсальной воспалительной реакции с участием цитокинов, приводящее к микроциркуляторным нарушениям, повреждению эндотелия сосудов (в том числе в ЖКТ), с последующим поражением печени.
4. В механизме поражения печени имеет значение состояние ЖКТ - задержка фекального опорожнения более 3-х дней влияет на детоксикационную функцию печени и сопровождается увеличением содержания токсинов кишечного происхождения в крови (индикана, аммиака, фенола, паракрезола и ароматических оксикислот), приводя к усилению интоксикационного синдрома.
5. Доказана связь между тяжестью почечной недостаточности и поражением печени, что характеризуется понятием почечно-печеночный синдром в патогенезе и клинической симптоматике ГЛПС.
6. Установлена эффективность использования лактулозы при легком и среднетяжелом течении ГЛПС; при тяжелом течении болезни эффективен метод мониторингового толстокишечного сорбционного диализа.

Практические рекомендации

1. При оценке тяжести течения ГЛПС рекомендуется использовать показатели клинико-функционального состояния ЖКТ и печени, содержание цитокинов, аммиака, индикана, паракрезола и ароматических оксикислот, а также метод реогепатографии и УЗИ-эластометрии.
2. Для диагностики функционального состояния печени в периоде поздней реконвалесценции необходимо исследовать биохимические показатели и проводить УЗИ печени.

3. В терапии поражения печени при легком и среднетяжелом течении ГЛПС с цитолитическим синдромом и задержкой фекального опорожнения более 72 часов показано использовать лактулозу.
4. Для улучшения состояния печени в лечении тяжелых форм ГЛПС с цитолитическим синдромом и задержкой фекального опорожнения более 72 часов рекомендовано использовать метод мониторингового толстокишечного сорбционного диализа.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Считаем важным изучение поражения печени при ГЛПС у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени (неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет, хронические гепатиты) и поиск методов коррекции нарушенных функций.

Необходимо исследовать показатели системного воспаления у реконвалесцентов ГЛПС, так как длительное его сохранение представляет угрозу развития последующей патологии сердечно-сосудистой системы.

Список публикаций

1. Патология печени у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Т.М. Каменщикова, В.И. Рябов, З.Г. Клычникова, Т.В. Савельева // Актуальные проблемы природноочаговых инфекций: Материалы II республиканской научно-практической конференции. – Ижевск, 1998. -С.78-82.
2. Острая циркуляторная недостаточность при летальных исходах от ГЛПС / Т.М. Каменщикова, В.С. Осинцева, С.Л. Станкевич // Актуальные проблемы природноочаговых инфекций: Материалы II республиканской научно-практической конференции. - Ижевск, 1998. -С.133-134.
3. ОПН при ГЛПС, как причина летальных исходов / Т.М. Каменщикова, В.И. Рябов, В.С. Осинцева, К.М. Яковлев // Актуальные проблемы природноочаговых инфекций: Материалы II республиканской научно-практической конференции. – Ижевск, 1998. - С.132-133.
4. Патология пищеварительной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом/ Т.М. Каменщикова, В.И. Рябов, В.С. Осинцева// Современные тенденции развития гастроэнтерологии. Тез. докл. научн. конф. 16-17 апреля 1998 г. - Ижевск, 1998. -С.238-240.
5. Некоторые показатели состояния печени у перенесших ГЛПС/ Т.В. Савельева, Л.Т. Пименов, Т.М. Каменщикова // Природно-очаговые инфекции в России: современная эпидемиология, диагностика, тактика защиты населения. - Омск, 1998. –С.32-35.
6. Клинико-функциональные нарушения печени у больных ГЛПС/ Т.М. Каменщикова, В.И. Рябов, Т.В. Савельева, Д.С. Сарксян// V Всероссийский съезд врачей-инфекционистов. – М.: 1998. –С.270-271.
7. Применение метода реогепаатографии для оценки органного кровотока в печени при ГЛПС/ Т.М. Каменщикова, Л.Г. Краюшкина // Современные тенденции развития гастроэнтерологии. Тез. докл. научн. конф. 17-18 сентября 2004г. –Ижевск. -2004. - С.133-135.

8. Функционально-морфологическая характеристика поражения печени при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Т.М. Каменщикова, Л.А. Давыдова, Л.Г. Краюшкина, Н.В. Николаева, Т.В. Мерзлякова, В.В. Березина, З.Г. Гиззатуллина // Труды Ижевской государственной медицинской академии: сб. науч. ст. –Т.44. -Ижевск, 2006. –С.162-163.
9. Клинико-функциональное состояние печени при геморрагической лихорадке с почечным синдромом/ Т.М. Каменщикова, Я.М. Вахрушев, Н.А. Виноградов// Актуальные вопросы билиарной патологии: Тезисы пленума. Ижевск, 12-13 октября 2006 г. –М.: Анахарсис, 2006. –С.75-76.
10. Оценка функционального состояния печени при тяжелых формах геморрагической лихорадки с почечным синдромом/ Т.М. Каменщикова, Я.М. Вахрушев, Н.А. Виноградов // Тезисы VII съезда Научного общества гастроэнтерологов России, посвященного 40-летию Всесоюзного научно-исследовательского института гастроэнтерологии-Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, Москва, 20-23 марта 2007 г. – М.: Анахарсис, 2007. -С.386-387
11. Дезинтоксикационный эффект мониторингового толстокишечного сорбционного диализа при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ж.И. Бородина, Т.Г. Поздеева, Д.С. Сарксян, Г.А. Малинина, Т.М. Каменщикова // Материалы 2 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва. - 29-31 марта 2010г. – С. 46.
12. Гематологические индексы интоксикации в характеристике интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ж.И. Бородина, Т.Г. Поздеева, Г.А. Малинина, Т.М. Каменщикова // Материалы 3 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва. - 28-30 марта 2011г. – С. 55.
13. Осмолярность крови в изучении интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ж.И. Бородина, Т.Г. Поздеева, Г.А. Малинина, Т.М. Каменщикова // Материалы 3 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва. - 28-30 марта 2011г. – С. 56.
14. Характеристика поражения печени при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Т.М. Каменщикова, Ж.И. Бородина // Материалы 3 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва. - 28-30 марта 2011г. – С. 156.
15. Роль желудочно-кишечного тракта в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом/ Ж.И. Бородина, Т.Г. Поздеева, М.В. Петренко, Е.В. Малых, Т.М. Каменщикова // Материалы 4 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва. - 28-30 марта 2011г. – С. 66.
16. Морфологические изменения слизистой желудочно-кишечного тракта у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом/ Ж.И. Бородина, Т.М. Каменщикова// Материалы 6 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням Москва, 2014г. С. 50.
17. **Клинико-морфологическое обоснование участия желудочно-кишечного тракта в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Ж.И. Бородина, О.В. Малинин, Т.М. Каменщикова, Л.А. Давыдова, М.В. Петренко, В.В. Малеев // Журнал «Инфекционные болезни». – 2017. -№4. -С.20-25.**
18. **Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в патогенезе интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ж.И. Бородина, Т.М. Каменщикова, О.В. Малинин, К.М. Манахов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. - Том 12. -№ 6 (72). - С. 11-15.**

19. Показатели микроциркуляции и жесткости паренхимы почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, исследованные методом эластометрии / Т.М. Каменщикова, К.М. Манахов, А.Б. Бабочкин, О.В. Малинин, М.В. Дударев, Ж.И. Бородина, Л.И. Багаутдинова, А.Е. Шкляев, Д.С. Сарксян, А.Е. Платонов, В.В. Малеев // Инфекционные болезни. – 2019. –Т.17. -№1. -С.52-57.
20. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом при сахарном диабете / К.М. Манахов, Т.М. Каменщикова, О.Е. Царенко, Ж.И. Бородина, Л.И. Багаутдинова, Д.С. Сарксян, О.В. Малинин, М.В. Дударев, А.Е. Шкляев, А.Е. Платонов, В.В. Малеев // Терапевтический архив. -2019. –Том 91. - № 11. –С.10-15.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланиновая аминотрансфераза
АМОК - аппарат мониторингового очищения кишечника
АСТ - аспарагиновая аминотрансфераза
ГЛПС - геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ИЛ - интерлейкин
ИФА - иммуноферментный анализ
ИФН-γ - интерферон гамма
КР - ксантопротеиновая реакция
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
МТСД - мониторный толстокишечный сорбционный диализ
ПТИ - протромбиновый индекс
РНИФ - реакция непрямой иммунофлюоресценции
УЗИ - ультразвуковое исследование
УР - Удмуртская Республика
ФНО - фактор некроза опухоли
ЩФ - щелочная фосфатаза